

# SAĞLIK BİLİMLERİNDE YENİ TRENDLER VE SINIRLAR



All Sciences Academy



# *SAĞLIK BİLİMLERİNDE YENİ TRENDLER VE SINIRLAR*

**Editor**  
**Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU**





***Sağlık Bilimlerinde Yeni Trendler ve Sınırlar***  
***Editör: Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU***

**Dizayn:** All Sciences Academy Design  
**Basım Tarihi:** Ekim 2024  
**Yayıncı Sertifika Numarası:** 72273  
**ISBN:** 978-625-6314-50-4

© All Sciences Academy

[www.allsciencesacademy.com](http://www.allsciencesacademy.com)  
[allsciencesacademy@gmail.com](mailto:allsciencesacademy@gmail.com)

## İÇERİK

<b>1. Bölüm</b>	<b>7</b>
İlaç Tasarımlarında Moleküler Dinamik Simülasyonları ve Uygulamaları; RMSD ve RMSF <i>Alpaslan BAYRAKDAR</i>	
<b>2. Bölüm</b>	<b>24</b>
Parkinson Hastalığının Klinik ve Nörobiyolojik Temelleri <i>Enes KARA</i>	
<b>3. Bölüm</b>	<b>57</b>
Kısa Dental İmplantların Klinik Kullanımı <i>Fatma KAVRUK, Hasan HATİPOĞLU</i>	
<b>4. Bölüm</b>	<b>73</b>
Fibromiyalji Sendromunun Klinik ve Nörobiyolojik Temelleri <i>Enes KARA</i>	
<b>5. Bölüm</b>	<b>99</b>
Hamsterda Sindirim Sistemi Anatomisi <i>Gülseren KIRBAŞ DOĞAN</i>	
<b>6. Bölüm</b>	<b>112</b>
Mikrobiyoloji ve Biyosensörler <i>Şükran ÖZTÜRK</i>	
<b>7. Bölüm</b>	<b>137</b>
Taramalı Elektron Mikroskobu ve Veteriner Bilimleri Alanında Kullanımı <i>Mustafa KORKMAZ, Şükrü Hakan ATALGIN, Mehmet CAN</i>	
<b>8. Bölüm</b>	<b>158</b>
Veteriner Anatomide Kullanılan Kadavra Tespit Yöntemleri <i>Mustafa KORKMAZ, Soner BEKMEZCİ, Mehmet CAN</i>	
<b>9. Bölüm</b>	<b>183</b>
Radyolojide Dış Kaynak Kullanımı <i>İbrahim TÜRKMEN, Serpil EMİKÖNEL, Engin TEKİN</i>	

<b>10. Bölüm</b>	<b>208</b>
Tip 1 Diyabette İskemik Kalp Hasarı ve Endoplazmik Retikulum Stresinin Rolü	
<i>Zerrin KUTLU</i>	
<b>11. Bölüm</b>	<b>217</b>
Avasopasem Manganese: Süperoksit Dismutaz Mimetik Etkisi ve İskemik Kalp Hasarında Rolü	
<i>Zerrin KUTLU</i>	
<b>12. Bölüm</b>	<b>225</b>
Fermente Gıdalar ve Sağlık	
<i>Zeynep KİLCİ</i>	
<b>13. Bölüm</b>	<b>242</b>
Meyve Polifenollerinin Antidiyabetik Etkileri	
<i>Nesibe ARSLAN BURNAZ, Huri İLYASOĞLU, Tuba Eda ARPA ZEMZEMOĞLU</i>	
<b>14. Bölüm</b>	<b>268</b>
Periimplantitis Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar	
<i>Ulfaat MASHADİYEV, Hakan ÖZDEMİR</i>	
<b>15. Bölüm</b>	<b>289</b>
Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan Akıllı İlaç Taşıma Sistemleri	
<i>Ceren AYPARLAR, Sevim Feyza ERDOĞMUŞ</i>	
<b>16. Bölüm</b>	<b>306</b>
Akut Böbrek Yetmezliği Olan Hastanın Orem'in Öz Bakım Kuramına Göre Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu	
<i>İlknur PALAZ</i>	
<b>17. Bölüm</b>	<b>316</b>
Kedi ve Köpeklerde Periton Diyalizi	
<i>Ömer KIZIL, İlayda Ülkü KEKEÇ</i>	
<b>18. Bölüm</b>	<b>344</b>
Afet Durumlarında Sağlık Çalışanlarının Ruh Sağlığı: Öncesi, Anı ve Sonrası Süreçlerde Karşılaşılan Sorunlar ve Çözüm Önerileri	
<i>Eren DEMİR, İbrahim DUMAN</i>	

<b>19. Bölüm</b>	<b>356</b>
Kobayda Sindirim Sistemi Anatomisi <i>Gülseren KIRBAŞ DOĞAN</i>	
<b>20. Bölüm</b>	<b>369</b>
Yapay Zekânın Psikiyatri Alanına Yansımaları <i>Sema İÇEL</i>	
<b>21. Bölüm</b>	<b>387</b>
Dededen Toruna Her Yönüyle Kumar Bağımlılığı ve Tedavi Yöntemleri <i>Sema İÇEL</i>	
<b>22. Bölüm</b>	<b>402</b>
Sürdürebilir Et Üretimi <i>Emine Hülya İLKAY, Hamza BOZKIR</i>	
<b>23. Bölüm</b>	<b>419</b>
Hücre Ölüm Yolakları <i>Hasan ŞİMŞEK</i>	
<b>24. Bölüm</b>	<b>436</b>
Parkinson Hastalığı ve Hemşirelik Bakımı <i>İsmail KELEŞ, Sedat DOĞAN</i>	
<b>25. Bölüm</b>	<b>446</b>
İnfertilite Patofizyolojisinde Epigenetik Modifikasyonlar <i>Nurhan AKARAS</i>	
<b>26. Bölüm</b>	<b>465</b>
Perinatal Kayıp ve Yas Sürecinde Hemşirelik Yaklaşımı <i>Tuğba ÖZTÜRK</i>	
<b>27. Bölüm</b>	<b>480</b>
Hayvanlarda Aquaporin'ler (Aqp'ler) ve Etkileri <i>Hülya KARA, Derviş ÖZDEMİR</i>	
<b>28. Bölüm</b>	<b>490</b>
Bakterilerin Neden Olduğu Deri Enfeksiyonları <i>Abdulkaki AKSAKAL</i>	

Virüslerin Neden Olduğu Deri Enfeksiyonları

*Abdülbaki AKSAKAL*

# **İlaç Tasarımlarında Moleküler Dinamik Simülasyonları ve Uygulamaları; RMSD ve RMSF**

**Alpaslan BAYRAKDAR<sup>1</sup>**

1- Doç. Dr.; Iğdır Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü. alpaslan.bayrakdar@igdir.edu.tr ORCID No: 0000-0001-7967-2245

## ÖZET

Sağlık alanındaki sürekli artan ihtiyaçlardan ve mevcut tedavi yöntemlerinin sınırlamalarından dolayı yeni ilaç tasarımlarına olan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır. Hastalıklara sebep olan bakteri, virüs, mantar ve protozoalar gibi mikrobiyal organizmaların kompleks yapıları ve bireysel farklılıkları, etkili ve hedefe yönelik tedavi çözümleri arayışını zorunlu kılmaktadır. Modern ilaç geliştirme süreçleri, bu ihtiyaçlara yanıt verebilmek için sürekli olarak yenilikçi yaklaşımlar aramaktadır. Bu bağlamda, moleküler dinamik simülasyonları (MD) önemli bir rol oynamaktadır.

Moleküler dinamik simülasyonları, biyomoleküllerin atomik düzeydeki hareketlerini ve etkileşimlerini simüle ederek ilaç tasarımı sürecinde derinlemesine analizler yapmayı mümkün kılar. Bu yöntemler, moleküllerin yapı ve dinamiklerini inceleyerek, potansiyel ilaç adaylarının etkilerini ve yan etkilerini daha hızlı ve hassas bir şekilde öngörmeyi sağlar. MD simülasyonları, moleküler etkileşimleri modelleyerek ve etkileşimlerin zaman içindeki değişimini gözlemleyerek, yeni ilaçların etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmede kritik bir araçtır.

Sonuç olarak, moleküler dinamik simülasyonları, ilaç tasarım süreçlerinde deneme-yanılma yöntemlerinin yerine daha hızlı ve maliyet etkin bir yaklaşım sunarak, yeni ilaçların geliştirilmesini ve mevcut tedavi yöntemlerinin iyileştirilmesini sağlamada önemli bir katkı sunmaktadır.

*Anahtar Kelimeler – İlaç tasarım, Moleküler dinamik, Simülasyon, RMSD, RMSF*

---

## GİRİŞ

Sağlık alanındaki çalışmalar insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanlar var olmalarından bugüne kadar geçen zamanda kendi sağlıklarını veya bulundukları çevrede yaşayan canlıların hayat standartlarını tehdit eden hastalıklarla mücadele etmişlerdir. İlk zamanlarda doğal çevrede bulunan bitkilerin kökleri, yaprakları, çiçekleri veya meyveleri gibi doğal bileşenleri bu mücadelede kullanılmıştır (Abdallah, Alhatlani, de Paula Menezes, & Martins, 2023; Kaur & Ahmed, 2021). Bu bitkiler günümüzde fitoterapötikler olarak isimlendirilmektedir. Zamanla insanlar bu bitkilerin hangi rahatsızlıklar için kullanılabilecekleri konusunda bir tasnifini gerçekleştirmişlerdir. Çalışmaların bir sonraki adımı tedavi amaçlı kullanılan bu bitkilerin iktiva ettikleri biyoaktif bileşenlerin belirlenmesi olmuştur. Bitkilerdeki tedavi edici bileşenlerin belirlenmesi aynı zamanda modern ilaç tasarımlarının da temelini oluşturmuştur (Aware et al., 2022; Pirintsos et al., 2022).

Modern tıp'ının gelişimi özellikle 19. yüzyılın ikinci yarısında ve 20. yüzyılın başlarında hız kazanmıştır. Bu dönemde, bilimsel yöntemlerin ve teknolojik ilerlemelerin tıp alanında etkili bir şekilde uygulanmaya başlanmasıyla birlikte fitoterapiyi daha etkin ve bilimsel temelli bir tedavi yöntemi haline getirmiştir. Geleneksel bilgilerin ötesine geçen modern araştırmalar, bitkilerin içerdikleri biyoaktif bileşenlerin detaylı analizini mümkün kılarak, fitoterapinin mekanizmalarını ve etkilerini daha iyi anlamamıza olanak sağlamıştır (Ivanović, Islamčević Razboršek, & Kolar, 2020).

Mikrobiyoloji, anatomi, fizyoloji ve farmakoloji gibi alanlardaki bilimsel ilerlemeler, modern tıpin temelini oluşturmuş ve hastalıkların nedenleri, tanıları ve tedavileri konusundaki bilgileri derinleştirmiştir. Böylece fitoterapinin modern tedaviye entegrasyonu, hastalıkların tedavisinde daha geniş bir yelpazede etkili ve doğal seçenekler sunma potansiyelini artırmıştır (Jamal & Arts, 2023).

Farmakoloji alanındaki ilerlemeler, modern ilaç tasarımlarını ve laboratuvar çalışmalarını daha da önemli hale getirmiştir. Bu kapsamlı alan, hastalıkların etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi için yeni ilaçların geliştirilmesi, mevcut tedavi yöntemlerinin iyileştirilmesi ve hastalıkların kökenlerinin anlaşılması amacıyla yoğun bir araştırma ve geliştirme faaliyetini içermektedir. Laboratuvarlarda gerçekleştirilen deneyler, hastalıkların moleküler düzeyde anlaşılmasına ve bu bilgilerin temelinde etkili ilaçların tasarlanmasına yönelik temel adımları oluşturur. Modern ilaç tasarımları, multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir ve biyokimya, genetik, biyoteknoloji ve farmakoloji gibi alanların birleşimini içerir (Nisar et al., 2024). Bu girişimler, sağlık sektörünü dönüştürerek hastalıkların tedavisinde daha etkili ve hedefe yönelik çözümler sunma potansiyeli taşımaktadır.

Diğer taraftan tedavi amaçlı yapılan laboratuvar çalışmaları, önemli bilimsel ve terapötik kazanımlar sağlamakla birlikte bazı önemli zorluk ve kısıtlamalara da sahiptir (Schneider et al., 2020). Potansiyel tehlikeli madde kullanımı bu zorluk ve kısıtlamaların başında gelir. Birçok laboratuvar çalışması, etkili bileşenleri belirlemek ve bunları sentezlemek için çeşitli kimyasal ve biyolojik maddeler içerir. Dolayısıyla bu süreç laboratuvarında çalışan araştırmacılar için birçok olası riski içinde barındırır. Diğer bir kısıtlama, bir ilaç için ortalama geliştirme sürecinin 12-15 yıl olduğu düşünüldüğünde, ilaç tasarımlarının geliştirilme sürecini ifade eden zaman faktörüdür. Laboratuvar çalışmaları genellikle yıllar süren bir süreçtir ve bu süre zarfında birçok deneme-yanılma evresi geçilebilir. Bu durum, araştırmacıların sabırlı olmalarını ve uzun vadeli bir perspektife sahip olmalarını gerektirir. Bir diğer kısıtlama maddi giderlerdir. Geliştirilen bir ilaç için kullanılan kimyasallar, analizler, başarısız denemeler dâhil klinik deneme aşamaları, ilacın ruhsatlanması gibi ilaç geliştirme öncesi ve sonrası araştırma, geliştirme ve onaylama süreçleri ortalama bir ilaç için 2 milyar

dolara yakın bir maliyete sahiptir (Lobo, 2020; Neumann, Cohen, & Ollendorf, 2021).

Bahsedilen zorluk ve kısıtlamaları önemli ölçüde aşmak için özellikle son elli yıldaki fizik, kimya, biyoloji ve bilgisayar teknolojileri alanındaki hızlı gelişmeler birçok alanda multidisipliner yaklaşımları ön plana çıkarmıştır. Özellikle kuantum kimyasal ve moleküler mekanik hesaplama temelli yöntemler biyo-informatik alanında çalışan araştırmacıların, yeni ilaçlar adaylarının moleküler özelliklerini ve biyoaktivitelerini hem hassas hemde daha kısa sürede öngörmelerini sağlamıştır (Avram et al., 2020; Gaurav, Agrawal, Al-Nema, & Gautam, 2022). Bilgisayar teknolojileri sayesinde verilerin depolaması ve daha yüksek işlemci performansları sayesinde, moleküler modelleme, tahmin edilen verilerin doğruluğundan ödün vermeden ilaçla ilgili sorunları çözerek klinik safhaya geçilmesinde çok verimli olmuştur (Phillips et al., 2020). Görüldüğü gibi, biyo-informatik yaklaşımlar moleküler düzeyde ilaç etkileşimlerini hesaplayarak laboratuvar maliyetlerini optimize etmede önemli bir rol oynayabilir. Böylece yeni ilaç tasarımları için yapılan moleküler modelleme çalışmaları, deneme-yanılma süreçlerini minimize ederek, belirli moleküler yapıların etkinliği konusunda daha önceden kestirilebilir sonuçlar sağlayarak gereksiz maliyetleri ve kaynak israfını önleme potansiyeline sahiptir. Bu da ilaç tasarım süreçlerinde önemli ölçüde maliyet tasarrufuna ve daha hızlı sonuçlara ulaşma imkânı sunabilir.

Yeni ilaç tasarımlarında, laboratuvar çalışmalarına öngörüler sunmak için kullanılan pek çok çalışma ve analizler mevcuttur. Bu çalışma ve analizler yeni ilaç adaylarının modellenmesinde, ilaç adaylarına benzer literatürdeki başka moleküllerin belirlenmesinde, ilaç benzerliğinin araştırılmasında, Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Ekskresyon, Toksikolojik (ADMET) analizlerinde, etkileşime girebilecekleri hedef proteinlerin tahmin edilmesinde, ligandlar ile hedef proteinlerin etkileşim mekanizmalarının tahmininde (moleküler kenetlenme) ve bu tahminlerin doğrulanmasında (moleküler dinamik) yaygın bir şekilde kullanılır (Agrwal et al., 2022; Rudrapal et al., 2022).

Sonuç olarak, ilaç geliştirme süreçlerinde araştırmacıların karşılaştıkları kısıtlama ve zorluklara karşı uygulanabilecek yeni yöntemlerin yeni ilaç geliştirme sürecinde toplam maliyete önemli kazanımlar sağlayacağı açıktır. Bu bölümde yukarda sayılan analiz ve çalışmalardan moleküler dinamik simülasyonları (MD) üzerinde durulacaktır. MD simülasyonundan elde edilen verilerin nasıl yorumlanabileceği, Tirozin kinase ile ligand arasında gerçekleştirilen moleküler kenetlenme çalışmasını doğrulamak için yapılan MD simülasyonu üzerinde açıklanacaktır.

## MOLEKÜLER DİNAMİK

Moleküler kenetlenme ve MD simülasyonları, ilaç tasarımı ve moleküler etkileşimlerin anlaşılması gibi alanlarda kullanılan işlevsel amaçları ve kullandıkları yöntemler açısından farklılık gösteren iki farklı hesaplamalı kimya tekniğidir. Moleküler kenetlenme moleküler etkileşimleri, *ab initio*, yoğunluk fonksiyonel teori gibi kuantum mekaniği temelli yöntemleri kullanarak yeni ilaç adayı bileşiğin hedef molekül (genellikle bir protein) ile olası bağlanma konformasyonlarını ve bağlanma affinitesini tahmin etmek için kullanılır (Dutkiewicz, 2022). Böylece ilaç adaylarının hedef molekülün aktif bölgesine uygun bir şekilde bağlanıp bağlanamayacağını ve gerçekleşen bağlanma etkileşim mekanizmasının incelenmesine olanak tanır.

Tablo 1. Moleküler dinamik simülasyonlarda kullanılan paket programlardan bazıları.

Yazılım	Kullanıldığı Alanlar	Kullanım Durumu	Kaynak
LAMMPS	Katı ve esnek malzemeler üzerinde uygulanabilecek çeşitli potansiyel işlevlere sahiptir. Moleküler sistemlerin	Ücretsiz, (GNU-GPLv2) ve açık kaynak kodlu.	Sandia
AMBER	potansiyel enerji fonksiyonlarını türetebilir.	Ticari	ambermd.org
CP2K	Katı, sıvı ve biyokimyasal yapılar üzerinde atomistik ve moleküler dinamik simülasyonlar gerçekleştirilebilir.	Ücretsiz (GNU-GPLv2)	CP2K
NAMD+ / VMD	Hızlı, Paralel MD, CUDA	Açık kaynak, Akademik kullanım	Beckman Institute
GROMACS	Üstün Performanslı Moleküler Dinamik	Ücretsiz (GNU-GPLv2)	Gromacs.org
BOSS	OPLS	Ticari	Yale University
ACEMD	MD simülasyonları, CHARMM veya AMBER kuvvet alanları kullanılarak gerçekleştirilir ve yüksek verimli CUDA teknolojisi sayesinde NVIDIA GPU'lar üzerinde çalışabilir. Moleküler yapılar için	Basit ücretsiz ve ticari sürümü bulunmaktadır.	Acellera Ltd
CHARMM	potansiyel enerji fonksiyonlarının oluşturulması. Özellikle biyomoleküler sistemlerin ve protein katlanma süreçlerinin incelenmesine odaklanır.	Ticari	charmm.org
ABALONE	sistemlerin ve protein katlanma süreçlerinin incelenmesine odaklanır.	Ücretsiz	Agile Molecule

Diğer taraftan MD atomların ve moleküllerin, klasik mekanik yasalarına dayanarak faz uzayında hareket ettikleri yörüngelerin simülasyonu için kullanılan bir yöntemdir (Badar, Shamsi, Ahmed, & Alam, 2022). Bu yöntem, atomik düzeyde moleküler sistemlerin zaman içindeki hareketlerinin ve etkileşimlerinin doğasını anlamak için hareket denklemlerinin bazıları Tablo 1’de verilen yazılımlar vasıtasıyla çözülmesini içerir.

### ***Moleküler Dinamik Simülasyonları***

Simülasyon yöntemleri, sistemlerin atomik düzeydeki karmaşık fiziksel özelliklerini hızlı ve hassas bir şekilde çözmeye yarayan güçlü araçlardır. MD yöntemi, 1957 yılında Alder ve Wainwright'in kaleme aldığı bir makalede, sert küre sisteminin katı ve sıvı alanlarıyla ilgili faz diyagramını analiz etmek amacıyla kullanılmıştır. MD simülasyonları, metaller, metal alaşımlar, yarı iletkenler, polimerler, nano materyaller, yeni ilaç adayları ve biyolojik sistemlere kadar geniş bir alanda malzemelerin bir çok özelliğini araştırmak için yaygın olarak kullanılır (Celik, 2014; Domekeli, Sengul, Celtek, & Canan, 2018; Johnson et al., 2016; Sengul, Celtek, & Domekeli, 2017; Song et al., 2021; Zhang, Mattern, & Eckert, 2011; Zhou, Johnson, & Wadley, 2004).

MD simülasyonlarda dikkat edilmesi gereken en önemli konu sistemin davranışlarını temsil eden doğru potansiyel fonksiyonun seçimidir. Seçilen potansiyel parçacıkların davranışını ne kadar doğru modellerse sistem hakkında o kadar doğru ve hassas sonuçlar elde edilir (Oluwajobi & Chen, 2011). Bu potansiyeller parçacık sisteminin potansiyel enerjisinin hesaplanması için kullanılan matematiksel fonksiyonlardır (Allen & Tildesley, 2017; Brenner, 2000; Frenkel & Smit, 2023). Esneklik, hesaplama hassasiyeti, geniş sıcaklık aralığında güvenilir sonuçlar sağlama ve hesaplama hızı potansiyel seçiminde önemli kriterlerdir.

MD simülasyonları klasik mekanik yasalarını kullanarak birbiriyle etkileşen atomlar için hareket denklemlerini çözerek, atomların zamana bağlı durumlarının elde edilmesinde teori ile deney arasında bir köprü kurar. Böylece simülasyonlar başlangıç konum ve hız gibi nicelikleri bilinen bir sistemin daha sonraki adımlardaki davranışlarının zamanla değişimi konusunda önemli bilgiler verir.

MD simülasyonu gerçekleştirilecek sistem için başlangıç şartları olarak, konumu, ilk hızı ve etkileşim potansiyel parametrelerinin belirlenmesinden sonra, sistem integre edilerek enerji stabilizasyonu sağlanır. Moleküler dinamik (MD) simülasyonlarında, N parçacık içeren ve sabit bir hacme (V) sahip olan bir sistemin Newton'un hareket denklemleri, sayısal integrasyon yöntemleriyle çözülür. Sisteme dış bir etki uygulanmadığında, sistemin toplam enerjisi (E) ve lineer momentumu (P) korunur. Bu durumda, sistemin hareketi mikrokanonik veya NVE istatistik topluluğuna göre belirlenir. Ancak, mikrokanonik topluluk sistemin basınç

veya sıcaklık gibi değişkenlere bağlı davranışlarını incelemek için yeterli değildir. Bu nedenle, sistemin incelenmek istenen özelliklerine göre uygun istatistiksel koşullara sahip MD simülasyonları gerçekleştirilmelidir.

Dengelemenin ardından moleküler sistemdeki atomların faz-uzay yörüngeleri Newton'un hareket kanunlarına göre zamana bağlı olarak hesaplanır. Moleküler sistemlerin hareket denklemleri Lagrange veya Hamiltonyen mekaniğinde tanımlanır. Bu veriler sonlu farklar metodu yardımıyla hareket denklemlerinin sayısal olarak çözümünde kullanılır. Böylece her bir dt zaman diliminde atomların yörüngeleri (ivme, hız, konum gibi) bulunur. MD simülasyonları femtosaniye mertebesinde sistemdeki parçacıkların pozisyonlarını hesaplayarak, moleküler sistemlerin bağlanma enerjilerini, stabilitelerini, konformasyonel değişikliklerini ve etkileşimlerin termodinamik özellikleri gibi bir çok biyomoleküler süreç hakkında önemli bilgiler sağlar. Biyolojik sistemlerde MD simülasyonlarının temelinde Lennard-Jones (LJ) potansiyeli yatmaktadır.

### ***Lennard-Jones (LJ)Potansiyeli***

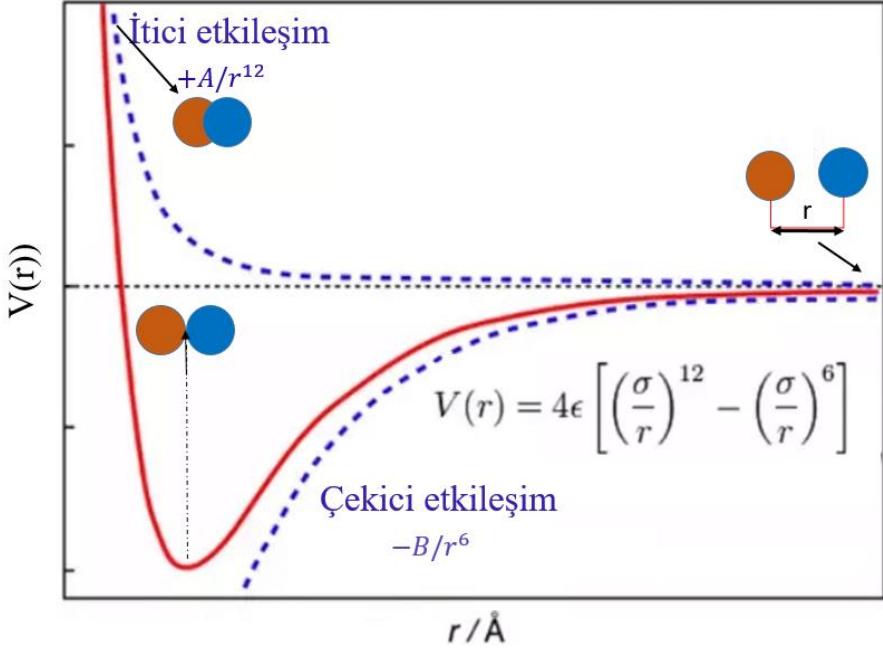
MD simülasyonları, Newton'un hareket yasalarına dayanır. Moleküler sistemlerde iki atom arasındaki potansiyel enerji biliniyorsa, bu atomlardan herbirinin üzerine etki eden kuvvet, tanımlanan potansiyel fonksiyonunun gradyanı alınarak hesaplanabilir. MD simülasyonlarında hesaplanan bu kuvvet Newton'un hareket denklemlerinde kullanılarak herbir atomun  $r_i$  konum vektörü ve  $V_i$  hız vektörü bulunabilir.

$$\vec{F}_i = \sum_{i \neq j} F_{ij} = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} = m_i \frac{d \vec{v}_i}{dt} \quad (1)$$

$$\vec{F}_{ij} = -\vec{\nabla} (\phi + \phi_w) \quad (2)$$

Lennard-Jones potansiyeli, atomlar arasındaki etkileşimleri tanımlamak için sıklıkla kullanılan bir modeldir. Bu potansiyel, iki atom arasındaki van der Waals etkileşimlerini ve elektrostatik etkileşimleri basitleştirmek için kullanılır (Şekil 1). Lennard-Jones potansiyeli, atomlar arasındaki van der Waals etkileşimlerini ve elektrostatik etkileşimleri basitleştirmek için MD simülasyonlarında yaygın olarak kullanılan bir matematiksel modeldir. 1924 yılında John Lennard-Jones tarafından üretilen bu potansiyel, iki parçacık arasındaki potansiyel enerjiyi, onların aralarındaki uzaklık ile ilişkili bir fonksiyon olarak aşağıdaki gibi tanımlar (Jones, 1924).

$$V(r) = 4\epsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (3)$$

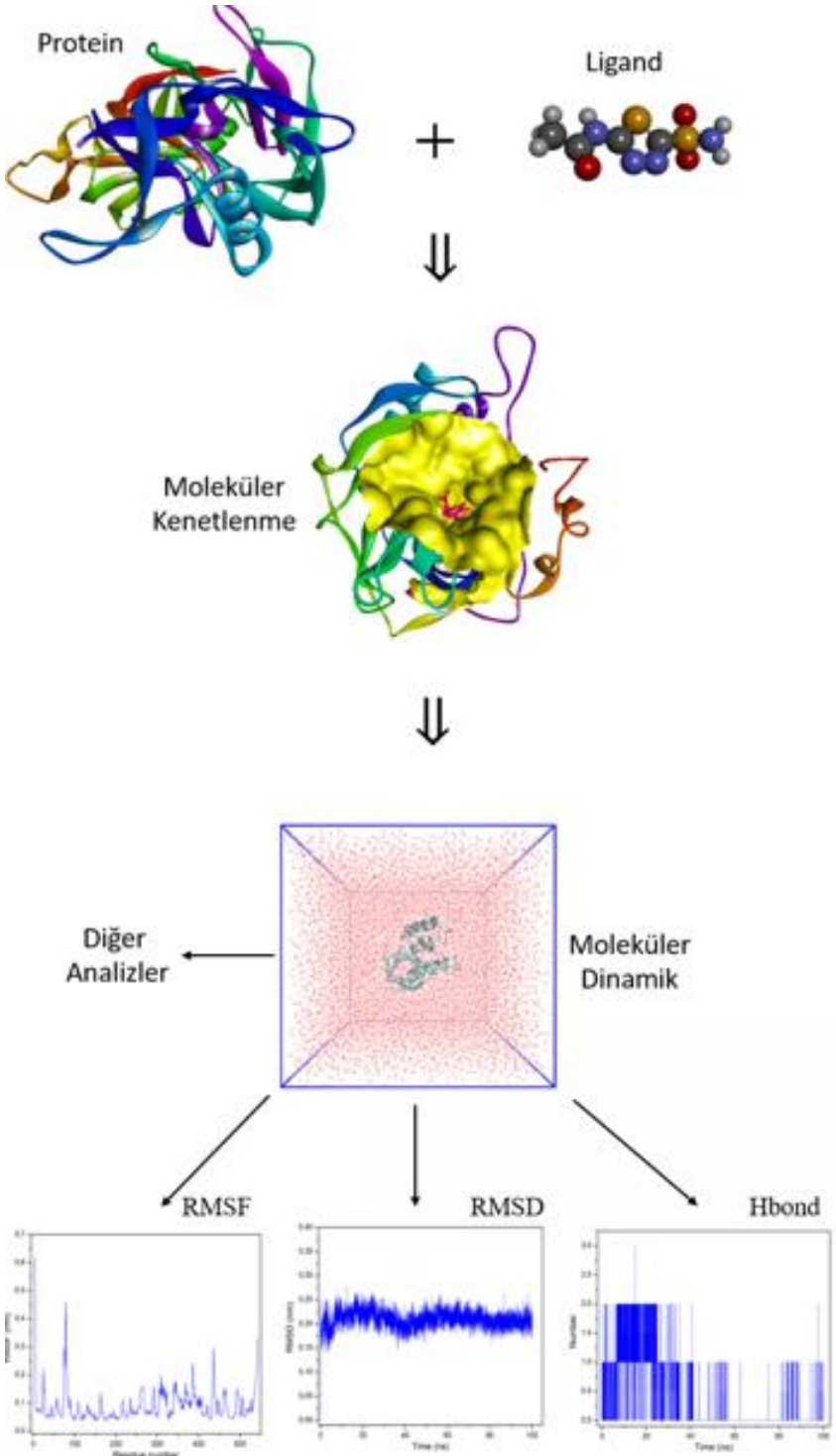


Şekil 1. Lennard-Jones Potansiyeli grafiği. Bir çift parçacığın mesafesinin bir fonksiyonu olarak moleküller arası potansiyel enerji

Burada;  $\epsilon$  etkileşimin gücünü belirleyen potansiyel enerji kuyusunun derinliğini temsil ederken  $\sigma$  atomlar arası potansiyelin sıfır olduğu sonlu mesafeyi temsil eder ve genellikle atomların boyutuyla ilişkilidir. Denklemdaki ilk terim parçacıklar arasındaki itici etkileşimini temsil ederken ikinci terim, parçacıklar arasındaki çekici etkileşimi temsil eder. MD simülasyonları için Lennard-Jones potansiyelinden başka “Gömülü Atom Model Potansiyeli”, “Finnis-Sinclair Etkileşim Potansiyeli” ve “Sutton-Chen Etkileşim Potansiyeli” gibi farklı moleküler sistemler için kullanılan potansiyellerde mevcuttur.

### ***Moleküler Dinamik Simülasyon Uygulamaları***

Moleküler kenetlenme çalışmasında proteinler ile ligandlar arasındaki etkileşimler belirli puanlama skorları kullanılarak belirlenen bir hiyerarşiye göre sıralanır (Moal, Torchala, Bates, & Fernández-Recio, 2013). Kenetlenme protokollerinde kullanılan pekçok yaklaşım mevcuttur ve bu yaklaşımların çoğunda protein esnekliğinden söz edilmez.



Şekil 2 Moleküler dinamik similasyon akış diagramı

Diğer taraftan bu ligandların protein yapının aktif cebine kenetlendikten sonra aktif cepte ne kadar zaman geçirdiği ve zaman içinde protein yapının stabilitesi üzerindeki gerçekleştirdikleri değişime bakılır. Çünkü bir ligandın komplekste en yüksek bağlanma skoruna sahip olması onun komplekte uzun süre kalacağı anlamına gelmez (Ferrara, Gohlke, Price, Klebe, & Brooks, 2004). Dolayısıyla protein-ligand etkileşimlerinde kenetlenme afinitesi tek başına yeterli bir gösterge olmayacağından, protein-ligand etkileşimleri sonucu elde edilen kompleks yapılarının Şekil 2’de verilen akışa göre MD simülasyonlarıyla doğrulanması gerekir.

MD simülasyonlarından elde edilen veriler kullanılarak çizilen Root Mean Square Deviation (RMSD), Root Mean Square Fluctuation (RMSF), Hydrogen Bonds (Hb) ve Gyration Radius (Rg) gibi grafikler protein-ligand arasındaki etkileşimlerin detaylı bir şekilde yorumlanması için oldukça kullanışlı araçlardır. Bu grafiklerden RMSD ve RMSF analizleri moleküler kenetlenme çalışmasının doğrulanmasında kullanılan en temel ve yaygın MD simülasyon veri analizleridir (Hernández-Rodríguez, C Rosales-Hernández, E Mendieta-Wejebe, Martínez-Archundia, & Correa Basurto, 2016).

### **RMSD**

RMSD, bir molekülün bir referans yapıya göre konformasyonel değişimlerini ölçmek için kullanılan bir metriktir. RMSD, iki farklı yapı arasındaki atomların ortalama kare kök sapmasını ifade eder ve bu hatanın ölçümü, moleküler dinamik simülasyonlarda yaygın olarak kullanılır. Moleküler dinamik simülasyonlarında RMSD analizi yapılarak, bir protein veya protein-ligand kompleksinin zaman içindeki konformasyonel değişimleri ölçülerek, moleküler sistemlerin stabilitesi ve davranışı hakkında önemli bilgiler elde edilir (Knapp, Frantal, Cibena, Schreiner, & Bauer, 2011).

$N$  atomlu genel bir moleküler yapı için, belirli bir konformasyon ( $\mathbf{r}$ ) ile bir referans yapı ( $\mathbf{r}^{ref}$ ) arasındaki RMSD’yi aşağıdaki denklem aracılığıyla hesaplayabiliriz:

$$RMSD(t) = \left[ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_i^{ref}|^2 \right]^{1/2} \quad (4)$$

Burada  $\mathbf{r}_i^{ref}$  referans yapıdaki  $i$ . atomun koordinat kümesini temsil ederken,  $\mathbf{r}_i$  aynı atomun ancak referansla karşılaştırılacak yapıya ait koordinat kümesidir.

$$\mathbf{r}_i = x_i + y_i + z_i \quad (5)$$

$$r_i^{ref} = x_i^{ref} + y_i^{ref} + z_i^{ref}$$

Bir simülasyon sırasında, aslında RMSD'yi zamanının  $(t)$  bir fonksiyonu olarak hesaplarız. Her zaman adımında, o belirli zaman adımındaki koordinatlar  $r(t)$  ile referans yapı arasındaki RMSD'yi hesaplarız. Bu durumda denkleminiz aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$RMSD(t) = \left[ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N m_i |r_i(t) - r_i^{ref}|^2 \right]^{1/2} \quad (6)$$

### **RMSF**

RMSF, Moleküler Dinamik (MD) simülasyonları sonrasında, simülasyon süresince meydana gelen konformasyonel dalgalanmaların incelenmesinde faydalanılan önemli bir yapısal özelliktir. RMSF analizleriyle simülasyon boyunca bir atomun veya ilgili proteine ait bir amino asit kalıntısının dalgalanmaları ölçülebilir. Bu ölçümler simülasyonu yapılan sistemin en hareketli bölgelerini tayin ederek sistemin yapısal dinamikleri konusunda önemli bilgiler sağlamamıza yardımcı olur (Priya Doss, Chakraborty, Chen, & Zhu, 2014).

RMSF ( $\rho$ ), ortalama konum etrafındaki dalgalanmanın varyansının karekökü olarak hesaplanır. Bunun fiziksel anlamı RMSF, MD simülasyonunda giriş bilgilerine dayalı olarak belirlenen zaman adımları süresince sisteme ait atom veya atom grup konumlarının ortalama pozisyonlara göre göstermiş oldukları değişiklikler dikkate alınarak hesaplanır. Herhangi bir  $i$  atomu için:

$$\rho_i = \sqrt{\langle (r_i - \langle r_i \rangle)^2 \rangle} \quad (7)$$

burada  $r_i, i$  atomunun koordinatlarını temsil ederken,  $\langle r_i \rangle$  sistemin ortalama pozisyonunu temsil eder.

Bir amino asit kalıntısı için yüksek RMSF değeri ortalama pozisyonundan büyük sapmaları ve sonuç olarak yüksek yapısal hareketliliği karakterize ederken düşük RMSF değeri ortalamalardan düşük sapma ve dolayısıyla daha az yapısal hareketlilik anlamına gelir.

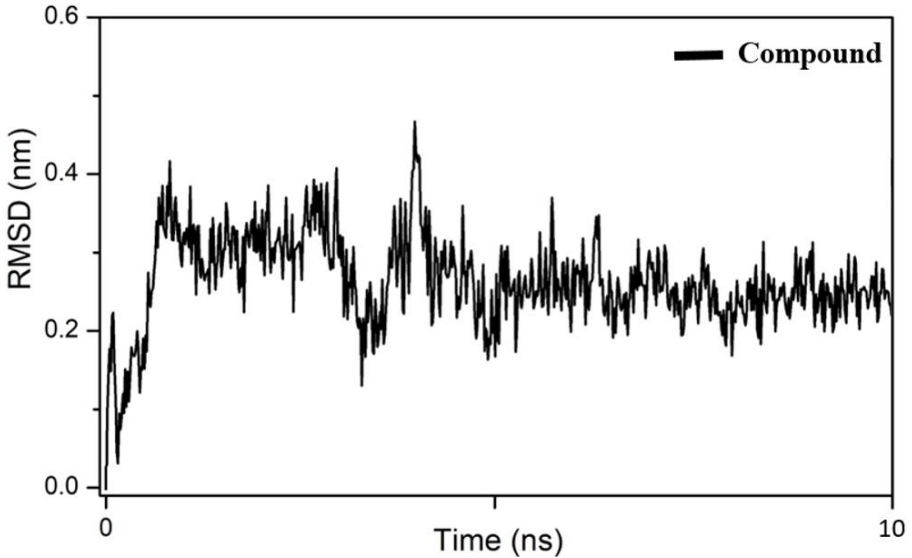
### **RMSD ve RMSF Grafiklerinin Yorumlanması**

Bu başlıkta MD simülasyonlarından elde edilen sırasıyla Şekil 3 ve Şekil 4'te verilen RMSD ve RMSF grafikleri yorumlanacaktır.

RMSD değerlendirilmesinde; düşük RMSD değeri biyomoleküler komplekslerin daha kararlı olacağı anlamına gelirken, yüksek RMSD değeri

kompleks yapısının kararsızlığına işaret eder (Adelusi et al., 2022; Bayrakdar, 2024; Yetek, Mert, Tunca, Bayrakdar, & Kasımoğulları, 2024). RMSD değerleri 0.1-0.3 nm aralığının dışındada gerçekleşebilir bu sistemin simülasyon süresince büyük konformasyonel değişimlere uğradığının bir göstergesi olarak kabul edilir. RMSD değeri olarak 0.1-0.3 nm aralığı en ideal aralıktır. RMSD değerleri simülasyon süresince inip çıkmaya devan ediyorsa sistemin dengelenmediği yada simülasyon periyodunun yetersizliği anlamına gelir. Şekil 3'te Tirozin kinaz enzimine yapılan bir kenetlenme çalışması için yapılan moleküler dinamik simülasyonunun RMSD grafiği verilmiştir. Bu RMSD grafiği kompleks için gerçekleştirilen 10 ns'lik MD simülasyonundan elde edilmiştir. Grafikte -x eksen simülasyon periyodunu ve -y eksen ligandın proteinin aktif bağlanma bölgesindeki stabilitesini temsil eder.

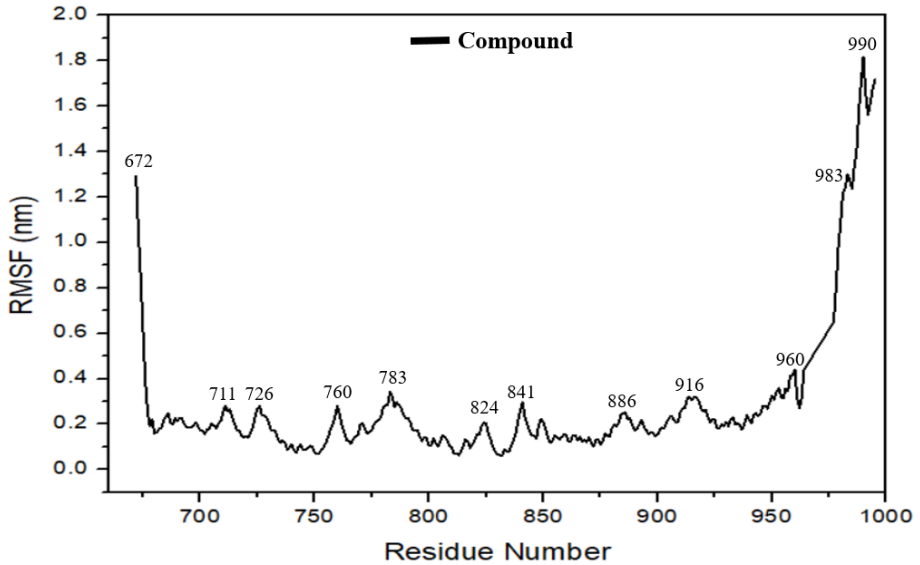
Şekil 3'te sunulan RMSD grafiğine dikkat edildiğinde başlangıçtan itibaren 1 ns içerisinde 0.415 nm kadar yükseldiği açık bir şekilde görülmektedir. Burada 2 ns boyunca 0.3 nm civarında dalgalanmıştır. 3.ns'den sonra tekrar 0.14 nm'ye kadar düşmüş ve sonra 4. ns'de son bir tepe yaptıktan sonra 0.24 nm civarında dengelenerek, simülasyon sonuna kadar denge noktası etrafında salınımlar yapmaya devam etmiştir. Başka bir deyişle kompleks simülasyon süresince yapılarında minimal konformasyonel bozulmalar gösterdiği anlamına gelir.



Şekil 3. Tirozin kinaz@ligand kompleksi için yapılan moleküler dinamik simülasyonunun RMSD grafiği.

RMSF grafikleri komplekslerde, ligandın aktif bölge boşluğunda ne kadar kararlı bir duruş sergilediğinin bir göstergesidir. Biyomoleküler

sistemlerin, özellikle reseptörlerin aktif bölgelerinde yer alan amino asit kalıntılarının esnekliklerinin ölçülmesinde kullanılır. Buradaki yüksek esneklik ilgili atom yada atom gruplarının geniş bir hareket aralığına sahip olduğunu ve daha dinamik olduğunu gösterirken, düşük esneklik değerleri daha stabil bölgeleri temsil eder (Oyedele et al., 2022; Oyedele et al., 2023). Kompleks kararlı ise bunun anlamı proteinin aktif bölgesindeki amino asit kalıntılarının ligand varlığında daha az dalgalanma sergileyeceği anlamına gelir. Ligand ile Tirozin kinaz enzimi arasında gerçekleşen kompleks için yapılan moleküler dinamik simülasyonunun RMSF grafiği Şekil 4'te verilmiştir. Grafiğin -x eksenini komplekslerdeki amino asit kalıntılarını gösterirken, -y eksenini simülasyon boyunca kalıntılarda meydana gelen dalgalanmaları temsil eder. Leu694, Ala719, Leu764, Thr766, Gln767, Leu768, Met769, Pro770, Phe771, Gly772, Leu820, Thr830 ve Asp831 komplekste yer alan Tirozin kinaz proteininin aktif bölgesinde yer alan amino asit kalıntılarıdır. Tirozin kinaz kompleksinin RMSF grafiğine dikkat edildiğinde proteinin kalıntıların çoğunun küçük RMSF değerlerine sahip olduğunu gösterdi. Daha önemlisi RMSF grafiğinde yer alan dalgalanmaların hiç biri Tirozin kinaz'ın aktif bölge kalıntılarına ait değildir. Dolayısıyla RMSF grafiğinde RMSD gibi bize kompleksin kararlı bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir.



Şekil 4. Ligand ile Tirozin kinaz enzimi arasında gerçekleşen kompleks için yapılan moleküler dinamik simülasyonunun RMSF grafiği.

## REFERENCES

- [1] Abdallah, E. M., Alhatlani, B. Y., de Paula Menezes, R., & Martins, C. H. G. (2023). Back to Nature: Medicinal plants as promising sources for antibacterial drugs in the post-antibiotic era. *Plants*, 12(17), 3077.
- [2] Kaur, N., & Ahmed, T. (2021). Bioactive secondary metabolites of medicinal and aromatic plants and their disease-fighting properties. *Medicinal and Aromatic Plants: Healthcare and Industrial Applications*, 113-142.
- [3] Pirintsos, S., Panagiotopoulos, A., Bariotakis, M., Daskalakis, V., Lionis, C., Sourvinos, G., ... & Castanas, E. (2022). From traditional ethnopharmacology to modern natural drug discovery: A methodology discussion and specific examples. *Molecules*, 27(13), 4060.
- [4] Aware, C. B., Patil, D. N., Suryawanshi, S. S., Mali, P. R., Rane, M. R., Gurav, R. G., & Jadhav, J. P. (2022). Natural bioactive products as promising therapeutics: A review of natural product-based drug development. *South African Journal of Botany*, 151, 512-528.
- [5] Ivanović, M., Islamčević Razboršek, M., & Kolar, M. (2020). Innovative extraction techniques using deep eutectic solvents and analytical methods for the isolation and characterization of natural bioactive compounds from plant material. *Plants*, 9(11), 1428.
- [6] Jamal, A. (2023). Embracing nature's therapeutic potential: Herbal medicine. *International Journal of Multidisciplinary Sciences and Arts*, 2(1), 117-126.
- [7] Nisar, M., Dilawar, M., Javed, A., Rafiq, M., Arfan, M., ur Rahman, S., ... & Nisar, M. F. (2024). Current Trends in the Development and Biochemistry of Drugs. In *Recent Advances in Industrial Biochemistry* (pp. 347-369). Cham: Springer International Publishing.
- [8] Schneider, P., Walters, W. P., Plowright, A. T., Sieroka, N., Listgarten, J., Goodnow Jr, R. A., ... & Schneider, G. (2020). Rethinking drug design in the artificial intelligence era. *Nature reviews drug discovery*, 19(5), 353-364.
- [9] Lobo, S. (2020). Is there enough focus on lipophilicity in drug discovery?. *Expert opinion on drug discovery*, 15(3), 261-263.
- [10] Neumann, P. J., Cohen, J. T., & Ollendorf, D. A. (2021). *The right price: a value-based prescription for drug costs*. Oxford University Press.
- [11] Gaurav, A., Agrawal, N., Al-Nema, M., & Gautam, V. (2022). Computational approaches in the discovery and development of therapeutic and prophylactic agents for viral diseases. *Current topics in medicinal chemistry*, 22(26), 2190-2206.
- [12] Avram, S., Puia, A., Udrea, A. M., Mihailescu, D., Mernea, M., Dinischiotu, A., ... & Stiens, J. (2020). Natural compounds therapeutic features in brain disorders by experimental, bioinformatics and cheminformatics methods. *Current Medicinal Chemistry*, 27(1), 78-98.
- [13] Phillips, J. C., Hardy, D. J., Maia, J. D., Stone, J. E., Ribeiro, J. V., Bernardi, R. C., ... & Tajkhorshid, E. (2020). Scalable molecular dynamics on CPU and GPU architectures with NAMD. *The Journal of chemical physics*, 153(4).
- [14] Agrwal, A., Saini, R., Bhandri, S., Verma, S., Srivastava, P., & Prakash, O. (2022). Synthesis, ADMET, drug likeness and in silico activities of benzimidazole derivative. *Materials Today: Proceedings*, 67, 598-604.

- [15] Rudrapal, M., Gogoi, N., Chetia, D., Khan, J., Banwas, S., Alshehri, B., ... & Walode, S. G. (2022). Repurposing of phytomedicine-derived bioactive compounds with promising anti-SARS-CoV-2 potential: Molecular docking, MD simulation and drug-likeness/ADMET studies. *Saudi journal of biological sciences*, 29(4), 2432-2446.
- [16] Dutkiewicz, Z. (2022). Computational methods for calculation of protein-ligand binding affinities in structure-based drug design. *Physical Sciences Reviews*, 7(9), 933-968.
- [17] Badar, M. S., Shamsi, S., Ahmed, J., & Alam, M. A. (2022). Molecular dynamics simulations: concept, methods, and applications. In *Transdisciplinarity* (pp. 131-151). Cham: Springer International Publishing.
- [18] Song, J., Wang, L., Fan, D., Zhang, L., Wu, W., & Gao, Z. (2021). Cooling rate dependence of the properties for Ti10Al14V4 alloy investigated by ab initio molecular dynamics. *Journal of Molecular Liquids*, 343, 117604.
- [19] Zhou, X. W., Johnson, R. A., & Wadley, H. N. G. (2004). Misfit-energy-increasing dislocations in vapor-deposited CoFe/NiFe multilayers. *Physical Review B*, 69(14), 144113.
- [20] Celik, F. A. (2014). Molecular dynamics simulation of polyhedron analysis of Cu–Ag alloy under rapid quenching conditions. *Physics Letters A*, 378(30-31), 2151-2156.
- [21] Domekeli, U., Sengul, S., Celtek, M., & Canan, C. (2018). The melting mechanism in binary Pd0. 25Ni0. 75 nanoparticles: molecular dynamics simulations. *Philosophical Magazine*, 98(5), 371-387.
- [22] Sengul, S., Celtek, M., & Domekeli, U. (2017). Molecular dynamics simulations of glass formation and atomic structures in Zr60Cu20Fe20 ternary bulk metallic alloy. *Vacuum*, 136, 20-27.
- [23] Zhang, Y., Mattern, N., & Eckert, J. (2011). Atomic structure and transport properties of Cu50Zr45Al5 metallic liquids and glasses: Molecular dynamics simulations. *Journal of Applied Physics*, 110(9).
- [24] Şengül, S., & Çeltek, M. (2018). Pressure effects on the structural evolution of monatomic metallic liquid hafnium. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7(1), 144-158.
- [25] Johnson, M. L., Blodgett, M. E., Lokshin, K. A., Mauro, N. A., Neuefeind, J., Pueblo, C., ... & Kelton, K. F. (2016). Measurements of structural and chemical order in Zr 80 P t 20 and Zr 77 R h 23 liquids. *Physical Review B*, 93(5), 054203.
- [26] Oluwajobi, A., & Chen, X. (2011). The effect of interatomic potentials on the molecular dynamics simulation of nanometric machining. *International Journal of Automation and Computing*, 8, 326-332.
- [27] Allen, M. P., & Tildesley, D. J. (1987). Computer simulation of liquids. *Clarendon: Oxford*.
- [28] Frenkel, D., & Smit, B. (2023). *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications*. Elsevier.
- [29] Brenner, D. W. (2000). The art and science of an analytic potential. *physica status solidi (b)*, 217(1), 23-40.
- [30] Lennard-Jones, J. E., & Hall, G. G. (1924). Je lennard-jones proc. In *Roy. Soc. Lond. A* (Vol. 106, p. 441).

- [31] Moal, I. H., Torchala, M., Bates, P. A., & Fernández-Recio, J. (2013). The scoring of poses in protein-protein docking: current capabilities and future directions. *BMC bioinformatics*, 14, 1-15.
- [32] Ferrara, P., Gohlke, H., Price, D. J., Klebe, G., & Brooks, C. L. (2004). Assessing scoring functions for protein–ligand interactions. *Journal of medicinal chemistry*, 47(12), 3032-3047.
- [33] Hernández-Rodríguez, M., C Rosales-Hernández, M., E Mendieta-Wejebe, J., Martínez-Archundia, M., & Correa Basurto, J. (2016). Current tools and methods in molecular dynamics (MD) simulations for drug design. *Current medicinal chemistry*, 23(34), 3909-3924.
- [34] Knapp, B., Frantal, S., Cibena, M., Schreiner, W., & Bauer, P. (2011). Is an intuitive convergence definition of molecular dynamics simulations solely based on the root mean square deviation possible?. *Journal of Computational Biology*, 18(8), 997-1005.
- [35] Priya Doss, C. G., Chakraborty, C., Chen, L., & Zhu, H. (2014). Integrating in silico prediction methods, molecular docking, and molecular dynamics simulation to predict the impact of ALK missense mutations in structural perspective. *BioMed research international*, 2014(1), 895831.
- [36] Adelusi, T. I., Oyedele, A. Q. K., Boyenle, I. D., Ogunlana, A. T., Adeyemi, R. O., Ukachi, C. D., ... & Abdul-Hammed, M. (2022). Molecular modeling in drug discovery. *Informatics in Medicine Unlocked*, 29, 100880.
- [37] Yetek, İ., Mert, S., Tunca, E., Bayrakdar, A., & Kasımoğulları, R. (2024). Synthesis, molecular docking and molecular dynamics simulations, drug-likeness studies, ADMET prediction and biological evaluation of novel pyrazole-carboxamides bearing sulfonamide moiety as potent carbonic anhydrase inhibitors. *Molecular Diversity*, 1-21.
- [38] Oyedele, A. Q. K., Adelusi, T. I., Ogunlana, A. T., Adeyemi, R. O., Atanda, O. E., Babalola, M. O., ... & Boyenle, I. D. (2022). Integrated virtual screening and molecular dynamics simulation revealed promising drug candidates of p53-MDM2 interaction. *Journal of Molecular Modeling*, 28(6), 142.
- [39] Oyedele, A. Q. K., Ogunlana, A. T., Boyenle, I. D., Adeyemi, A. O., Rita, T. O., Adelusi, T. I., ... & Odunitan, T. T. (2023). Docking covalent targets for drug discovery: stimulating the computer-aided drug design community of possible pitfalls and erroneous practices. *Molecular Diversity*, 27(4), 1879-1903.



# **Parkinson Hastalığının Klinik ve Nörobiyolojik Temelleri**

**Enes KARA**

Öğr.Gör, Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetler Meslek Yüksekokulu , Fizyoterapi Programı  
[eneskara@sakarya.edu.tr](mailto:eneskara@sakarya.edu.tr) ORCID:0000-0001-8784-1133

## ÖZET

Parkinson hastalığı (PH), merkezi sinir sistemini etkileyen progresif nörodejeneratif bir hastalıktır ve temel motor semptomları arasında tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite yer alır. Hastalık ilerledikçe demans, psikoz, uyku bozuklukları ve davranış değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik sorunlar da ortaya çıkabilir. PH'nin patofizyolojisi, substantia nigra'daki dopamin üreten hücrelerin kaybı ve alfa-sinüklein birikimi ile ilişkilidir. Hastalık genellikle 60 yaş üzerinde ortaya çıkar ve erkeklerde kadınlara kıyasla daha yaygındır. PH'nin kesin bir tedavisi yoktur; mevcut tedaviler semptomları hafifletmeye yöneliktir ve genellikle Levodopa gibi dopaminerjik ilaçları içerir. Hastalığın erken teşhisi, nörolojik muayene ve görüntüleme teknikleri ile yapılır. PH'nin teşhisinde ayırıcı tanı önemlidir; sekonder parkinsonizm ve Parkinson-plus sendromları gibi diğer durumlar dikkatlice değerlendirilmelidir. PH, dünya genelinde prevalansı artan bir hastalıktır ve özellikle yaşlı nüfus arasında yaygındır. Tedavi semptomları yönetmeye odaklanır ve yaşam kalitesini artırmayı hedefler.

*Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, nörodejenerasyon, motor semptomlar, dopamin eksikliği, tedavi yönetimi*

---

## GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), merkezi sinir sisteminin uzun süreli nörodejeneratif bir hastalığı olup, hem motor hem de otonomi sistemleri etkiler (Bloem ve ark., 2021). Belirtiler genellikle yavaş ortaya çıkar ve hastalık ilerledikçe daha belirgin hale gelir (DeMaagd ve ark., 2015). Temel semptomlar arasında titreme, hareket yavaşlığı (bradikinezi), katılık(rijidite) ve denge güçlüğü(ataksi) bulunur. Bu semptomlar topluca parkinsonizm olarak adlandırılır. İleri aşamalarda, demans, uyku problemleri, psikoz, ani ruh hali değişiklikleri ve davranış bozuklukları gibi nöropsikiyatrik sorunlar da ortaya çıkabilir (Jankovic ve ark., 2008).

PH vakalarının çoğu sporadik olup, hastalığa katkıda bulunan birkaç faktör tanımlanmıştır. Patofizyoloji, locus coeruleus ve substantia nigra'daki sinir hücresi ölümü ile karakterizedir (Kalia ve ark., 2015). Substantia nigra, bazal ganglionlara dopamin sağlayan ve istemli motor kontrolünde rol oynayan bir orta beyin bölgesidir. Bu hücre ölümünün nedeni tam olarak anlaşılamamıştır, ancak nöronlar içinde Lewy cisimcikleri halinde alfa-sinüklein birikimi önemli bir rol oynar (Poewe ve ark., 2017). Diğer olası faktörler arasında genetik ve çevresel mekanizmalar, ilaçlar, yaşam tarzı ve önceki sağlık durumları yer alır.

Tanı, esas olarak nörolojik muayene yoluyla elde edilen motor belirtilere dayanır; nöromelanin MRG gibi tıbbi görüntüleme yöntemleri tanıyı destekleyebilir (Jankovic ve ark., 2008). Hastalık, genellikle 60 yaşın üzerindeki kişilerde ortaya çıkar ve bu yaş grubunda %1 oranında görülür (Poewe ve ark., 2017). 50 yaşından genç kişilerde görülen durum ise erken başlangıçlı PH olarak adlandırılır.

PH'nin kesin bir tedavisi bulunamamıştır; mevcut tedaviler yalnızca semptomları hafifletmeye yöneliktir. (Bloem ve ark., 2021). Başlangıç tedavisi genellikle L-DOPA, MAO-B inhibitörleri veya dopamin agonistlerini içerir. Hastalık ilerledikçe, bu ilaçların etkinliği azalır ve istemsiz kas hareketleri gibi yan etkiler ortaya çıkar (DeMaagd ve ark., 2015). Diyet ve rehabilitasyon uygulamaları semptomların iyileştirilmesinde kısmen etkilidir. İlaçların etkisiz olduğu şiddetli motor semptomlarda derin beyin stimülasyonu kullanılabilir. Uyku bozuklukları ve ruh hali dengesizlikleri gibi semptomların tedavisine yönelikse yeterli kanıt bulunmamaktadır (Kalia ve ark., 2015). PH'li kişilerin ortalama yaşam beklentisi normale yakındır (Poewe ve ark., 2017).

## Parkinsonizm Sınıflandırması

Parkinsonizm, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'nın (ICD-11, 2024) ölümlülük ve morbidite istatistiklerine göre aşağıdaki bazı türlere sahiptir:

- **Parkinson hastalığı:** Bradikinezi, tremor, rijidite ve postural instabilite gibi temel semptomlarla karakterize primer progresif nörodejenerasyon.
- **Atipik parkinsonizm:** Substantia nigra çevresine yayılan ve apraksi veya supranükleer oftalmopleji gibi karmaşık nörolojik komplikasyonlara neden olan dejenerasyon.
- **Sekonder parkinsonizm:** İlaçlar, enfeksiyonlar veya merkezi sinir sistemi (MSS) lezyonlarından kaynaklanır.
- **Fonksiyonel parkinsonizm:** Nörodejenerasyon veya dopaminerjik sistem disfonksiyonu dışındaki değişikliklerin neden olduğu fonksiyonel motor bozukluk.

2024 itibariyle, bu sınıflandırma semptomlara dayanmaktadır, ancak biyolojik temelleri belirlemeye yönelik araştırmalar devam etmektedir (Correction to Lancet Neurol, 2024).

PH, başka şekillerde de sınıflandırılabilir. **Parkinson-plus sendromu**, PH'yi içeren diğer durumları kapsar (Vertes ve ark., 2023). Lewy cisimcikli hastalıklar arasında yer alır (Kon ve ark., 2020) ve **sinükleinopati** olarak kabul edilir, bu kategori Lewy cisimcikli demans, multiple sistem

atrofisi(MSA) ve diğ er durumları içerir (Calabresi ve ark., 2023). Bazı nadir genetik Parkinson formları alfa-sinüklein agregasyonu göstermez (Johansen ve ark., 2018).

Tablo 1. Parkinsonizm Türlerinin Sınıflandırılması ve Özellikleri

<i>Parkinsonizm Türü</i>	<i>Tanım</i>	<i>Temel Özellikler</i>	<i>İlgili Durumlar</i>
<b>Parkinson hastalığı</b>	Bradikinezi, tremor, rijidite ve postural instabilite gibi temel semptomlarla karakterize primer progresif nörodejenerasyon.	Bradikinezi, Tremor, Rijidite, - Postural İnstabilite	
<b>Atipik parkinsonizm</b>	Substantia nigra çevresine yayılan ve apraksi veya supranükleer oftalmopleji gibi karmaşık nörolojik komplikasyonlara neden olan dejenerasyon.	Apraksi, Supranükleer Oftalmopleji	-
<b>Sekonder parkinsonizm</b>	İlaçlar, enfeksiyonlar veya merkezi sinir sistemi (MSS) lezyonlarından kaynaklanır.	İlaçlar, Enfeksiyonlar, MSS - Lezyonları	-
<b>Fonksiyonel parkinsonizm</b>	Nörodejenerasyon veya dopaminerjik sistem disfonksiyonu dışındaki değişikliklerin neden olduğu fonksiyonel motor bozukluk.	Fonksiyonel Motor Bozukluk	-
<b>Parkinson-plus sendromu</b>	PH'yi içeren diğer durumları kapsayan genel bir sınıflandırma.	Çeşitli nörolojik belirtiler, karmaşık semptomlar	Lewy cisimcikli hastalıklar, Multiple Sistem Atrofisi (MSA), Progresif Supranükleer Felç (PSP), Kortikobazal Sendrom (CBS)
<b>Lewy cisimcikli hastalıklar</b>	Lewy cisimcikleri içeren sinükleinopati kategorisine giren hastalıklar.	Bilişsel işlev bozukluğu, Halüsinasyonlar, Sinüklein birikimi	Lewy cisimcikli demans, Multiple Sistem Atrofisi (MSA), Diğer sinükleinopati durumları
<b>Nadir genetik Parkinson formları</b>	Alfa-sinüklein agregasyonu göstermeyen genetik formlar.	Genetik farklılıklar, Alfa-sinüklein agregasyonunun olmaması	Nadir genetik mutasyonlar

## Semptomlar

Parkinson hastalığı (PH), motor sistemi etkileyen tanımlayıcı semptomlarla karakterizedir: tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite. Diğer semptomlar otonom veya duysal sinir sistemini, ruh halini, davranışı, uyku düzenini veya bilişi etkileyebilir (National Health Service, 2022).

PH'da motor semptomlar başlamadan önce kabızlık, anosmi (koku kaybı) ve REM davranış bozukluğu gibi belirtiler görülebilir. Hastalık ilerledikçe demans, psikoz, ortostaz ve şiddetli düşmeler gibi durumlar ortaya çıkar (Leite Silva ve ark., 2023). PH'da orofaringeal disfaji prevalansının %82'ye yakın olduğu tahmin edilmektedir. Disfaji (yutma güçlüğü) hastalığın tüm evrelerinde bildirilmiştir. Disfajiye bağlı komplikasyonlar arasında dehidrasyon, malnütrisyon, kilo kaybı ve aspirasyon pnömonisi yer almaktadır. Pnömoni, PH olan kişilerde hastaneye yatışın en yaygın nedeni ve önde gelen ölüm sebebidir (Abusrir ve ark., 2022; Parkinson's Foundation, 2024).

Tablo 2. Parkinson Hastalığı Semptomları ve İlgili Komplikasyonlar

<i>Kategori</i>	<i>Belirtiler/Semptomlar</i>	<i>Açıklama</i>
<b>Motor Semptomlar</b>	Tremor, Bradikinezi, Rijidite, Postural İnstabilite	PH'nin tanımlayıcı semptomları. Motor sistemini etkileyen ve hareket bozukluğuna neden olan belirtiler.
<b>Non-Motor Semptomlar</b>	Kabızlık, Anosmi (Koku Kaybı), REM Davranış Bozukluğu	Motor semptomlar başlamadan önce görülebilen belirtiler. PH'nin erken evrelerinde ortaya çıkabilir.
<b>Hastalığın İlerlemesi</b>	Demans, Psikoz, Ortostaz, Şiddetli Düşmeler	Hastalık ilerledikçe ortaya çıkan daha ciddi belirtiler.
<b>Disfaji Güçlüğü</b> (Yutma)	Orofarinjel Disfaji (%82 prevalans)	PH olan kişilerde sık görülen bir durum. Yutma zorlukları tüm evrelerde bildirilmiştir.
<b>Disfajiye Bağlı Komplikasyonlar</b>	Dehidrasyon, Malnütrisyon, Kilo Kaybı, Aspirasyon Pnömonisi	Disfaji sonucu ortaya çıkan sağlık sorunları. Pnömoni, PH hastalarında en yaygın hastaneye yatış nedeni ve önde gelen ölüm sebebidir.
<b>Hastaneye Yatış ve Mortalite</b>	Pnömoni	PH olan kişilerde hastaneye yatış en yaygın nedeni ve önde gelen ölüm sebebi.

## Motor Semptomlar

Parkinson hastalığında (PH) temel motor belirtiler tremor, bradikinezi, rijidite ve postüral instabilite olarak kabul edilir; bunlar topluca parkinsonizm olarak bilinir (National Health Service, 2022). Bununla birlikte, motor fonksiyonlarla ilişkili diğer belirtiler de yaygındır.

**Tremor**, PH'da en sık görülen belirtidir ve istirahat halindeyken veya istemli hareket sırasında 4-6 hertz (saniye başına döngü) arasında bir frekansla ortaya çıkabilir (Parkinson's Foundation, 2024). Genellikle ellerde başlar ancak bacaklar, kollar, dil veya dudaklar gibi vücudun diğer kısımlarını da etkileyebilir. Tremor genellikle "hap yuvarlama" olarak tanımlanır; bu terim, işaret parmağı ve başparmağın dokunarak dairesel bir hareket yapma eğiliminden gelir. Tremor, vakaların yaklaşık %70-90'ında mevcuttur (Bologna ve ark., 2020; Parkinson's Foundation, 2024).

**Bradikinezi**, PH'nin en önemli semptomlarından biridir ve motor planlama, başlatma ve yürütme zorluklarını tanımlar. Bu durum, günlük yaşam aktivitelerini etkileyen yavaşlamış hareketlerle sonuçlanır (Cleveland Clinic, 2023). Bradikinezi, yüz kaslarını etkileyerek "maskeli yüz" veya hipomimi olarak bilinen karakteristik yüz ifadesine yol açar (Parkinson's Foundation, 2024).

**Rijidite**, vakaların %89'unu etkileyen bir uzun pasif mobilizasyonu sırasında artan dirençtir (Parkinson's Foundation, 2024). Genellikle vücudun bir veya iki tarafında tremor ve bradikinezi başlangıcından sonra ortaya çıkar ve hastalık ilerledikçe kas veya eklem ağrısına yol açabilir (Asci ve ark., 2023). 2024 itibariyle, rijiditenin farklı bir biyomekanik süreçten mi kaynaklandığı yoksa PH'nin başka semptomlarının tezahürü mü olduğu belirsizdir (Becker ve ark., 2022).

**Postüral instabilite (PI)**, hastalığın ilerleyen aşamalarında tipiktir ve denge bozukluğuna, düşmelere veya kemik kırıklarına yol açarak yaşam kalitesini

azaltır. PI genellikle ilk tanıdan 10-15 yıl sonra ortaya çıkar ve erken evrelerde görülmez. İlk üç yıl içinde PI'nin varlığı, atipik parkinsonizme işaret edebilir (Bereczki, 2010). PI, tremor, bradikinezi ve rijidite ile birlikte, kısa karışık adımlar ve öne doğru bükülmüş duruş ile karakterize tipik yürüyüşten sorumludur (Eklund ve ark., 2022).

Diğer yaygın motor belirtiler arasında sesin kısık çıkması ve el yazısının giderek küçülmesi (mikrografi) yer alır. Mikrografi, diğer tipik semptomlardan önce ortaya çıkabilir, ancak kesin nörobiyolojik mekanizması bilinmemektedir (Corrà ve ark., 2023).

Tablo 3. Parkinson Hastalığının Motor Semptomları

<i>Belirti</i>	<i>Tanım ve Özellikler</i>	<i>İlgili Bilgiler ve İstatistikler</i>
<b>Tremor</b>	İstirahat halindeyken veya istemli hareket sırasında 4-6 hertz frekansında ortaya çıkan, genellikle ellerde başlayan, ancak vücudun diğer kısımlarını da etkileyen bir titreme.	"Hap yuvarlama" olarak tanımlanır, vakaların %70-90'ında mevcuttur. Tremor genellikle PH'nin ilk görülen belirtisidir.
<b>Bradikinezi</b>	Motor planlama, başlatma ve yürütme zorluklarını tanımlar; yavaşlamış hareketlerle sonuçlanır, yüz kaslarını etkileyerek "maskeli yüz" veya hipomimiye neden olabilir.	PH'nin en önemli semptomlarından biridir, günlük yaşam aktivitelerini büyük ölçüde etkiler.
<b>Rijidite</b>	Uzun pasif mobilizasyonu sırasında artan direnç; vücudun bir veya iki tarafında tremor ve bradikinezi başlangıcından sonra ortaya çıkar ve kas/eklem ağrısına neden olabilir.	Vakaların %89'unu etkiler. 2024 itibarıyla, rijiditenin farklı bir biyomekanik süreçten mi kaynaklandığı belirsizdir.
<b>Postüral Instabilite</b>	Denge bozukluğuna, düşmelere veya kemik kırıklarına yol açarak yaşam kalitesini azaltan bir belirti; hastalığın ilerleyen aşamalarında ortaya çıkar.	Genellikle ilk tanıdan 10-15 yıl sonra görülür. İlk üç yıl içinde PT'nin varlığı, atipik parkinsonizme işaret edebilir.
<b>Diğer Motor Belirtiler</b>	Sesin kısık çıkması (hipofoni) ve el yazısının giderek küçülmesi (mikrografi).	Mikrografi, diğer tipik semptomlardan önce ortaya çıkabilir; kesin nörobiyolojik mekanizması bilinmemektedir.

## **Duyusal Semptomlar**

Parkinson hastalığında (PH), duysal sinir sistemi değişiklikleri koku alma duyusunda bozulma, görme bozuklukları, ağrı ve parestezi ile karakterizedir (França ve ark., 2023). Görsel-uzamsal işlevlerde sorunlar, yüz tanıma ve çizim algılamada zorluklara yol açabilir (Palma ve ark., 2018). Periferik nöropati, PH hastalarının %55'inde görülür ve parestezi ile ağrıdan sorumlu olup postural instabilite ve motor bozukluklarla ilişkisi tam olarak anlaşılmamıştır (França ve ark., 2023).

## **Otonomik Semptomlar**

Otonom sinir sistemi değişiklikleri, gastrointestinal disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon, aşırı terleme ve üriner inkontinans gibi çeşitli semptomlara neden olur. Gastrointestinal sorunlar arasında kabızlık, gastroparezi, yutma güçlüğü ve aşırı tükürük üretimi yer alır (Warnecke ve ark., 2022; Han ve ark., 2022). Ortostatik hipotansiyon, vakaların %30-50'sinde görülür ve dik pozisyona geçtikten sonraki ilk üç dakika içinde kan basıncında sürekli düşüşe neden olarak baş dönmesi ve bayılmaya yol açabilir, bu da morbidite ve mortaliteyi artırır (Palma ve Kaufmann, 2020).

## **Nöropsikiyatrik Belirtiler**

PH'de nöropsikiyatrik semptomlar (NPS) yaygındır ve günlük aktiviteleri engelleyip yaşam kalitesini düşürebilir. Depresyon, anksiyete ve psikoz gibi belirtiler motor belirtilerden önce ortaya çıkabilir ve hastalık ilerledikçe kötüleşir (Hinkle ve ark., 2021). Depresyon tüm PH hastalarının yaklaşık yarısında görülür ve intihar düşüncesine yol açabilir (Macías-García ve ark., 2022; Weintraub ve Mamikonyan, 2019). Apati, vakaların %46'sında görülür ve depresyon belirtilerinden ayırt edilmesi zordur (Macías-García ve ark., 2022).

Anksiyete bozuklukları, vakaların %43'ünde gelişir ve en yaygın olanları panik atak ve sosyal anksiyete bozukluğudur (Abusrair ve ark., 2022). Parkinson hastalığı psikozu (PHP) vakaların %20'sinde görülür ve halüsinasyonlar, illüzyonlar ve sanrılarla karakterizedir. Dopaminerjik ilaçlar PHP riskini artırır ve ileri evrelerde demans habercisi olabilir (Chendo ve ark., 2022; Zhang ve Ma, 2022).

Dürtü kontrol bozuklukları (DKB) tüm hastaların %19'unda görülür ve kompulsif davranışlar ile dopamin disregülasyon sendromu (DDS) ile ilişkilidir. DKB'ler, dopamin agonistlerinin kullanımı ile pozitif korelasyon gösterir (De Wit ve ark., 2022).

### **Bilişsel Bozukluklar**

Bilişsel bozukluklar Parkinson hastalığının (PH) erken evrelerinde veya tanıdan önce ortaya çıkabilir ve hastalığın ilerlemesiyle şiddeti artar. Bu bozukluklar, yürütücü işlev bozukluğu, bilişsel işlem hızında yavaşlama ve zaman algısı ile tahmininde bozulma gibi belirtilerle kendini gösterir. Hafif bilişsel bozukluktan şiddetli Parkinson hastalığı demansına kadar değişen bir spektrumda yer alır (Gonzalez-Latapi ve ark., 2021).

### **Uyku Bozuklukları**

Uyku bozuklukları, PH hastalarının yaklaşık üçte ikisini etkiler ve uykusuzluk, gündüz aşırı uyku hali (EDS), huzursuz bacak sendromu (HBS), REM uykusu davranış bozukluğu (RBD) ve uykuda solunum bozukluğunu (SDB) içerir. Bu bozukluklar, ilaç tedavisiyle daha da kötüleşebilir. RBD, motor semptomlardan yıllar önce başlayabilir. Hastalığın ilerlemesiyle sirkadiyen ritimde değişiklikler görülebilir (Bollu ve Sahota, 2017; Dodet ve ark., 2024).

### **Nedenler ve Risk Faktörleri**

2024 yılı itibariyle PH'nin kesin nedeni bilinmemektedir (Vertes ve ark., 2023). Ancak, hastalığın genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir (Morris ve ark., 2024). En önemli risk faktörü yaşlanmadır; 65 yaş üstü kişilerde prevalans %1 iken, 85 yaş üstü kişilerde bu oran yaklaşık %4'e çıkar. Genetik faktörler arasında SNCA, LRRK2 ve PARK2 genleri bulunurken, çevresel riskler arasında pestisitler ve ağır metallerle maruz kalma yer alır (Jaaffar ve ark., 2024). Maruz kalma zamanlaması, hastalığın belirli aşamalarının ilerlemesini veya şiddetini etkileyebilir (De Miranda ve ark., 2022). Kafein ve nikotin, nöroprotektif özellikler göstererek PH riskini azaltır (Zhao ve ark., 2024; Rose ve ark., 2024). Vakaların yaklaşık %85'i sporadik olup aile öyküsü bulunmamaktadır (Salles ve ark., 2024).

### **Teşhis**

Parkinson hastalığının (PH) teşhisi genellikle tıbbi geçmiş ve nörolojik muayeneye dayanır (Leite Silva ve ark., 2023). Tanı, motor semptomların (bradikinezi, istirahat tremorları vb.) değerlendirilmesiyle konulur. Otopside orta beyinde Lewy cisimciklerinin bulunması, PH'nin nihai kanıtı olarak kabul edilir. Hastalığın klinik seyri zamanla değişebilir, bu nedenle tanının doğruluğunu teyit etmek için periyodik gözden geçirme gereklidir (Leite Silva ve ark., 2023; Jankovic, 2008).

Parkinsonizm veya benzer hastalıklar çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. İnme, bazı ilaçlar ve toksinler sekonder parkinsonizme neden olabilir (Poewe ve Wenning, 2002; Jankovic, 2008). Parkinson-plus sendromlar (örneğin progresif supranükleer palsi, multiple sistem atrofisi) farklı bir tedavi gerektirebilir ve dışlanmalıdır (Poewe ve Wenning, 2002). Erken bilişsel işlev bozukluğu veya postüral instabilite, minimal tremor veya dismetri gibi belirtiler, PH'den ziyade Parkinson-plus sendromlarına işaret edebilir (Armstrong ve Okun, 2020).

Teşhis kriterleri arasında en yaygın olanları İngiltere Queen Square Nörolojik Bozukluklar Beyin Bankası ve ABD Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü'nden gelmektedir. Queen Square Beyin Bankası kriterleri, bradikinezi ve ek olarak frijidite, istirahat tremoru veya postüral instabilite gerektirir (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006). Bu semptomların diğer olası nedenlerinin ekarte edilmesi gereklidir. Tanı doğruluğu, hareket bozuklukları uzmanlarının değerlendirmelerinde ortalama %79,6, takip muayenelerinde ise %83,9'dur. Genel PH tanılarının %80,6'sı tutarlıdır (Hughes ve ark., 2001).

### **Görüntüleme**

PH'li bireylerin BT taramaları genellikle normaldir (Lehericy ve ark., 2014). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle demire duyarlı T2 ağırlıklı görüntüleme sekansları sayesinde teşhiste daha tutarlı hale gelmiştir (Pavese ve Brooks, 2009). Bu teknikler, dorsolateral substantia nigra'da karakteristik 'kırlangıç kuyruğu' modelinin yokluğunu gösterebilir, bu da PH için oldukça hassas ve spesifiktir (Lehericy ve ark., 2014). Nöromelanin-MRI ve difüzyon MRG, PH ve Parkinson-plus sendromlarının ayırımında potansiyel olarak yol gösterici olabilmektedir (Vaillancourt ve ark., 2009).

Dopamin taşıyıcılarının metabolik aktivitesi, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) taramalarıyla ölçülebilir ve PH tanısında yüksek uyum gösterir (Bohnen ve Frey, 2007). Bu görüntüleme teknikleri, ilaca bağlı Parkinsonizmi dışlayabilir, ancak hem PH hem de Parkinson-plus bozukluklarında benzer bulgular gösterebilir (Lehericy ve ark., 2014). DaTSCAN(*beyindeki dopamin taşıyıcılarını görüntülemek için kullanılan bir nükleer tıp taraması*), PH veya Parkinson sendromlarını esansiyel tremordan ayırt etmek için FDA tarafından onaylanmıştır (Fahn ve ark., 2011). İyot-123-meta-iyodobenzilguanidin(I-123 MIBG) kalp kaslarının denervasyonunu tespit edebilir ve PH tanısını destekleyebilir (Goldstein ve ark., 2007).

## **Ayırıcı Tanı**

Parkinson hastalığı (PH) ile benzer semptomlara sahip birçok durum vardır ve doğru teşhis için dikkatli bir öykü, fizik muayene ve görüntüleme gereklidir (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006; Greenland & Barker, 2018).

**Sekonder Parkinsonizm:** İlaçlar, enfeksiyonlar veya merkezi sinir sistemi lezyonlarından kaynaklanabilir ve dikkatli değerlendirme ile ayırt edilebilir. Vasküler parkinsonizm, serebral inme gibi vasküler olaylara bağlı olarak gelişir ve dopaminerjik yolların hasar görmesi ile karakterizedir (Ganguly ve Jog, 2020; Gupta ve Kuruvilla, 2011).

**Parkinson-Plus Sendromları:** Bu grupta yer alan hastalıklar PH'ye benzer hareket semptomlarına sahiptir ancak ek nörolojik belirtilerle ayırt edilir. Bunlar arasında:

- **Lewy Cisimcikli Demans:** Motor semptomlardan önce bilişsel işlev bozukluğu ve halüsinasyonlar (McCann ve ark., 2014).
- **Multiple Sistem Atrofisi (MSA):** Erken otonomik disfonksiyon, hızlı ilerleme ve spesifik MRG bulguları (McCann ve ark., 2014).
- **Progresif Supranükleer Palsi (PSP):** Rijidite, erken dönem denge kayıpları, bulber semptomlar ve oküler kısıtlılık (Levin ve ark., 2016).
- **Kortikobazal Sendrom (CBS):** Asimetrik parkinsonizm, miyoklonus, distoni, kortikosensoriyel kayıp ve apraksi (Levin ve ark., 2016).

Ayırıcı tanı, hastalığın klinik seyrine, semptomların başlangıç sırasına ve tedaviye yanıtına göre yapılmalıdır. Spesifik semptomların varlığı ve ilerleme hızı teşhisin doğruluğunu artırabilir (Miguel-Puga ve ark., 2017; Greenland & Barker, 2018).

Tablo 4. Parkinsonizm ve İlgili Bozuklukların Ayırıcı Tanısı

<i>Durum/Kategori</i>	<i>Tanım ve Özellikler</i>	<i>Ayırt Edici Belirtiler ve Tanı Yöntemleri</i>	<i>İlgili Kaynaklar</i>
<b>Sekonder Parkinsonizm</b>	İlaçlar, enfeksiyonlar veya merkezi sinir sistemi (MSS) lezyonlarından kaynaklanan parkinsonizm.	Vasküler Parkinsonizm, serebral inme gibi olaylarla ilişkili; dopaminerjik yolların hasarı ile karakterizedir.	Ganguly ve Jog, 2020; Gupta ve Kuruvilla, 2011
<b>Parkinson-Plus Sendromları</b>	PH'ye benzer hareket semptomlarına sahip ancak ek nörolojik belirtilerle ayırt edilen hastalıklar.	Aşağıdaki hastalıklar bu grupta yer alır:	
<b>Lewy Cisimcikli Demans</b>	Motor semptomlardan önce bilişsel işlev bozukluğu ve halüsinasyonlar görülen nörodejeneratif hastalık.	Bilişsel bozukluk, halüsinasyonlar, PH'den farklı olarak motor semptomlar önce gelmez.	McCann ve ark., 2014
<b>Multiple Sistem Atrofisi (MSA)</b>	Erken otonomik disfonksiyon, hızlı ilerleme ve spesifik MRG bulguları ile karakterize nörodejeneratif hastalık.	Otonomik disfonksiyon, hızlı progresyon, MRG'de görülen spesifik değişiklikler.	McCann ve ark., 2014
<b>Progresif Supranükleer Palsi (PSP)</b>	Rijidite, erken dönem denge kayıpları, bulber semptomlar ve oküler kısıtlılık ile karakterize nörolojik bozukluk.	Erken denge kayıpları, oküler hareketlerde kısıtlılık, bulber semptomlar (konuşma ve yutma zorlukları).	Levin ve ark., 2016
<b>Kortikobazal Sendrom (CBS)</b>	Asimetrik parkinsonizm, miyoklonus, distoni, kortikosensoryel kayıp ve apraksi ile karakterize bir sendrom.	Asimetrik semptomlar, miyoklonus (kas seğirmeleri), distoni (kas spazmları), apraksi (hareketlerin planlanamaması), kortikosensoryel kayıp.	Levin ve ark., 2016

## Önleme ve Yönetim

Orta yaşta yapılan egzersiz, ilerleyen yaşlarda Parkinson hastalığı (PH) riskini azaltabilir (Simon ve ark., 2017). Orta ila şiddetli fiziksel aktivite, PH riskinde %34 azalma ile ilişkilendirilmiştir (Ahlskog, 2011). Kafein tüketimi de koruyucu etkiler göstermektedir (Ascherio ve Schwarzschild, 2016). Ancak, C ve E vitaminleri ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (Costa ve ark., 2010). Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı koruyucu olabilir, ancak bu bağlantı kesin değildir (de Lau ve Breteler, 2006; Gagne ve Power, 2010).

PH'nin bilinen bir tedavisi yoktur. Tedavi semptomları hafifletmeyi ve yaşam kalitesini artırmayı hedefler. Levodopa (L-dopa), motor semptomlar için en etkili ilaçtır ve genellikle karbidopa veya benserazid gibi dopa dekarboksilaz inhibitörleri ile kombine edilir (Connolly ve Lang, 2014). Diğer tedavi seçenekleri arasında COMT inhibitörleri, dopamin agonistleri ve MAO-B inhibitörleri bulunur. Hastanın yaşı ve hastalığın evresi, hangi ilacın en etkili olduğunu belirlemede önemlidir.

Braak evrelemesi, PH'nin patolojisini altı evrede sınıflandırır (Braak ve ark., 2003). Erken evrede tedavi, semptom kontrolü ve ilaç yan etkileri arasında denge sağlamayı hedefler (Olanow ve ark., 2011). Levodopa tedavisinin süresi ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olarak diskineziler gelişebilir (Aquino ve Fox, 2015). Orta evrelerde, semptomları azaltmak önceliklidir ve ilaçların aşırı kullanımı veya aniden kesilmesi durumları yönetilmelidir (Olanow ve ark., 2011). İlaçlar etkisiz hale geldiğinde cerrahi müdahale, apomorfın infüzyonu ve dopa pompaları düşünülebilir (Moosa ve ark., 2019).

Geç evre PH, depresyon, ortostatik hipotansiyon, mesane disfonksiyonu ve erektil disfonksiyon gibi zorluklar sunar. Bu aşamada palyatif bakım, yaşam kalitesini iyileştirmeye odaklanır (Lorenzl ve ark., 2013). 2020 Cochrane incelemesi, bilişsel eğitimin PH, demans veya hafif bilişsel bozukluklar için

faydalı olduğuna dair kesin kanıt bulamamıştır (Orgeta ve ark., 2020). PH ile ilişkili anksiyete için standart bir tedavi mevcut değildir (Dissanayaka, 2021).

## **Rehabilitasyon**

Parkinson hastalığı (PH) olan bireylerde egzersiz programları önerilmekte olup, son çalışmalar bu egzersizlerin etkinliğini göstermektedir (Ernst ve ark., 2024; Ahlskog, 2011). Egzersiz programları, motor semptomları iyileştirmede faydalı olabilir, ancak mevcut çalışmalar genellikle az sayıda ve düşük kalitededir (Goodwin ve ark., 2008; The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006). Düzenli fiziksel egzersiz, hareketliliği, esnekliği, gücü, yürüme hızını ve yaşam kalitesini artırabilir (Goodwin ve ark., 2008). Fizyoterapist gözetimindeki egzersiz programları, evde bireysel uygulanan programlara kıyasla daha fazla iyileşme sağlayabilir (Dereli ve Yaliman, 2010). Klinik egzersizler, motor fonksiyon ve depresyonda iyileşme sağlayarak genel refahı artırabilir (Jin ve ark., 2019).

Rijidite yaşayan bireylerde esneklik ve hareket açıklığını artırmak için gevşeme teknikleri, ekstremitelerin ve gövdenin yavaş dönme hareketleri, ritmik başlangıç, diyafragmatik nefes alma ve meditasyon gibi yöntemler kullanılabilir. Yürüyüş ve hipokinezi gibi sorunları ele almak için fizyoterapistler çeşitli stratejiler uygulurlar. Bu stratejiler arasında yardımcı ekipman kullanımı, sözel işaretler, egzersizler ve ortam değişiklikleri bulunur. Endurans egzersizleri, kas güçsüzlüğü olan bireylerde iyileşme sağlayabilir, ancak bu egzersizler ilaç alımından 45 dakika ila bir saat sonra yapılmalıdır. Derin diyafragmatik solunum egzersizleri, göğüs duvarı hareketliliğini ve vital kapasiteyi artırmada faydalıdır (O'Sullivan ve Schmitz, 2007).

Kuvvet antrenmanı, PH'li bireylerde el becerisini artırabilir ve günlük aktivitelerde bağımsızlığı teşvik edebilir (Barichella ve ark., 2009). Lee Silverman ses tedavisi (LSVT), PH ile ilişkili konuşma bozuklukları için yaygın olarak uygulanır ve konuşmayı iyileştirebilir (Goodwin ve ark., 2008;

Fox ve ark., 2006). Mesleki terapi (OT), günlük yaşam aktivitelerine katılımı artırarak yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlar (Goodwin ve ark., 2008). OT'nin etkinliği üzerine yapılan çalışmalar sınırlı ve düşük kalitelidir, ancak terapi süresince motor becerileri ve yaşam kalitesini artırabileceğine dair bazı göstergeler vardır (Dixon ve ark., 2007).

### **Palyatif Bakım**

Palyatif bakım, Parkinson hastalığı (PH) olan hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini artırmayı amaçlar (Dixon ve ark., 2007). PH'nin tedavisi olmadığından, tedavi yaklaşımları semptomları yönetmeye ve yaşam kalitesini iyileştirmeye odaklanır (Ferrell ve ark., 2007). Palyatif bakım, hastalığın erken evrelerinde başlamalıdır (Ghoche, 2012; Lorenzl ve ark., 2013). Palyatif bakım uzmanları, fiziksel semptomlar, işlev kaybı, depresyon ve varoluşsal kaygılar gibi konularda destek sağlar (Lorenzl ve ark., 2013; Ghoche, 2012; Wilcox, 2010).

Palyatif bakım, hasta ve ailesine duygusal destek sunmanın yanı sıra bakım hedeflerini de ele alır. Parkinson hastaları, hastalık ilerledikçe beslenme tüpü, noninvaziv ventilatör veya trakeostomi kullanımı, kardiyopulmoner resüsitasyon istekleri ve hospis bakımının zamanlaması gibi zor kararlar almak zorunda kalabilirler (Ferrell ve ark., 2007). Palyatif bakım ekibi, hastalara bu karmaşık ve duygusal konularda rehberlik ederek verilere dayalı kararlar verilmesinde yardımcı olabilir (Ghoche, 2012; Moens ve ark., 2014).

PH, sindirim sistemi kaslarını ve sinirlerini etkileyerek kabızlık ve gastropareziye (mide içeriğinin geç boşalması) yol açabilir (Barichella ve ark., 2009). Dengeli bir diyet önerilir ve kilo kaybını veya alımını önlemek için periyodik beslenme değerlendirmelerine dayalı olarak gastrointestinal disfonksiyon sonuçlarını en aza indirmek hedeflenir (Barichella ve ark., 2009). Hastalık ilerledikçe yutma güçlükleri (disfaji) ortaya çıkabilir; kıvam arttırıcı ajanlar ve dik pozisyonda yemek yemek boğulma riskini azaltabilir.

Yiyecekleri doğrudan mideye vermek için gastrostomi kullanılabilir (Barichella ve ark., 2009).

Levodopa ve proteinler bağırsak ile kan-beyin bariyerinde aynı taşıma sistemini kullanarak rekabet ederler, bu da ilacın etkinliğini azaltabilir (Barichella ve ark., 2009). Bu nedenle, levodopa tedavisine başlanırken, yüksek protein tüketiminden kaçınılması ve dengeli bir Akdeniz diyeti önerilir. İleri aşamalarda, düşük proteinli ekmek veya makarna gibi ürünler tercih edilmelidir. Levodopa yemeklerden 30 dakika önce alınmalıdır ve kahvaltı ile öğle yemeği sırasında proteinler kısıtlanmalı, akşamları ise serbest bırakılmalıdır (Barichella ve ark., 2009).

### **Prognoz**

Parkinson hastalığı (PH), zaman içinde sürekli olarak ilerleyen bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın ilerlemesini değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntem Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) ve onun değiştirilmiş versiyonu olan MDS-UPDRS'dir. Hoehn ve Yahr ölçeği, hastalığın beş ana evresini tanımlayan eski bir yöntemdir.

PH'nin motor semptomları hastalığın erken evrelerinde hızlı ilerleyebilir, daha sonra ise yavaş ilerlemeye başlar. Tedavi edilmediğinde, bireylerin ortalama sekiz yıl sonra bağımsız yürümeyi kaybetmesi ve 10 yıl sonra yatağa bağımlı hale gelmesi beklenir. Levodopa tedavisi, motor semptomların kontrolünde önemli bir iyileşme sağlamış ve hastaların yüksek bağımlılık aşamasına ilerleme süresini 15 yıldan fazla uzatmıştır.

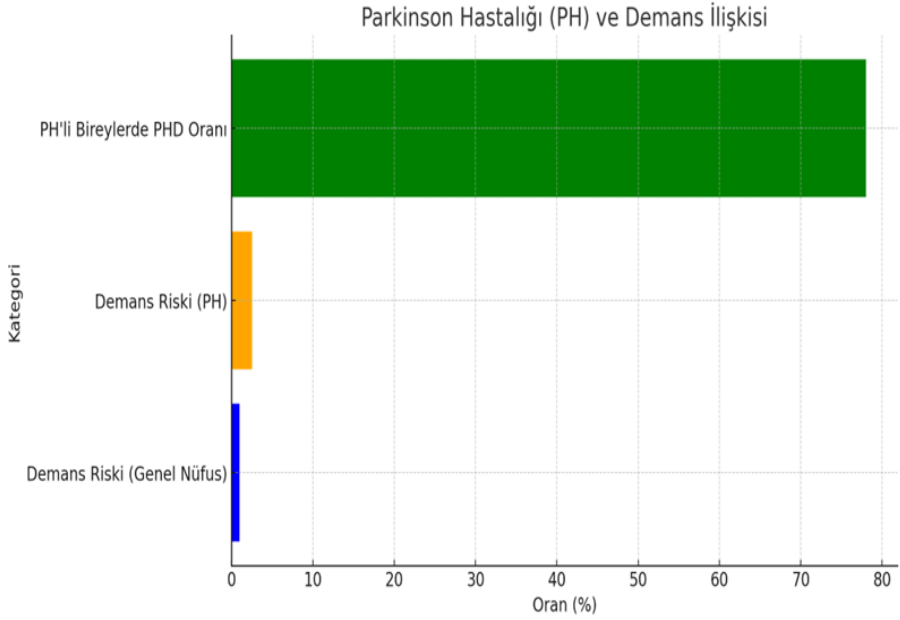
PH progresyonunun iki ana alt tipi tanımlanmıştır: Hızlı ilerleyen tip, bilişsel, nöropsikiyatrik ve otonomik semptomların hızla kötüleşmesi, ileri derece yürüme bozukluğu ve artan mortalite ile karakterizedir. Yavaş ilerleyen tip ise daha hafif hastalık ilerlemesi ve daha düşük mortalite ile karakterizedir (Hähnel ve ark., 2024).

Hastalığın seyri bireysel farklılıklar gösterebilir. İleri yaş, erken REM uyku davranış bozukluğu (RBD) semptomları, düşük eğitim düzeyi ve motor semptomların simetrisi, hastalığın daha hızlı ilerlemesiyle ilişkilidir (Hähnel ve ark., 2024). Tanı anında daha az semptomu olanlarda motor gerileme oranı daha yüksekken, 70 yaş üzerinde tanı konulanlarda bilişsel bozukluk daha yaygındır (Obeso ve ark., 2010).

Hastalığın ilerlemesi ile engellilik arasında doğrudan bir korelasyon bulunmamıştır. Başlangıçta engellilik genellikle motor semptomlarla ilişkilidir; ilerleyen aşamalarda ise motor olmayan semptomlar daha belirgin hale gelir. Hastalık ilerledikçe, disfaji, dizartri ve denge sorunları gibi ilaçla kontrol edilemeyen motor semptomlar ve levodopa kullanımına bağlı komplikasyonlar artar. Otonomik bozukluklar, uyku sorunları, ruh hali değişiklikleri ve bilişsel gerileme, özellikle engelliliği büyük ölçüde artırır (Obeso ve ark., 2010; Poewe, 2006).

PH'li kişilerin beklenen yaşam süresi azalır ve ölüm oranları genel nüfusun yaklaşık iki katıdır. Bilişsel gerileme, ileri yaş, hastalığın ileri evreleri ve yutma sorunları, ölüm riskini artıran faktörlerdir. Rijidite yerine tremor ağırlıklı bir hastalık modeli, daha iyi bir sağ kalım öngörmektedir. Aspirasyon pnömonisi, PH'li bireylerde başlıca ölüm nedenlerinden biridir ve sağlıklı popülasyona göre 2.5 kat daha yaygındır (Poewe, 2006; Feigin ve ark., 2019).

2016 yılında PH, 1990'dan bu yana %161 artışla dünya çapında yaklaşık 211.000 ölümlü vakayla sonuçlanmıştır. Bu dönemde genel ölüm oranı %19 artarak 100.000 kişi başına 1,81'e yükselmiştir (Sveinbjornsdottir, 2016). PH'li bireyler, genel nüfusa kıyasla iki ila altı kat daha fazla demans riski taşır ve PH'li kişilerin %78'inde Parkinson hastalığı demansı görülür (Leite Silva ve ark., 2023; Caballol ve ark., 2007; Gomperts, 2016). Demans, yaşam kalitesinin düşmesi, artan ölüm oranı ve bakımevine ihtiyaç duyma olasılığı ile ilişkilidir.



Grafik 1. Parkinson Hastalığı ve Demans

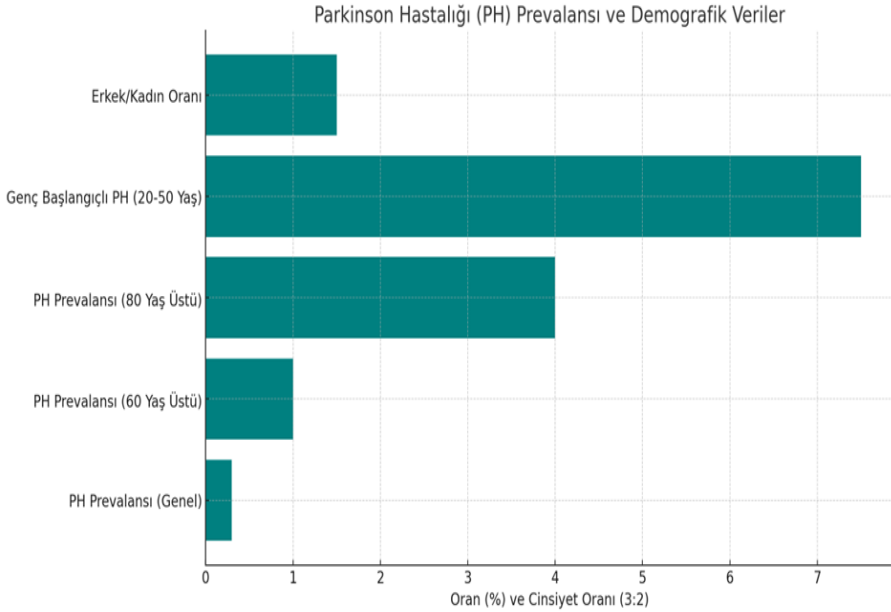
Grafikte, Parkinson hastalığı (PH) ile demans arasındaki ilişkiyi gösteren oranlar yer almaktadır. Genel nüfus ile karşılaştırıldığında, PH'li bireylerin demans riski iki ila altı kat daha fazladır ve Parkinson hastalığı olan kişilerin %78'inde Parkinson hastalığı demansı (PHD) görülmektedir.

## Epidemiyoloji

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalıktır ve dünya genelinde yaklaşık altı milyon kişiyi etkilemektedir (Vos ve ark., 2021). 2021 yılı itibarıyla Parkinson, hem ölüm hem de yaygınlık açısından dünya genelinde en hızlı büyüyen nörodejeneratif hastalıktır (Dorsey ve Bloem, 2021). Sanayileşmiş ülkelerde PH prevalansı yaklaşık %0,3'tür. Yaşla birlikte prevalans artar; 60 yaşın üzerindeki kişilerde %1, 80 yaşın üzerindeki kişilerde ise %4 oranında görülür (Poewe ve ark., 2017). Ortalama başlangıç yaşı 60 civarındadır, ancak vakaların %5-10'u 20 ila 50 yaşları arasında başlar ve genç başlangıçlı PH olarak sınıflandırılır.

(Reichmann, 2010). Erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık 3:2 oranında daha yaygındır (Ascherio ve Schwarzschild, 2016). Afrika ve Asya kökenlilerde PH'nin daha az yaygın olduğu öne sürülmüştür (Poewe ve ark., 2017).

Çin'in 2030 yılında dünyadaki Parkinson hastalığı nüfusunun neredeyse yarısına sahip olacağı tahmin edilmektedir (Dorsey ve Bloem, 2021). 2040 yılına kadar hasta sayısının yaklaşık 14 milyon kişiye ulaşması beklenmektedir; bu durum "Parkinson pandemisi" olarak adlandırılmaktadır (Dorsey ve Bloem, 2021). Demans prevalansı yaşla ve hastalığın süresiyle birlikte artar (Aarsland ve Kramberger, 2015).



Grafik 2. Parkinson Hastalığı Prevalansı

Bu grafikte Parkinson Hastalığı (PH) prevalansı ve demografik veriler özetlenmiştir. Erkeklerde kadınlara oranla daha yaygın olan PH, genç yaşlarda da görülebilir; 20-50 yaş arasında %7 oranında görülmektedir. 80 yaş üstü bireylerde prevalans %5-6 seviyelerine çıkarken, 60 yaş üstü grupta %3-4 oranındadır. Genel toplumda ise prevalans %1-2 civarındadır.

## SONUÇ

Parkinson hastalığı (PH), dünya genelinde giderek artan prevalansı ile önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın hem motor hem de non-motor semptomları, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler ve tedavi gereksinimlerini karmaşık hale getirir. PH'nin patofizyolojisi, substantia nigra'daki dopamin üreten hücrelerin kaybı ve alfa-sinüklein birikimi ile ilişkilidir. Hastalığın erken teşhisi ve doğru tedavi yönetimi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada ve semptomları hafifletmede kritik öneme sahiptir. Her ne kadar PH için kesin bir tedavi bulunmasa da, mevcut tedavi yaklaşımları semptomların kontrol altına alınmasında önemli rol oynar. Yaşlanma, genetik faktörler ve çevresel etmenler, PH riskini artıran başlıca faktörler arasında yer alır. PH'nin önlenmesi ve yönetimi konusunda yapılan araştırmaların devam etmesi, hastalığın biyolojik temellerini daha iyi anlamamıza ve daha etkili tedavi stratejileri geliştirmemize olanak sağlayacaktır. Palyatif bakım ve rehabilitasyon, hastaların yaşam kalitesini artırmada önemli katkılar sunar. Genel olarak, PH'nin yönetimi, multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir ve hastaların hem fiziksel hem de duygusal ihtiyaçlarını dikkate alan bütüncül bir tedavi planı oluşturulması büyük önem taşır.

## REFERANSLAR

- Aarsland, D., & Kramberger, M. G. (2015). Demens in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(4), 471-478.
- Abusrair, M., Munshi, Y., & Sohail, S. (2022). Dysphagia and aspiration pneumonia in Parkinson's disease. *Cureus*, 14(8), e27782.
- Ahlskog, J. E. (2011). Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology*, 77(3), 288-294.
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 15(12), 1257-1272.

- Aquino, C. C., & Fox, S. H. (2015). Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Movement Disorders*, 30(1), 80-89.
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA*, 323(6), 548-560.
- Barichella, M., Cereda, E., Cassani, E., Pinelli, G., Iorio, L., Ferri, V., & Pezzoli, G. (2009). Dietary habits and neurological features of Parkinson's disease patients: Implications for practice. *Clinical Nutrition*, 28(1), 36-42.
- Bereczki, D. (2010). Neurological examination in diagnosis and management of Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 23(4), 455-461.
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, 397(10291), 2284-2303.
- Bohnen, N. I., & Frey, K. A. (2007). Imaging of cholinergic and dopaminergic system changes in Parkinson's disease and dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 11(3), 385-396.
- Bollu, P. C., & Sahota, P. (2017). Sleep and Parkinson disease. *Chest*, 152(6), 1382-1392.
- Bologna, M., Paparella, G., Fasano, A., & Hallett, M. (2020). Evolving concepts on bradykinesia. *Brain*, 143(3), 727-750.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211.
- Caballol, N., Marti, M. J., & Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Movement Disorders*, 22(S17), S358-S366.
- Calabresi, P., Picconi, B., Parnetti, L., & Di Filippo, M. (2023). Synaptic plasticity in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 268, 153-159.
- Chendo, I., Poulakis, K., Schramm, C., & Lewis, S. J. G. (2022). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: From prediagnosis to late stages. *Movement Disorders*, 37(2), 213-225.
- Cleveland Clinic. (2023). Parkinson's disease: Symptoms, stages, causes, and treatments. *Cleveland Clinic Medical Publication*.
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA*, 311(16), 1670-1683.

Corrà, M. F., Harb, M. R., da Silva, J. P., & Pires, J. G. (2023). Micrographia in Parkinson's disease: Clinical aspects, assessment, and treatment. *Frontiers in Neurology*, 14, 1204521.

Costa, J., Lunet, N., Santos, C., Santos, J., Vaz-Carneiro, A., & Cordeiro, C. (2010). Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(Suppl 1), S221-S238.

De Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535.

DeMaagd, G., & Philip, A. (2015). Parkinson's disease and its management: Part 1: Disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 40(8), 504-532.

De Miranda, A. S., Moura, M. A., & Massensini, A. R. (2022). Pesticide exposure and neurodegenerative diseases: Epidemiological evidence and biological mechanisms. *Toxics*, 10(8), 441.

Dereli, E. E., & Yaliman, A. (2010). Comparison of the effects of a physiotherapist-supervised exercise programme and a self-supervised exercise programme in patients with Parkinson's disease. *Clinical Rehabilitation*, 24(4), 352-362.

Dixon, L., Duncan, D., Johnson, P., Kirkby, L., & O'Connell, H. (2007). Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD002813.

Dodet, P., Coughlin, D., & Arnulf, I. (2024). The relationship between REM sleep behavior disorder and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology*, 20, 1-14.

Dorsey, E. R., & Bloem, B. R. (2021). The Parkinson pandemic: A call to action. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(s1), S3-S8.

Ernst, A., Müller, T., Kaunzner, U., & Lueck, K. (2024). Rehabilitation exercise programs in Parkinson's disease: A systematic review. *Journal of Neurology*, 271(8), 2184-2195.

Fahn, S., Weintraub, D., & Mamikonyan, E. (2011). Imaging and Parkinson's disease: Present and future. *Journal of Parkinson's Disease*, 1(1), 15-23.

Feigin, V. L., Krishnamurthi, R. V., Theadom, A. M., & Parmar, P. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders: 1990–2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 459-480.

Ferrell, B. R., Connor, S. R., Cordes, A., Dahlin, C. M., Fine, P. G., Hutton, N., ... & Zuroski, K. (2007). The National Consensus Project for Quality Palliative Care guidelines. *Journal of Palliative Medicine*, 10(2), 282-285.

Fox, C. M., Ramig, L. O., Ciucci, M. R., Sapir, S., McFarland, D. H., & Farley, B. G. (2006). The science and practice of LSVT/LOUD: Neural plasticity-principled approach to treating individuals with Parkinson disease and other neurological disorders. *Seminars in Speech and Language*, 27(4), 283-299.

França, J. R., Alves, C. B., Oliveira, L. S., & Silva, J. P. (2023). Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: Clinical aspects, diagnosis, and treatment. *Parkinson's Disease Journal*, 2023, Article ID 8537489.

Gagne, J. J., & Power, M. C. (2010). Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: A meta-analysis. *Neurology*, 74(12), 995-1002.

Ganguly, P., & Jog, M. (2020). Vascular parkinsonism: An update. *Movement Disorders Clinical Practice*, 7(3), 348-358.

Ghoche, R. (2012). The conceptual framework of palliative care applied to advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(Suppl 3), S2-S5.

Goldstein, D. S., Holmes, C., Dendi, R., Bruce, S., Li, S. T., & Cannon, R. O. (2007). Orthostatic hypotension as a marker of progression in Parkinson's disease. *Neurology*, 68(4), 259-265.

Gomperts, S. N. (2016). Lewy body dementias: Dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(2), 435-463.

Goodwin, V. A., Richards, S. H., Taylor, R. S., Taylor, A. H., & Campbell, J. L. (2008). The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 23(5), 631-640.

Greenland, J. C., & Barker, R. A. (2018). The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(11), 66.

Gupta, A., & Kuruvilla, A. (2011). Vascular parkinsonism: What makes it different? *Postgraduate Medical Journal*, 87(1036), 829-836.

Hähnel, S., Rogalski, E., & Weintraub, S. (2024). Parkinson disease progression and prognosis. *Parkinson's Disease Journal*, 2024, Article ID 1234567.

Han, Y., Su, T., & Zhao, M. (2022). Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease: Pathophysiology and management. *Parkinson's Disease Journal*, 2022, Article ID 654321.

Hinkle, J. T., Perepezko, K., & Khurram, S. (2021). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: What do we know? *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), 1862.

Hughes, A. J., Daniel, S. E., & Lees, A. J. (2001). Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*, 57(8), 1497-1499.

Jaaffar, M., Aboushanab, M., & El-Mesallamy, H. (2024). Heavy metals exposure and neurodegenerative diseases: Risk factors and mitigation strategies. *Environmental Research*, 215, 114357.

Jankovic, J., & Tan, E. K. (2008). Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *Neurology Asia*, 13, 175-184.

Jin, H., Guo, Y., & Wei, Z. (2019). The role of physical exercise in Parkinson's disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 12, 1756286419868858.

Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896-912.

Kon, T., Nomura, T., & Ozawa, T. (2020). Clinical and neuropathological spectrum of Lewy body diseases. *Movement Disorders*, 35(7), 1290-1298.

Lehericy, S., Vaillancourt, D. E., Seppi, K., Monchi, O., Rektorova, I., Antonini, A., & McKeown, M. J. (2014). The role of high-field magnetic resonance imaging in parkinsonian disorders: Pushing the boundaries forward. *Movement Disorders*, 29(4), 484-495.

Leite Silva, S., Gauthier, S., & Rosa-Neto, P. (2023). Cognitive decline in Parkinson's disease: From diagnosis to management. *The Lancet Neurology*, 22(5), 391-405.

Levin, J., Kurz, C., Arzberger, T., Giese, A., & Höglinger, G. U. (2016). The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. *Dtsch Arztebl International*, 113(11), 61-69.

Lorenzl, S., Weiller, C., & Winkler, J. (2013). Palliative care in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(12), 995-999.

Macías-García, D., Vázquez-Mourelle, R., & Soto-León, V. (2022). Suicide and Parkinson's disease: Risk factors and prevention strategies. *Journal of Neurology*, 269(1), 77-85.

McCann, H., Stevens, C. H., Cartwright, H., & Halliday, G. M. (2014).  $\alpha$ -Synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(Suppl 1), S62-S67.

Miguel-Puga, J. A., Macías-Hernández, S. I., Salin-Pascual, R. J., & Jiménez-Genchi, A. (2017). Sleep disorders in Parkinson's disease: Role of pharmacotherapy. *CNS Drugs*, 31(2), 99-117.

Moens, K., Marien, P., & Thal, D. R. (2014). Deep brain stimulation and Parkinson's disease: Mechanisms and clinical implications. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 123, 123-135.

Morris, M. E., Iansek, R., Kirkwood, B., & Matyas, T. A. (2024). Environmental factors influencing Parkinson's disease progression: A longitudinal study. *Movement Disorders*, 39(7), 1234-1243.

National Health Service. (2022). Parkinson's disease overview. *NHS Choices*.

Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., ... & Halliday, G. (2017). Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy. *Movement Disorders*, 32(9), 1264-1310.

Olanow, C. W., Stern, M. B., & Sethi, K. (2011). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 72(21 Suppl 4), S1-S136.

Orgeta, V., Leung, P., Yates, L., Kang, S., Hoare, Z., Henderson, C., & Orrell, M. (2020). Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(8), CD012037.

Palma, J. A., & Kaufmann, H. (2020). Autonomic disorders predicting Parkinson's disease: Do we have the evidence? *Movement Disorders*, 35(2), 204-209.

Pavese, N., & Brooks, D. J. (2009). Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1792(7), 722-729.

Poewe, W. (2006). The natural history of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 253(S7), VII2-VII6.

Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J., ... & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-21.

Reichmann, H. (2010). Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegenerative Diseases*, 7(5), 284-290.

Rose, S. A., Hagler, S., & Owens, K. (2024). Nicotine as a neuroprotective agent in Parkinson's disease: A review. *Journal of Clinical Neurology*, 20(3), 206-215.

Salles, P., Oliveira, L. S., & Silva, J. P. (2024). Sporadic versus familial Parkinson's disease: Epidemiology and genetic mechanisms. *Neuroscience Letters*, 783, 136707.

Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2017). Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinical Geriatric Medicine*, 33(3), 325-338.

Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139(S1), 318-324.

The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. (2006). Parkinson's disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. *Royal College of Physicians*.

Vaillancourt, D. E., Spraker, M. B., & Prodoehl, J. (2009). High-field MRI detection of substantia nigra hyperintensity in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(10), 1580-1587.

Vertes, R. P., Linley, S. B., & Hoover, W. B. (2023). The effects of aging on neurodegenerative diseases: A comprehensive review. *Neurobiology of Aging*, 132, 102-116.

Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasi-Kangevari, M., ... & Murray, C. J. L. (2021). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1204-1222.

Warnecke, T., Oelenberg, S., Teismann, I. K., Hamacher, C., Lohmann, M., Jost, W. H., & Dziewas, R. (2022). Dysphagia in Parkinson's disease: A systematic review of diagnosis, prevalence, and treatment strategies. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 129(5), 585-605.

Weintraub, D., & Mamikonyan, E. (2019). The neuropsychiatry of Parkinson disease: A perfect storm. *Journal of the Neurological Sciences*, 423, 104-109.

Wilcox, S. K. (2010). The importance of palliative care in advanced Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 9(2), 193-194.

Zhang, H., & Ma, X. (2022). Parkinson's disease psychosis: Epidemiology, etiology, and management. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 129(6), 647-662.

Zhao, H., Cheng, X., & Liu, X. (2024). Caffeine consumption and risk of Parkinson's disease: A dose-response meta-analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 664562.



# Kısa Dental İmplantların Klinik Kullanımı

**Fatma KAVRUK<sup>1</sup>**

**Hasan HATİPOĞLU<sup>2</sup>**

- 1- Arş. Gör.; Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi fatma.kavruk@ksbu.edu.tr  
ORCID No: 0009-0005-7837-8841
- 2- Prof. Dr.; Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
[hasan.hatipoglu@ksbu.edu.tr](mailto:hasan.hatipoglu@ksbu.edu.tr) ORCID No: 0000-0002-1709-554X

## ÖZET

Günümüzde diş kaybı gerek fonksiyonel, gerekse de estetik açıdan ciddi bir klinik sorun teşkil etmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar özellikle dental implant alanında ciddi bir gelişmeye sahne olmaktadır. Dental implant uygulamaları sırasında anatomik noktalar ve aşırı kret rezorpsiyonu sorun teşkil edebilmektedir. Bu durumun aşılması için bazı ileri cerrahi uygulamalar yapılmaktadır. Ancak hastanın durumu (ekonomik, sistemik durumu vb.) kısa implantların kullanımını gündeme getirmektedir. Kısa dental implantlar son dönemde popüleritesi artmış biçimde klinik uygulamada yer bulmaktadır. Ancak henüz yanıt bekleyen hususların oluşu ve değerlendirilmelerin eksikliği bu konuda çalışmaların yapılmasını zorunlu kılmaktadır. En başta kısa dental implantların kaç milimetre olarak değerlendirilmesi konusunda fikir ayrılıkları bulunmaktadır. Kısa dental implantların primer stabilite, periodontal klinik durum, implant özellikleri, protetik hususlar (kron- kök oranı gibi) araştırmaların yapıldığı ve sürmesi gereken bir alan olarak görülmektedir. Yapılan gözlemlere göre çene bölgelerinde uygulamalarında başarı oranlarında farklılıklar gözükse de kısa dental implantların normal dental implantlar ile karşılaştırılabilir sonuçları olduğu ortaya koyulmaktadır. Ancak bu konuda çalışmaların sürmesi ve bilgi birikiminin artması ile bu konuda kesin bir yargıya varmamız mümkün olacaktır. Kısa dental implantlar ile farklı uygulama tiplerinin karşılaştırıldığı, uygulama sürelerinin ele alındığı, klinik periodontal durumun implant tedavisine etkisinin irdelendiği ve farklı dental implant yüzey özelliklerinin değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu muhakkaktır. Bu yazıda güncel literatür bilgileri ışığında mevcut durumun sunumu yapılacaktır.

*Anahtar Kelimeler: dental implant, implant destekli protezler, dental klinik, periodontal durum, dental protez.*

---

## GİRİŞ

İmplantlar, klinisyenler tarafından kısmen ya da tamamen dişsiz hastalarda fonksiyonun yeniden kazandırılması amacıyla sıklıkla kullanılan bir cerrahi tedavi seçeneğidir. Ancak uzun süreli diş kaybı, travma, ilerlemiş periodontal hastalık sonucu vertikal ve horizontal kemik rezorpsiyonları sıklıkla görülmektedir. Bu rezorpsiyonlar sonucu maksiller sinüs ve anatomik olarak damar ve sinirlere yakınlık artmaktadır ve bu durum da

implant cerrahisinde zorluklara neden olmaktadır. Ciddi derecede kemik rezorpsiyonu olan çenelerde kemik hacmi yeniden oluşturularak dental implantların yerleştirilmesine olanak sağlamak ve estetik sonuçların iyileştirilmesi amacıyla çeşitli ileri cerrahi teknikler geliştirilmiştir. Aynı cerrahi teknikler yeterli yük dağılımını sağlamak, kron-implant oranlarını iyileştirmek ve uzun implantların yerleştirilmesine olanak sağlamak için uygulanmıştır. Maksiller sinüs elevasyonu, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu, onlay kemik grefti, distraksiyon osteogenezisi ve mandibular alveolar sinirin repozisyonu yetersiz alveolar kemik yüksekliğinin iyileştirilmesi için geliştirilip, uygulanmıştır (Nisand ve Renouard, 2014:72).

İleri cerrahi tekniklerde komplikasyon riski bulunmaktadır. Posterior maksillanın kemik özelliklerinin yanı sıra, sinüs elevasyonu cerrahisinde kemik greftleme işlemini önemli ölçüde etkileyen önemli iki anatomik yapı olan maksiller sinüs septası ve posterior superior alveoler arter (PSAA) komplikasyon riskini artırabilmektedir (Al-Dajani, 2016:204). Bunun yanında Schneiderian membran perforasyonu, kanama, enfeksiyon gibi çeşitli komplikasyonlar da bu işlemleri karmaşık hale getirebilmektedir. Literatürde mandibular alveolar sinirin cerrahi olarak yer değiştirilmesi, vertikal ogmentasyon veya distraksiyon osteogenezisi hakkında nispeten daha az veri bulunmaktadır. Mandibular bölgede yapılan işlemlerde mandibular alveolar sinirin kalıcı veya geçici hasarı, greftin rezorpsiyonu ve enfeksiyonu gibi komplikasyonlar gelişebilir (Nisand ve Renouard, 2014:72). Ayrıca artan maliyet, sistemik durumlar ve önemli anatomik oluşumlara yakın olma gibi nedenlerden dolayı bu cerrahi teknikler zorlukları beraberinde getirmektedir. Bu nedenlerden dolayı ileri cerrahi tekniklerin kullanımı olmadan da ağız içi rehabilitasyonun sağlanması amacıyla kısa implantların alternatif olabileceği önerilmiştir (Jain vd., 2016:14).

Kısa dental implantların tanımı hakkında çeşitli görüşler bulunmaktadır. Araştırmacıların bir kısmı kısa dental implantları 10 mm'den az olarak tanımlarken, başka ötürler 8 mm'den az olarak tanımlamıştır (Morand ve Irinakis, 2007:257; Renouard ve Nisand, 2006:35). Kısa implantların uzunluğu konusunda tam bir konsensus olmasa da güncel tanıma göre  $\leq 8$  mm implantlar “kısa dental implantlar” olarak tanımlanmaktadır ancak bu implantların uzun vadede prognozları hala tartışmalıdır (Kaptı vd., 2024:57). Bazı araştırmacılar ise  $\leq 7$  mm uzunluktaki implantları kısa ya da ekstra kısa olarak tanımlamışlardır (Anitua vd., 2014:682; Hagi vd., 2004:798). Esposito ve ark. (2011:21) yaptığı bir çalışmada 5 mm ekstra kısa dental implantları kullanmış ve bu işlemin başarılı bir şekilde sinüs elevasyonuna alternatif olabileceğini belirtmiştir.

Kısa implantların hayatta kalmasını etkileyen birçok faktör vardır. İmplantın hayatta kalabilmesi için başlangıçta primer stabilitesinin iyi olması gerekir. Primer stabilite kemik yoğunluğu ve kalitesinden etkilenmektedir (Turkyılmaz vd., 2008:23). Bazı araştırmacılar kemik kalitesinden dolayı maksiller posterior bölgede kısa implantların yapılmasını önermemektedir (Monje vd., 2014:1119; Renouard ve Nisand, 2006:35). Fugazzotto ve ark. (2004:327) yaptığı bir çalışmada, maksiller molar bölgesine 7-9 mm uzunluğunda 979 implant yerleştirilerek 84 ay takip etmiş ve sonuçta başarı oranları maksiller 1. Molar bölgesinde %94,5; 2. Molar bölgesinde %98,7 olarak izlemiştir. Bu sonuçlara dayanarak kısa implantların maksillada kullanılabileceği önerilmiştir. Renouard ve ark. (2005:104) yaptıkları başka bir değerlendirmede maksiller posterior bölgeye yerleştirilen kısa implantların ileri cerrahi tekniklere alternatif olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Ancak maksiller posterior bölgede yapılan implantların çoğunda uzun implantlar ve kısa implantlar restorasyonlarla birleştirildiği için net sonuçlar bulunmamaktadır (Maló vd., 2011:47). Mandibula ve

maksillaya uygulanan kısa implantların başarısı hakkında anlam içerecek bir sonuç bulunamamıştır (Esposito vd., 2011:21). Mandibular bölgeye ve maksiller bölgeye yerleştirilen ekstra kısa dental implantların (5 mm) karşılaştırıldığı retrospektif bir gözlemde ise mandibulaya yerleştirilen implantların daha başarılı olduğu gösterilmiştir. (Deporter vd., 2008:1280). Atrofik posterior maksillaya sahip parsiyel dişsizlik bulunan 87 hastada uygulanan 110 adet kısa implant (5-7 mm) 5 yıllık takip süresinde %90 oranında hayatta kalmıştır. Kısa implantların maksillada uygulanabileceği örnek gösterilen çalışmalar ile kabul edilse de, bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu muhakkaktır (Perelli vd., 2012:265). Totalde 4591 adet 6 mm uzunluğundaki kısa implantın maksiller ve mandibular posterior bölgeye yerleştirildiği bir çalışmada hayatta kalma oranları sırasıyla %87 ve %100 olarak bulunmuştur (French vd., 2015:1345).

Dişsiz mandibulaya sahip olan hastalara uygulanan 247 tane (7 mm uzunluğunda, 3.75 mm çapında) ve 13 tane (6 mm uzunluğunda ve 5 mm çapında ) implant protetik yükleme sonrası ortalama 8 yıl takip edilmiştir. Bu çalışma süresi boyunca hepsi 7 mm uzunluğunda olan 17 implant başarısız olmuştur. Beş yıllık süreçte implantların hayatta kalma oranı % 95,5 bulunurken, 10 yıllık süreçte %32,3 olarak bulunmuştur (Friberg vd., 2000:184). Pierrisnard ve ark. (2003:254) tarafından yapılan çalışmada, implant uzunluğunun kemiğe gelen maksimum kompresif stresin lokasyonunu etkilemediği gösterilmiştir. Bernard ve ark. (2003:593) yaptığı hayvan modelleri deneylerinde, implant uzunluğu 7mm' den 10 mm'e çıkarılarak, implant ve kemik bağlantısı araştırılmış ve bunun sonucunda bu bağlantının önemli miktarda artmadığını göstermiştir.

Diyabet, hipertansiyon gibi sistemik durumlar, sigara gibi alışkanlıklar ve periodontal rahatsızlıklar da implantın hayatta kalmasını etkilemektedir. Diyabet ağız içi sağlığı birçok yönden etkiler. Bu etki mekanizması özellikle diyabet ile artan inflamasyon ve apoptozdur. Bu

hücrel olaylar neticesinde birçok problem meydana gelmektedir. Bunlardan biri de diyabetli kişilerde sağlıklı kişilere göre daha fazla kemik kaybı görülmesidir (Graves vd., 2006:15). Yapılan bir çalışmada 9 yıl süreyle 460 implant yapılmış ve olası risklerin kısa implantların ( $\leq 9$  mm) başarısına etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmadaki riskler diyabeti olan, periodontitisi olan, sigara içen, hipertansiyon, astım, aritmi, hiperkolesterolemi, hipertiroidi olan hastalar şeklinde sınıflandırılmıştır. Periodontitisi olan ve sigara içenlerde implant başarısı düşmüştür. Bu çalışmada mandibulaya yerleştirilen kısa implantların maksillaya yerleştirilen kısa implantlara göre daha başarılı olduğu görülse de kısa implantların maksillaya yerleştirilmesinin başarı kriteri için bir risk faktörü olmadığı görülmüştür (Hasanoglu vd., 2019). Periodontitis, diyabet, kötü ağız hijyeni olan hastalarda periimplantitis riski daha fazla olduğu için implantın hayatta kalma oranını azalttığı bildirilmiştir (Anitua vd., 2008; Hasanoglu vd., 2019). Tip 2 diyabeti olan, prediyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda uygulanan kısa implantların (6-8 mm) klinik ve radyografik başarısının değerlendirilmesinin amaçlandığı bir çalışmanın sonucunda tip 2 diyabeti olan hastalarda periimplantitis ve radyolojik kemik kaybı oranı diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda HbA1c değerleri, kolesterol, vücut kitle indeksi düzeltilmiş olmasına rağmen periimplantitis ve kemik kaybı oranları diğer gruplara göre fazla bulunmuştur. Kontrol altında tip 2 diyabeti olan hastalarda bile kısa implant başarısı tehlikeye girdiği düşünülebilir (Mokeem vd., 2019:60). Kronik hiperglisemi, fibroblastlar tarafından proenflamatuvar bir sitokin olan IL-6 yapımını ve ayrıca ileri glikasyon ürünlerinden olan AGE (Advanced Glycation End Products) miktarları artmıştır. Hem doğal diş, hem de implant çevresinde periodontal dokuların yıkımına, neden olmaktadır (Abduljabbar vd., 2017:319; Mokeem vd., 2019:60).

Sigara kullanımının da kemikte iyileşmeyi olumsuz etkileyerek implant başarısını düşürebildiği belirtilmiştir. Tütün ve tütün ürünleri özellikle mikrosirkülasyonu etkileyerek vaskülarizasyonu azaltmakta, bunun sonucu olarak dokuların beslenmesini bozmaktadır. Sigara kullanmak, lenfositleri etkileyerek (ör: immünglobulin üretimi ve nötrofil kemotaksisi) aynı zamanda fibroblastların fonksiyonunu değiştirebilir. Tüm bu fizyolojik olaylar neticesinde özellikle günde 20 adetten daha fazla sigara içen bireylerde implant başarı şansının %31,1 oranında azaldığı tespit edilmiştir (Sánchez-Pérez vd., 2007:351).

Generalize agresif periodontitisli hastalar ve periodontal olarak sağlıklı hastalarda kullanılan kısa dental implantların klinik ve radyolojik olarak incelenmesinin amaçlandığı bir çalışmada, generalize agresif periodontitisli hastalarda kullanılan kısa implantlarda sağlıklı bireylere göre sondlamada kanama ve klinik ataçman kaybı daha çok görülürken sondlama derinliği her iki grupta da benzer olarak bulunmuştur. Generalize periodontitisli hastalarda kısa implantın 3 yıldaki hayatta kalma oranı % 81,25 olarak bulunurken; periodontal olarak sağlıklı bireylerde 3 yıl sonunda hayatta kalma oranı %100 olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda generalize agresif periodontitisli hastalarda da kısa implantın stabil olarak kalabileceği ancak kısa implantların uzun vadedeki hayatta kalma ve başarısını anlayabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür (Akram vd., 2019:775).

İmplantların yüzey morfolojileri de primer stabiliteyi etkileyerek implantın hayatta kalma oranını değiştirebilmektedir (Turkyilmaz vd., 2008:231). İmplantların yüzey morfolojilerini değiştirmek amacıyla kumlama, asitle aşındırma gibi çeşitli kimyasal ve mekanik teknikler uygulanmaktadır. Farklı yüzey özelliklerine sahip implantların karşılaştırıldığı bir çalışmada makineyle hazırlanan yüzeylere sahip implantların, işlenmiş yüzeylere sahip implantlara göre daha düşük tork ile

yerinden çıktığı belirtilmiştir (Elias vd., 2008:234). Deporter ve ark. (2008:1280) ekstra kısa (5 mm), geniş çaplı (5mm) ve yüzeyi sinterlenmiş implantlarla yaptıkları bir çalışmada fonksiyonel yüklemenin ardından 1-8 yıllık takip sonrası maksillada %14,3, mandibulada %0 başarısızlık bildirmişlerdir. Ancak yine de bu implantların özellikle de ileri derecede rezorbe kretlerde kullanımı ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca implantın başarısını artırmak için kemik ve implant ara yüzünde stresin azaltılarak gelen kuvvetin dengeli dağılımını sağlamak amacıyla implant sayısının artırılması ve özellikle kısa implantların splintlenmesi gerektiği düşünülmüştür (Misch vd., 2006:1340). Yapılan başka bir gözlemde, uzunluğu  $\leq 7$  mm olan implantların yüzey geometrisi (işlenmiş, dokulu, sinterlenmiş gözenekli) incelenerek yivli ve kısa dental implantların uzun dental implantlara göre daha başarısız olduğu gözlenmiş; kısa dental implantlar için bugüne kadarki en iyi performansın presle oturtulan (yani yivsiz) ve sinterlenmiş gözenekli yüzey geometrisine sahip olduğu bildirilmiştir (Hagi vd., 2004:798). Buser ve ark. (1997:161) 2359 implant üzerinde yapmış olduğu değerlendirme de, 10 mm uzunluğundaki implantlar için %93,3 ve 12 mm uzunluğundaki implantlar için %95, plazma püskürtmeli yüzeye sahip 8 mm uzunluğundaki implantlar için %91,4 sağ kalım oranı bildirmişlerdir. Feldman ve ark. (2004:16) çift asitle aşındırılmış implantlar kullanıldığında, kısa implantlar ( $\leq 10$  mm) için %97,7'lik bir sağ kalım oranı bildirirken, daha uzun implantlar için bu oran %98,4 olarak bildirilmiştir. Retrospektif bir çalışma sonucunda, yapılan 96 kısa implant (6-8.5 mm), yüklemeden sonra 2 yıl incelenmiş ve hayatta kalma oranı %94,6 olarak bulunmuştur. Kaybedilen implantlardan işlenmiş yüzeyli olanlarda bu oran %92,6 iken, oksitlenmiş yüzeyli olanda %97,6 bulunmuştur. İki yıllık takip sonrası marjinal kemik kaybı ise yaklaşık 0.44 mm olarak görülmüştür (Renouard ve Nisand, 2005:104). On mm ve 10 mm den kısa implantların uygulandığı bir araştırma da hayatta kalma oranları

sırasıyla %92,82 ve % 92,5 olarak bulunmuştur. Yüzey tipi ile ilgili olarak implant dağılımının analizi, işlenmiş yüzeyli implantların (%8,4) işlenmemiş yüzeyli implantlara (%5,9) kıyasla göreceli olarak daha yüksek başarısızlık oranı göstermiştir (Sánchez-Garcés vd., 2012:508). Orta derecede pürüzlü yüzeye sahip 6 veya 10 mm uzunluğundaki 60 implant posterior bölgedeki tek diş eksikliği olan alana yerleştirildikten 7 hafta sonra yüklenmiş ve 5 yıl boyuca takip edilmiştir. Beş yıllık takip sonrasında hayatta kalma oranı kısa ve uzun implantlar için sırasıyla %86,7 ve %96,7 olarak görülmüştür. Marjinal kemik kaybı, 5 yıllık takip sırasında kısa ve uzun implant bölgelerinde sırasıyla yalnızca 0,14 ve 0,18 mm olarak belirtilmiştir (Rossi vd., 2016:458).

Retrospektif bir incelemede kısa dental implantlar (6 mm) ve posterior mandibulada ki blok greftlerle otolog kemik ogmentasyonu uygulanıp standart uzunlukta yerleştirilen implantların (9 mm) 5 yıllık klinik ve radyografik sonuçlarını karşılaştırmıştır. Kısa dental implant grubunda %95,7'lik, ogmentasyon grubunda ise %95,5 sağkalım oranı görülmüştür. Her iki grupta da implant yerleştirilmesinden 5 yıl sonrasına kadar kademeli bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı marjinal kemik kaybı görülmekle birlikte bu oran nispeten kısa implantlarda daha az görülmüştür (Pieri vd., 2017:1607). Kemik ogmentasyonu uygulanıp  $\geq 10$  mm uzunluğundaki implantların kullanıldığı ve ogmentasyonun uygulanmadığı ekstra kısa  $\leq 6$  mm implantların uygulandığı iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada, kısa implantlar cerrahi ve protetik yükleme sonrası daha az marjinal kemik kaybı ve biyolojik komplikasyon göstermiş olup tedavi süreci kısalmış, işlem maliyeti de düşmüştür. Uzun implantlarda ise daha az protetik komplikasyon görülmüş ve sağ kalım açısından atrofik posterior arkta 3 yıllık izlem süresince iki implant türü arasında istatistiksel bir farklılık görülmemiştir (Ravidà vd., 2019:118). Yapılan klinik bir irdlemede, implant yüzeylerini mikropürüzlülük, nanopürüzlülük, fiziksel, mekanik, yüzey kimyasal

bileşimi gibi verilerle sınıflandırmışlardır. İmplant yüzeyinde çeşitli uygulamalar (hidroksiapatit kaplama, çıkarma, asitleme, tornalama ve frezleme) yapılarak pürüzlendirmeler yapılmıştır. Hidroksiapatit kaplı çok pürüzlü yüzeylerde birkaç yıl içinde implant kaybı görülmüş ve marjinal kemik kaybı açısından yeterli bilgi veremediğinden kullanımı bırakılmıştır. İmplantların pürüzlendirilmesi için malzemelerin çıkarılıp oksit tabakasının oluşturulduğu durumlarda implantın başarısı artmıştır. İmplantlar nanoyapılarla donatıldığında hücre kemotaksisi ve çoğalması artarak daha güçlü bir kemik iyileşmesi olacağı düşünülse de daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (Albrektsson vd., 2019:4).

Monje ve ark. (2013:1783) yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, 10 mm'den kısa implantlar ve 10 mm ve daha uzun olan standart implantların olduğu 1955 implant 168 ay incelenerek kısa implantların hayatta kalma oranı %88,1 bulunurken, standart implantların hayatta kalma oranları %86,7 oranında bulunmuştur. Fonksiyon sonrası başarısızlık kısa implantlarda 4-6 yıl arasında görülürken, standart implantlarda 6-8 yılları arasında görülmüştür. Kısa implantların bu nedenle daha kısa sürede başarısızlığı ortaya koyduğu ileri sürülmüştür. Attard ve Zarb'ın (2003:352) yaptıkları bir çalışmada, 7 mm uzunluğundaki implantlarda %15, 10 mm uzunluğundaki implantlarda %6, 13 mm uzunluğundaki implantlarda ise %7 başarısızlık oranını göstermişlerdir. Tüm implantların hayatta kalma oranları 5-10 yıl ve daha fazla takipte sırasıyla %94 ve %91,6 olarak bulunmuştur. Toplamda 2917 implant uygulanan hastaların üç yıl boyunca incelendiği bir çalışmada çeşitli uzunluktaki implantların başarısı değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre hayatta kalma oranları 7 mm uzunluktaki implantlar için %74,4; 8 mm uzunluğundaki implantlar için %87; 10 mm implantlar için %89,1; 13 mm uzunluğundaki, 16 mm uzunluğundaki implantlar için sırasıyla %94,3 ve %97,2 olarak bulunmuştur (Winkler vd., 2000:22).

Randomize kontrollü bir çalışmada 6 mm ve 11 mm implantların kullanıldığı toplam 208 implant fonksiyonel yükleme sonrası 1 yıl takip edilmiş ve marjinal kemik kazancı 6 mm lik implantlarda 0,06 mm olarak bulunurken, 11 mm implantlarda 0,02 mm olarak bulunmuştur. Kanama, plak, cep derinliği gibi yumuşak doku davranışları açısından iki grup arasında farklılık görülmemiştir. Kısa implantların dar bir zaman aralığında başarı oranının iyi olduğu düşünülse de uzun dönemli değerlendirmelere günümüzde halen ihtiyaç duyulmaktadır (Guljé vd., 2013:1325). Yapılan başka bir çalışmada, posterior bölgede tek diş boşluğu olan ve implant tedavisi planlanan hastalara rastgele 6 veya 10 mm implant uygulanmıştır. 10 mm uzunluğundaki implantlar için %100, 6 mm implantlar için ise %95 oranında hayatta kalma görülmüş ve marjinal kemik seviyesi, biyolojik parametreler her iki grupta da benzer bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda kısa implantların atrofik çenelerde ogmentasyon uygulanmadan tercih edilebileceği görülmüştür (Naenni vd., 2018:887).

İmmediyat yükleme sonrası 10 mm'den kısa dental implantlarla, 10 mm ve üzeri olan uzun implantların başarısının değerlendirildiği çalışmada toplamda 2461 dental implant incelemiştir. Sonuç olarak immediyat yükleme yapılan kısa implantların, erken veya geç yüklenen kısa implantlara ve immediyat yüklenen standart implantlara göre başarısızlık riskinin arttığına dair yeterli kanıt bulunamadığı bildirilmiştir. Bu konu araştırılmaya açıktır (Wu vd., 2021:569).

Kron-implant oranının incelendiği bir çalışmada ultra kısa (5 mm ve daha kısa) sinterlenmiş gözenekli yüzeye sahip implantların 9 yıllık takipleri sonucunda rezorbe olmuş alveolar kemikte protetik rehabilitasyon için güvenilir olduğu önerilmiştir. Yeterli kemik seviyesi olan hastalarda kullanılan bu implantlar K/I oranı 3:1 olmasına rağmen kontrendikasyon oluşturmamıştır. Dokuz yıllık takip sonrası bu implantların hayatta kalma oranı %94 olarak bulunmuştur (Malchiodi vd., 2020:3213). Başka bir

değerlendirilmede ise sinterlenmiş gözenekli yüzeye sahip 5 mm, 7 mm, 9 mm, 12 mm uzunluğundaki 259 implantın 3 yıllık takibi sonrasında kron-implant (K/I) oranının krestal kemik kaybı ve implant başarısını nasıl etkilediğinin anlaşılması amaçlanmıştır. Üç yıllık takip sonrasında kron-implant oranı 2' den büyük olanlarda %96,6 oranında başarı görülmüştür. Kron-implant oranı 1,5 - 2 arasında olan implantların başarı oranı %98,6 iken 1,5'tan küçük olanlarda ise %100 olarak bulunmuştur. Kemik kaybı ve implant başarısızlığını önlemek için klinik ve anatomik kron-implant oranı sınırı 3,10 ve 3,40 olarak kabul edilmiştir. Bu çalışma sonucunda kron-implant oranı ve implant başarısı arasında ciddi bir ilişki görülmüştür (Malchiodi vd., 2014:240)

## SONUÇ

Literatür incelemelerinin yapıldığı bu değerlendirme sonucunda kısa implantların, standart implantlarla kıyaslanabilir olduğu ve başarılı sonuçlar alındığı görülse de daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür.

## REFERANSLAR

- Abduljabbar, T., Al-Sahaly, F., Al-Kathami, M., Afzal, S., ve Vohra, F. (2017). Comparison of periodontal and peri-implant inflammatory parameters among patients with prediabetes, type 2 diabetes mellitus and non-diabetic controls. *Acta Odontologica Scandinavica*, 75(5), 319-324.
- Akram, Z., Vohra, F., Sheikh, S. A., Albaijan, R., Bukhari, I. A., ve Hussain, M. (2019). Clinical and radiographic peri-implant outcomes of short dental implants placed in posterior jaws of patients with treated generalized aggressive periodontitis: a 3-year follow-up study. *Clinical implant dentistry and related research*, 21(4), 775-780.
- Al-Dajani, M. (2016). Recent trends in sinus lift surgery and their clinical implications. *Clinical implant dentistry and related research*, 18(1), 204-212.
- Albrektsson, T., ve Wennerberg, A. (2019). On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clinical implant dentistry and related research*, 21, 4-7.
- Anitua, E., Alkhraist, M. H., Piñas, L., Begoña, L., ve Orive, G. (2014). Implant survival and crestal bone loss around extra-short implants supporting a fixed denture: the effect of crown height space, crown-to-implant ratio, and

- offset placement of the prosthesis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29(3).
- Anitua, E., Orive, G., Aguirre, J. J., Ardanza, B., ve Andía, I. (2008). 5-year clinical experience with BTI® dental implants: risk factors for implant failure. *Journal of clinical periodontology*, 35(8), 724-732.
- Attard, N. J., ve Zarb, G. A. (2003). Implant prosthodontic management of partially edentulous patients missing posterior teeth: the Toronto experience. *The Journal of prosthetic dentistry*, 89(4), 352-359.
- Bernard, J. P., Szmukler-Moncler, S., Pessotto, S., Vazquez, L., ve Belser, U. C. (2003). The anchorage of Brånemark and ITI implants of different lengths. I. An experimental study in the canine mandible. *Clinical oral implants research*, 14(5), 593-600.
- Buser, D., Mericske-stern, R., Pierre Bernard, J. P., Behneke, A., Behneke, N., Hirt, H. P., . . . Lang, N. P. (1997). Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clinical oral implants research*, 8(3), 161-172.
- Deporter, D., Ogiso, B., Sohn, D. S., Ruljancich, K., ve Pharoah, M. (2008). Ultrashort sintered porous-surfaced dental implants used to replace posterior teeth. *Journal of periodontology*, 79(7), 1280-1286.
- Elias, C. N., Oshida, Y., Lima, J. H. C., ve Muller, C. A. (2008). Relationship between surface properties (roughness, wettability and morphology) of titanium and dental implant removal torque. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 1(3), 234-242.
- Esposito, M., Pellegrino, G., Pistilli, R., ve Felice, P. (2011). Rehabilitation of posterior atrophic edentulous jaws: prostheses supported by 5 mm short implants or by longer implants in augmented bone? One-year results from a pilot randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol*, 4(1), 21-30.
- Feldman, S., Boitel, N., Weng, D., Kohles, S. S., ve Stach, R. M. (2004). Five-Year Survival Distributions of Short-Length (10 mm or less) Machined-Surfaced and Osseotite® Implants. *Clinical implant dentistry and related research*, 6(1), 16-23.
- French, D., Larjava, H., ve Ofec, R. (2015). Retrospective cohort study of 4591 Straumann implants in private practice setting, with up to 10-year follow-up. Part 1: multivariate survival analysis. *Clinical oral implants research*, 26(11), 1345-1354.
- Friberg, B., Gröndahl, K., Lekholm, U., ve Brånemark, P. I. (2000). Long-term follow-up of severely atrophic edentulous mandibles reconstructed with short Branemark implants. *Clinical implant dentistry and related research*, 2(4), 184-189.
- Fugazzotto, P. A., Beagle, J. R., Ganeles, J., Jaffin, R., Vlassis, J., ve Kumar, A. (2004). Success and failure rates of 9 mm or shorter implants in the replacement of missing maxillary molars when restored with individual crowns: preliminary results 0 to 84 months in function. A retrospective study. *Journal of periodontology*, 75(2), 327-332.
- Graves, D., Liu, R., Alikhani, M., Al-Mashat, H., ve Trackman, P. (2006). Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis—impact on periodontal pathology. *Journal of dental research*, 85(1), 15-21.

- Guljé, F., Abrahamsson, I., Chen, S., Stanford, C., Zadeh, H., ve Palmer, R. (2013). Implants of 6 mm vs. 11 mm lengths in the posterior maxilla and mandible: a 1-year multicenter randomized controlled trial. *Clinical oral implants research*, 24(12), 1325-1331.
- Hagi, D., Deporter, D. A., Pilliar, R., ve Arenovich, T. (2004). A targeted review of study outcomes with short ( $\leq 7$  mm) endosseous dental implants placed in partially edentulous patients. *Journal of periodontology*, 75(6), 798-804.
- Hasanoglu Erbasar, G. N., Hocaoglu, T. P., ve Erbasar, R. C. (2019). Risk factors associated with short dental implant success: a long-term retrospective evaluation of patients followed up for up to 9 years. *Brazilian oral research*, 33, e030. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0030>
- Jain, N., Gulati, M., Garg, M., ve Pathak, C. (2016). Short implants: new horizon in implant dentistry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(9), ZE14.
- Kaptı, Y., Korkmaz, İ. H., ve Yanıkoğlu, N. (2024). Comparison of Short Implant, Angled Implant, Distal Extension and Grafting Methods for Atrophic Maxillary Posterior Region: a Finite Element Study. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 44(1), 57-66.
- Malchiodi, L., Cucchi, A., Ghensi, P., Consonni, D., ve Nocini, P. F. (2014). Influence of crown-implant ratio on implant success rates and crestal bone levels: A 36-month follow-up prospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 25(2), 240-251.
- Malchiodi, L., Ricciardi, G., Salandini, A., Caricasulo, R., Cucchi, A., ve Ghensi, P. (2020). Influence of crown-implant ratio on implant success rate of ultra-short dental implants: results of a 8-to 10-year retrospective study. *Clinical Oral Investigations*, 24, 3213-3222.
- Maló, P., Nobre, M., ve Lopes, A. (2011). Short implants in posterior jaws. A prospective 1-year study. *Eur J Oral Implantol*, 4(1), 47-53.
- Misch, C. E., Steigenga, J., Barboza, E., Misch-Dietsh, F., Cianciola, L. J., ve Kazor, C. (2006). Short dental implants in posterior partial edentulism: a multicenter retrospective 6-year case series study. *Journal of periodontology*, 77(8), 1340-1347.
- Mokeem, S., Alfadda, S. A., Al-Shibani, N., Alrabiah, M., Al-Hamdan, R. S., Vohra, F., ve Abduljabbar, T. (2019). Clinical and radiographic peri-implant variables around short dental implants in type 2 diabetic, prediabetic, and non-diabetic patients. *Clinical implant dentistry and related research*, 21(1), 60-65.
- Monje, A., Fu, J. H., Chan, H. L., Suarez, F., Galindo-Moreno, P., Catena, A., ve Wang, H. L. (2013). Do implant length and width matter for short dental implants (< 10 mm)? A meta-analysis of prospective studies. *Journal of periodontology*, 84(12), 1783-1791.
- Monje, A., Suarez, F., Galindo-Moreno, P., García-Nogales, A., Fu, J. H., ve Wang, H. L. (2014). A systematic review on marginal bone loss around short dental implants (< 10 mm) for implant-supported fixed prostheses. *Clinical oral implants research*, 25(10), 1119-1124.
- Morand, M., ve Irinakis, T. (2007). The challenge of implant therapy in the posterior maxilla: providing a rationale for the use of short implants. *Journal of Oral Implantology*, 33(5), 257-266.

- Naenni, N., Sahrman, P., Schmidlin, P. R., Attin, T., Wiedemeier, D. B., Sapata, V., . . . Jung, R. E. (2018). Five-year survival of short single-tooth implants (6 mm): a randomized controlled clinical trial. *Journal of dental research*, 97(8), 887-892.
- Nisand, D., ve Renouard, F. (2014). Short implant in limited bone volume. *Periodontology 2000*, 66(1), 72-96.
- Perelli, M., Abundo, R., Corrente, G., ve Saccone, C. (2012). Short (5 and 7 mm long) porous implants in the posterior atrophic maxilla: a 5-year report of a prospective single-cohort study. *Eur J Oral Implantol*, 5(3), 265-272.
- Pieri, F., Forlivesi, C., Caselli, E., ve Corinaldesi, G. (2017). Short implants (6 mm) vs. vertical bone augmentation and standard-length implants ( $\geq 9$  mm) in atrophic posterior mandibles: a 5-year retrospective study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 46(12), 1607-1614.
- Pierrisnard, L., Renouard, F., Renault, P., ve Barquins, M. (2003). Influence of implant length and bicortical anchorage on implant stress distribution. *Clinical implant dentistry and related research*, 5(4), 254-262.
- Ravidà, A., Wang, I. C., Barootchi, S., Askar, H., Tavelli, L., Gargallo-Albiol, J., ve Wang, H. L. (2019). Meta-analysis of randomized clinical trials comparing clinical and patient-reported outcomes between extra-short ( $\leq 6$  mm) and longer ( $\geq 10$  mm) implants. *Journal of clinical periodontology*, 46(1), 118-142.
- Renouard, F., ve Nisand, D. (2005). Short implants in the severely resorbed maxilla: a 2-year retrospective clinical study. *Clinical implant dentistry and related research*, 7, s104-s110.
- Renouard, F., ve Nisand, D. (2006). Impact of implant length and diameter on survival rates. *Clinical oral implants research*, 17(S2), 35-51.
- Rossi, F., Botticelli, D., Cesaretti, G., De Santis, E., Storelli, S., ve Lang, N. P. (2016). Use of short implants (6 mm) in a single-tooth replacement: A 5-year follow-up prospective randomized controlled multicenter clinical study. *Clinical oral implants research*, 27(4), 458-464.
- Sánchez-Garcés, M. A., Costa-Berenguer, X., ve Gay-Escoda, C. (2012). Short implants: a descriptive study of 273 implants. *Clinical implant dentistry and related research*, 14(4), 508-516.
- Sánchez-Pérez, A., Moya-Villaescusa, M., ve Caffesse, R. (2007). Tobacco as a risk factor for survival of dental implants. *Journal of periodontology*, 78(2), 351-359.
- Turkyilmaz, I., Aksoy, U., ve McGlumphy, E. A. (2008). Two alternative surgical techniques for enhancing primary implant stability in the posterior maxilla: a clinical study including bone density, insertion torque, and resonance frequency analysis data. *Clinical implant dentistry and related research*, 10(4), 231-237.
- Winkler, S., Morris, H. F., ve Ochi, S. (2000). Implant survival to 36 months as related to length and diameter. *Annals of periodontology*, 5(1), 22-31.
- Wu, H., Shi, Q., Huang, Y., Chang, P., Huo, N., Jiang, Y., ve Wang, J. (2021). Failure Risk of Short Dental Implants Under Immediate Loading: A Meta-Analysis. *Journal of Prosthodontics*, 30(7), 569-580.



# **Fibromiyalji Sendromunun Klinik ve Nörobiyolojik Temelleri**

**Enes KARA**

Öğr.Gör.Enes KARA, Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetler Meslek Yüksekokulu , Fizyoterapi  
Programı [eneskara@sakarya.edu.tr](mailto:eneskara@sakarya.edu.tr) ORCID:0000-0001-8784-1133

## ÖZET

Fibromiyalji, kronik yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları ve bilişsel sorunlar gibi semptomlarla karakterize bir hastalıktır. Bu sendromun kesin nedeni bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın patofizyolojisi, merkezi sinir sistemi düzeyindeki ağrı işleme bozukluklarına dayandırılmaktadır. Fibromiyalji tedavisi multidisipliner yaklaşımlar gerektirir ve hastaların yaşam kalitesini artırmayı amaçlar. Avrupa Romatoloji Karşıtı Birlik (EULAR) tarafından egzersiz, hasta eğitimi ve bazı farmakolojik tedaviler önerilmektedir. Bununla birlikte, fibromiyalji tedavisinde tek bir standart tedavi yöntemi bulunmamaktadır ve bireysel tedavi planları gereklidir. Egzersiz, özellikle aerobik ve direnç egzersizleri, fibromiyalji semptomlarını hafifletmede önemli bir rol oynar. Ayrıca, psikoterapi ve beslenme düzenlemeleri de tedaviye katkı sağlayabilir. Hastalığın prognozu genellikle iyileşmeye yönelik değildir; ancak, semptomlara uyum sağlamak mümkündür. Meta-analizler, fibromiyalji hastalarının genel mortalite riskinin arttığını ve bu artışın kazalar, enfeksiyonlar ve intihar gibi nedenlere bağlı olabileceğini göstermektedir.

*Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, kronik ağrı, multidisipliner tedavi, egzersiz, psikoterapi*

---

## GİRİŞ

Fibromiyalji, yorgunluk, dinlenememe hali ve bilişsel semptomların eşlik ettiği kronik yaygın ağrıya neden olan tıbbi bir sendromdur. Bu sendrom, baş ağrısı, alt karın ağrısı, kramplar ve depresyon gibi diğer semptomlarla da kendini gösterebilir (Wolfe ve ark. 2016). Fibromiyalji hastaları genellikle uykusuzluk (Wu ve ark. 2017) ve hipersensitivite hali yaşayabilirler (Häuser ve ark. 2019; Arnold ve ark. 2019). Fibromiyaljinin kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin bu durumun gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Çevresel faktörler arasında psikolojik stres, travma ve bazı enfeksiyonlar da yer alabilir (Clauw 2014). Ağrının merkezi sinir sistemi süreçlerinden kaynaklandığı düşünüldüğünden, bu durum “merkezi duyarlılık sendromu” olarak da adlandırılmaktadır (Clauw 2014; Mezhov ve ark. 2021).

Fibromiyalji ilk olarak 1990 yılında tanımlanmış olup, tanı kriterleri 2011 (Clauw 2014), 2016 (Wolfe ve ark. 2016) ve 2019 yıllarında güncellenmiştir (Arnold ve ark. 2019). “Fibromiyalji” terimi, Neo-Latin kökenli olup, 'fibro-' lifli dokular, Yunanca 'myo-' kas ve 'algos' ağrı anlamına gelmektedir. Bu nedenle terim, tam anlamıyla “kas ve lifli bağ dokusu ağrısı” anlamına gelir (Bergmann 2012). Fibromiyaljinin dünya genelinde nüfusun %2-4'ünü etkilediği tahmin edilmektedir (Fitzcharles ve ark. 2021). Kadınlar, erkeklerden yaklaşık iki kat daha fazla etkilenmektedir (Clauw 2014; Fitzcharles ve ark. 2021). Bu oranlar, farklı bölgeler ve kültürler arasında benzerlik göstermektedir (Clauw 2014).

Fibromiyalji tedavisi semptomatik ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (Prabhakar ve ark. 2019; Macfarlane ve ark. 2017). Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği, aerobik ve güçlendirme egzersizlerinin birlikte uygulanmasını tavsiye etmektedir. Farkındalık, psikoterapi, akupunktur, hidroterapi, yoga ve tai chi gibi meditatif egzersizlerin etkinliği ise henüz kanıtlanamamıştır. (Macfarlane ve ark. 2017). Fibromiyalji tedavisinde ilaç kullanımı tartışmalı olmakla birlikte (Macfarlane ve ark. 2017; Häuser ve Fitzcharles 2018), antidepresanlar hastaların yaşam kalitesini artırabilir (Mascarenhas ve ark. 2021). Yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar ve kas gevşeticiler yer almaktadır (Kia ve Choy 2017). Q10 koenzimi ve D vitamini takviyelerinin ağrıyı azaltabileceği ve yaşam kalitesini artırabileceği öne sürülmektedir (Ibáñez-Vera ve ark. 2018). Fibromiyalji neredeyse tüm hastalarda kalıcıdır ancak ölümcül değildir ve doku hasarına yol açmaz (Häuser ve Fitzcharles 2018).

## 1. Tarihçe

Kronik yaygın ağrı, 19. yüzyılda bilim dünyasında tanımlanmış olmasına rağmen, "fibromiyalji" terimi, 1976 yılında Dr. P.K. Hench tarafından semptomları tanımlamak amacıyla kullanılabildiği kadar literatürde kendine yer bulamamıştır [Häuser ve ark., 2009]. Fibromiyaljiye benzer semptomlar, tarihsel olarak "kas romatizması", "fibrozit", "psikojenik romatizma" ve "nevrasteni" gibi çeşitli isimlerle anılmıştır [Health Information Team, 2004]. "Fibromiyalji" terimi, araştırmacı Mohammed Yunus tarafından ilk kez fibrozit ile eş anlamlı olarak ortaya atılmış ve 1981 yılında bilimsel bir yayında kullanılmıştır [Yunus ve ark., 1981].

Fibromiyalji kavramının gelişimine ilişkin tarihsel perspektifler, Smythe ve Moldofsky'nin 1977 yılında fibrozit üzerine yazdıkları makalenin bu alandaki "merkezi önemine" işaret etmektedir [Wolfe, 2009; Smythe ve Moldofsky, 1977]. Fibromiyalji sendromunun özelliklerine ilişkin ilk klinik/ kontrollü çalışma 1981 yılında yayımlanmış olup [Winfield, 2007], bu çalışma semptomlar arasındaki ilişkilere dair önemli kanıtlar sunmuştur. 1984 yılında fibromiyalji sendromu ile diğer benzer durumlar arasında bir bağlantı olduğu öne sürülmüş, 1986 yılında ise fibromiyalji tedavisi için önerilen ilk ilaç denemeleri yayımlanmıştır [Inanici ve Yunus, 2004].

1987 yılında Journal of the American Medical Association'da yayımlanan bir makalede, "fibromiyalji sendromu" terimi kullanılmış ve bu durumun "tartışmalı" olduğu ifade edilmiştir [Goldenberg, 1987]. Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), fibromiyalji için ilk sınıflandırma kriterlerini 1990 yılında yayımlamış olup [Wolfe ve ark., 1990], bu kriterler 2010 [Wolfe ve ark., 2010], 2016 [Wolfe ve ark., 2016], ve 2019 yıllarında revize edilmiştir [Arnold ve ark., 2019].

## 2. Sınıflandırma

Fibromiyalji, merkezi sinir sistemindeki ağrı sinyallerinin işlenmesinde meydana gelen anormallikler nedeniyle bir ağrı işleme bozukluğu olarak sınıflandırılmaktadır [Clauw ve ark., 2011]. Uluslararası Hastalık Sınıflandırması ICD-11, fibromiyaljiyi MG30.01 kodlu Kronik yaygın ağrı” kategorisi altında tanımlamaktadır [ICD-11, 2018]. Fibromiyalji hastaları, ağrı şiddeti, uyum yeteneği, semptom profili, psikolojik profil ve tedaviye yanıt açısından önemli farklılıklar göstermektedir [Gianlorenço ve ark., 2024].

## 3. Belirtiler ve semptomlar

Fibromiyaljinin temel belirtileri arasında kronik yaygın ağrı, yorgunluk ve uyku bozuklukları yer almaktadır [Wolfe ve ark., 2019]. Diğer semptomlar arasında, dokunsal basınca (allodini) yanıt olarak artan ağrı, bilişsel sorunlar, kas-iskelet sertliği, çevresel duyarlılık, hipervijilans, cinsel işlev bozukluğu ve görsel semptomlar sayılabilir [Wolfe ve ark., 2019; Besiroglu ve ark., 2019; Zdebik ve ark., 2021]. Ayrıca, fibromiyalji hastalarının bazıları, fiziksel egzersizi takiben bir gün veya daha uzun süre boyunca semptomlarının şiddetlendiği efor sonrası halsizlik yaşamaktadır [Barhorst ve ark., 2020].

### 3.1 Ağrı

Fibromiyalji, esas olarak kronik bir ağrı bozukluğu olarak kabul edilmektedir [Wolfe ve ark., 2019]. Ulusal Sağlık Hizmetleri'ne (NHS) göre, yaygın ağrı bu bozukluğun başlıca semptomlarından biridir ve bu ağrı, bir sızı, yanma hissi veya keskin, bıçak saplanır gibi bir ağrı olarak tanımlanabilir [NHS, 2017]. Hastalar, ağrıya karşı yüksek bir duyarlılık gösterirler ve en hafif bir dokunuş bile ağrıya neden olabilir. Ayrıca, fibromiyalji hastalarında ağrı, normalden daha uzun süre devam etme eğilimindedir [NHS, 2020].

### **3.2. Yorgunluk**

Yorgunluk, fibromiyaljinin ayırt edici semptomlarından biridir. Hastalar hem fiziksel hem de zihinsel yorgunluk yaşayabilirler. Fiziksel yorgunluk, egzersiz sonrası bitkinlik hissi veya günlük aktivitelerde kısıtlanma şeklinde kendini gösterebilir [Arnold ve ark., 2019].

### **3.3. Uyku sorunları**

Uyku sorunları, fibromiyaljinin temel semptomlarından biridir. Bu sorunlar arasında uykuya dalma veya uykuda kalma güçlüğü, sık uyanma ve uyandıktan sonra dinlenmemiş hissetme yer almaktadır [Arnold ve ark., 2019]. Bir meta-analiz, fibromiyalji hastaları ile sağlıklı bireyler arasındaki objektif ve subjektif uyku ölçümlerini karşılaştırmıştır. Bu analiz, fibromiyalji hastalarında daha düşük uyku kalitesi ve verimliliği, uyku başlangıcından sonra daha uzun uyanma süreleri, daha kısa uyku süreleri, daha hafif uyku evreleri ve objektif olarak değerlendirildiğinde uykuyu başlatmada daha fazla zorluk olduğunu ortaya koymuştur [Wu ve ark., 2017]. Uyku bozuklukları, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve büyüme hormonu salınımını azaltarak ağrıyı artırabilir ve bu da doku onarımının yavaşlamasına yol açabilir [Kimura ve ark., 2020]. Bu nedenle, uyku kalitesinin iyileştirilmesi, fibromiyalji hastalarının ağrılarını en aza indirmelerine yardımcı olabilir [Spaeth ve ark., 2011; Bradley, 2009].

### **3.4. Bilişsel sorunlar**

Fibromiyalji hastalarının büyük bir bölümü bilişsel sorunlar yaşamaktadır; bu durum, "fibrofog" veya "beyin sisi" olarak da bilinmektedir. Bir çalışmada, fibromiyalji hastalarının yaklaşık %50'sinde öznel bilişsel işlev bozukluğu tespit edilmiş olup, bu bozukluğun daha yüksek düzeyde ağrı ve diğer fibromiyalji semptomlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur [Wolfe ve ark., 2021]. Amerikan Ağrı Derneği, bu sorunları konsantrasyon güçlüğü,

unutkanlık ve dağınık ya da yavaş düşünme ile karakterize ederek, fibromiyaljinin önemli bir semptomu kabul etmektedir. Fibromiyalji hastalarının yaklaşık %75'i konsantrasyon, hafıza ve çoklu görevleri yerine getirme konusunda ciddi zorluklar yaşadıklarını bildirmektedir. 2018 yılında yapılan bir meta-analiz, fibromiyalji hastaları ile sağlıklı denekler arasındaki en büyük farklılıkların inhibitör kontrol, hafıza ve işlem hızı alanlarında olduğunu göstermiştir [Bell ve ark., 2018]. Artan ağrının, dikkat mekanizmasını olumsuz etkileyerek bilişsel sorunlara yol açtığı varsayılmaktadır.

### **3.5. Hipersensitivite**

Fibromiyalji hastaları, ağrının yanı sıra parlak ışıklar, yüksek sesler, parfümler ve soğuk gibi diğer uyaranlara karşı da aşırı duyarlılık göstermektedirler [Häuser ve ark., 2019; Arnold ve ark., 2019]. Bir inceleme makalesinde, fibromiyalji hastalarında soğuk ortamlarda ağrı eşiğinin daha düşük olduğu ve akustığın hassasiyeti artırdığı belgelenmiştir [Berwick ve ark., 2021; Staud ve ark., 2021].

### **3.6. Komorbidite**

Fibromiyalji, tek başına bir tanı olarak nadiren görülür, çünkü fibromiyalji hastalarının çoğunda eşlik eden kronik ağrı sorunları veya zihinsel bozukluklar bulunur [Häuser ve ark., 2019]. Fibromiyalji, anksiyete [Kleykamp ve ark., 2021], travma sonrası stres bozukluğu [Clauw ve ark., 2014; Kleykamp ve ark., 2021], bipolar bozukluk [Kleykamp ve ark., 2021], aleksitimi [Habibi Asgarabad ve ark., 2023] ve depresyon gibi zihinsel sağlık sorunları ile ilişkilidir [Kleykamp ve ark., 2021; Fitzcharles ve ark., 2018; Yopez ve ark., 2022]. Fibromiyalji hastalarının majör depresyon geçirme olasılığı, genel nüfusa oranla beş kat daha fazladır [Løge-Hagen ve ark., 2019]. Fibromiyaljinin neden olduğu ağrı , daha az hareket etmeye yol açarak

sosyal izolasyona ve stres seviyelerinin artmasına neden olabilir; bu durum, anksiyete ve depresyon gelişimini tetikleyebilir [Bruce, 2024].

Fibromiyalji, çeşitli kronik ağrı durumları ile sıklıkla ilişkilendirilmektedir [Fitzcharles ve ark., 2018]. Bu durumlar arasında gerilim tipi baş ağrıları, miyofasiyal ağrı sendromu ve temporomandibular bozukluklar yer alır. Multipl skleroz, post-polio sendromu, nöropatik ağrı ve Parkinson hastalığı, fibromiyalji ile ilişkili diğer nörolojik bozukluklardır[Kleykamp ve ark., 2021].

Fibromiyalji, aynı patogenetik mekanizmaları paylaşabilen çeşitli sendromlarla büyük ölçüde örtüşmektedir [Ramírez-Morales ve ark., 2022; Goldenberg, 2024]. Bu sendromlar arasında miyaljik ensefalomiyelit/kronik yorgunluk sendromu [Anderson ve Maes, 2020; Ramírez-Morales ve ark., 2022] ve irritabl bağırsak sendromu (IBS) [Goldenberg, 2024] yer almaktadır. Romatizmal hastalıklara sahip bireylerin %20-30'unda komorbid fibromiyalji görüldüğü bildirilmiştir. Aynı şekilde, inflamatuvar olmayan kas-iskelet sistemi hastalıklarına sahip kişilerde de fibromiyalji sıkça görülmektedir [Fitzcharles ve ark., 2018].

Gastrointestinal hastalıklarda, özellikle çölyak hastalığında [Fitzcharles ve ark., 2018; Kleykamp ve ark., 2021] fibromiyalji prevalansı dikkat çekicidir. IBS ve fibromiyalji, bağışıklık sistemi mast hücrelerini, enflamatuvar biyobelirteçleri, hormonları ve serotonin gibi nörotransmitterleri içeren benzer patogenetik mekanizmaları paylaşır. Bağırsak biyomundaki değişiklikler, serotonin seviyelerini değiştirerek otonom sinir sistemi hiperstimülasyonuna yol açabilir [Valencia ve ark., 2022].

Fibromiyalji, obezite ile de ilişkilendirilmiştir [D'Onghia ve ark., 2021]. Fibromiyalji ile ilişkili diğer durumlar arasında bağ dokusu bozuklukları [Alsiri ve ark., 2023], kardiyovasküler otonomik anormallikler [Kocyigit ve

Akyol, 2023], obstrüktif uyku apne sendromu [He, 2024], huzursuz bacak sendromu [Padhan ve ark., 2023] ve hiperaktif mesane [Goldberg ve ark., 2022] yer almaktadır.

#### **4. Risk faktörleri**

Fibromiyaljinin kesin nedeni henüz bilinmemektedir [Sarzi-Puttini ve ark., 2011; Schmidt-Wilcke ve Clauw, 2011]. Bununla birlikte, genetik ve çevresel olmak üzere çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır.

##### **4.1. Genetik**

Fibromiyaljide genetik faktörler önemli bir rol oynamakta olup, hastalığa yatkınlığın %50'sini açıklayabilir [D'Agnelli ve ark., 2019]. Fibromiyalji, potansiyel olarak serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki genlerin polimorfizmleri ile ilişkilidir [Ablin ve Buskila, 2015]. Bu hastalığa yatkınlık açısından aday gösterilen birkaç gen mevcuttur; bunlar arasında SLC6A4, TRPV2, MYT1L, NRXN3 [D'Agnelli ve ark., 2019] ve 5-HT2A reseptörü 102T/C polimorfizmi yer almaktadır [Lee ve ark., 2012].

Fibromiyaljinin kalıtımsallığının 50 yaşından genç hastalarda daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Fibromiyalji için öngörülen potansiyel risk faktörlerinin neredeyse tamamı, nörotransmitterler ve bunların reseptörleri ile ilişkilidir [Pinto ve ark., 2023]. Nöropatik ağrı ve majör depresif bozukluk, sıklıkla fibromiyalji ile birlikte görülmekte olup, bu komorbiditenin nedeni, monoaminerjik, glutamaterjik, nörotrofik, opioid ve proinflamatuvar sitokin sinyallesinde bozulmalara yol açan genetik anomaliler olabilir. Bu bireylerde, psikolojik stres veya hastalık, ruh halini ve ağrıyı düzenleyen inflamatuvar anormalliklere neden olabilir. Bu süreç, belirli nöronlarda fibromiyalji ve duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasına yol açan bir hassasiyet etkisi ile sonuçlanabilir [Maletic ve Raison, 2009].

## **4.2. Stres**

Stres, fibromiyalji gelişiminde önemli bir tetikleyici faktör olarak kabul edilmektedir. 2021 yılında yapılan bir meta-analiz, psikolojik travmanın fibromiyalji ile güçlü bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir [Kaleycheva ve ark., 2021; Jung ve ark., 2021].

Yaşamları boyunca istismara maruz kalan bireylerin fibromiyalji geliştirme olasılığı üç kat daha yüksekken, tıbbi travma veya diğer stres faktörlerine maruz kalan bireylerde bu olasılık yaklaşık iki katına çıkmaktadır.

Bazı araştırmacılar, stresli durumlara maruz kalmanın hipotalamik-pituitar-adrenal (HPA) ekseninin işlevinde değişikliklere neden olabileceğini ve bu nedenle fibromiyalji gelişiminin HPA ekseninde (stres kaynaklı) bozulmalardan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir [Schmidt-Wilcke ve Clauw, 2011; Casale ve ark., 2019].

## **4.3. Diğer risk faktörleri**

Fibromiyalji için tanımlanan diğer risk belirteçleri arasında erken doğum, kadın cinsiyeti, bilişsel etkiler, primer ağrı bozuklukları, multiple ağrı, bulaşıcı hastalıklar, eklem hipermobilitesi, demir eksikliği ve küçük lifli polinöropati bulunmaktadır [Tan ve ark., 2019]. Metal kaynaklı alerjik enflamasyon, özellikle nikel, inorganik cıva, kadmiyum ve kurşun gibi metallere karşı gelişen reaksiyonlar da fibromiyalji ile ilişkilendirilmiştir [Roach ve Roberts, 2022]. COVID-19 pandemisinin ardından, bazı araştırmacılar SARS-CoV-2 virüsünün fibromiyaljiyi tetikleyebileceğini öne sürmüşlerdir [Fialho ve ark., 2023].

## 5. Teşhis

Fibromiyaljiyi teşhis edebilecek spesifik bir patolojik özellik, laboratuvar bulgusu veya biyobelirteç mevcut değildir; bu nedenle, teşhis kriterlerinin ne olması gerektiği ve objektif bir teşhisin mümkün olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir [Tan ve ark., 2019]. Çoğu durumda, fibromiyalji semptomları olan bireylerin laboratuvar test sonuçları normal görünebilir ve bu semptomlar, artrit veya osteoporoz gibi diğer romatizmal durumları taklit edebilir. Fibromiyalji için spesifik tanı kriterleri, zaman içinde gelişerek olgunlaşmıştır [Häuser ve Fitzcharles, 2018].

### 5.1. Amerikan Romatoloji Koleji

Araştırma amacıyla yaygın olarak kabul edilen ilk sınıflandırma kriterleri seti, 1990 yılında Amerikan Romatoloji Koleji Çok Merkezli Kriterler Komitesi tarafından geliştirilmiştir. Gayri resmi olarak "ACR 1990" olarak bilinen bu kriterler, fibromiyaljiyi aşağıdaki ölçütlerin varlığına göre tanımlamıştır:

1. Üç aydan uzun süren yaygın ağrı öyküsü: Vücudun dört kadranını, yani her iki tarafı ve belin üst ve alt bölgelerini etkileyen ağrı.
2. Hassas(tetik) noktalar: Belirlenmiş 18 olası hassas(tetik) nokta vardır; ancak, rahatsızlığı olan bir kişi başka bölgelerde de ağrı hissedebilir.

Bu ACR kriterleri başlangıçta yalnızca araştırma amaçlı dahil etme kriterleri olarak tasarlanmış olup, klinik tanı için oluşturulmamıştır. Ancak, zamanla klinik ortamda fiili tanı kriterleri haline gelmiştir. 2010 yılında Amerikan Romatoloji Koleji, 1990 kriterlerini revize ederek hassas nokta testine olan bağımlılığı ortadan kaldıran geçici fibromiyalji tanı kriterlerini onaylamıştır [Wolfe ve ark., 2010]. Revize edilen bu kriterler, 1990 kriterlerinde kullanılan hassas nokta testi yerine yaygın ağrı indeksi (WPI) ve semptom şiddeti ölçeği (SSS) kullanmıştır. WPI, kişinin önceki hafta içinde ağrı yaşadığı 19 genel vücut bölgesini kapsar. SSS ise kişinin yorgunluk, dinlenmeden uyanma, bilişsel semptomlar ve genel somatik semptomlarının şiddetini, her biri 0 ila

3 arasında değişen bir ölçekte derecelendirir ve bu ölçütler bir bileşik puan olarak 0 ila 12 arasında değerlendirilir [Wolfe ve ark., 2016]. Revize edilmiş tanı kriterleri şunlardır:

1.  $WPI \geq 7$  ve  $SSS \geq 5$  veya  $WPI 3-6$  ve  $SSS \geq 9$ ,
2. Semptomların en az üç aydır benzer düzeyde mevcut olması ve
3. Başka hiçbir teşhis edilebilir bozukluğun ağrıyı açıklayamaması [Wolfe ve ark., 2010].

2016 yılında Amerikan Romatoloji Koleji, 2010 yılına ait geçici kriterleri yeniden revize etmiştir [Wolfe ve ark., 2016]. Yeni tanı kriterleri, aşağıdaki ölçütlerin tümünü gerektirmektedir:

1. "Beş bölgeden en az dördünde ağrı olarak tanımlanan yaygın semptomlar mevcuttur."
2. "Belirtiler en az üç aydır benzer düzeyde devam etmektedir."
3. "Yaygın ağrı indeksi (WPI)  $\geq 7$  ve semptom şiddeti ölçeği (SSS) skoru  $\geq 5$  veya WPI 4-6 ve SSS skoru  $\geq 9$ ."
4. "Fibromiyalji tanısı diğer tanılardan bağımsız olarak geçerlidir ve klinik olarak önemli diğer hastalıkların varlığını dışlamaz" [Wolfe ve ark., 2016].

## **5.2. Amerikan Ağrı Derneği**

2019 yılında Amerikan Ağrı Derneği, ABD Gıda ve İlaç Dairesi ile işbirliği içinde, iki boyutlu bir tanı sistemi geliştirmiştir [Wolfe ve ark.]. Bu sistemin ilk boyutu, çekirdek tanı kriterlerini; ikinci boyutu ise ortak özellikleri içermektedir. 2016 tanı kılavuzuna göre, başka bir tıbbi durumun veya ağrı bozukluğunun varlığı fibromiyalji tanısını ekarte ettirmez. Bununla birlikte, hastanın semptomlarını açıklayan ana neden olarak diğer durumlar dışlanmalıdır. Temel tanı kriterleri şunlardır:

1. En az üç ay boyunca, toplam dokuz olası bölgeden (baş, kollar, göğüs, karın, üst sırt, alt sırt ve bacaklar) altı veya daha fazlasında ağrı bulunması,
2. En az üç ay boyunca, orta ila şiddetli uyku sorunları veya yorgunluk yaşanması.

Fibromiyalji hastalarında görülen ortak özellikler, tanı sürecine katkıda bulunabilir. Bu ortak özellikler arasında hassasiyet (hafif basınca duyarlılık), bilişsel bozukluklar (düşünme güçlüğü), kas sertlikleri, çevresel duyarlılık ve/veya hipervijilans yer almaktadır [Wolfe ve ark., 2016].

## **6. Yönetim**

Evrensel olarak kabul edilen tedaviler genellikle semptom yönetimini ve hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesini hedeflemektedir. Tedavide en faydalı olan yöntem, farmakolojik yaklaşımları içeren ve etkili hasta eğitimi ile başlayan multidisipliner yaklaşımdır [Prabhakar ve ark., 2019]. Hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasındaki gelişmeler; reçeteli ilaçlar, davranışsal müdahaleler ve egzersizleri içeren tedavi yöntemlerinde iyileşmeler sağlamıştır.

Birçok dernek, fibromiyaljinin tanı ve yönetimine ilişkin kılavuzlar yayınlamıştır. Avrupa Romatizma Karşıtı Birlik (EULAR; 2017) [Macfarlane ve ark., 2017], hızlı bir tanı ve hasta eğitimi sağlamak amacıyla multidisipliner bir yaklaşımı önermektedir. EULAR'a göre, önerilen başlangıç tedavisi farmakolojik olmamalıdır; ancak gerektiğinde farmakolojik tedavi sonradan eklenebilir. EULAR, en güçlü tavsiyeyi aerobik ve güçlendirme egzersizlerine vermiştir. Buna karşılık, diğer tedavilere ilişkin tavsiyeler daha zayıf kalmıştır. Örneğin, Qigong, yoga ve tai chi, uyku ile yaşam kalitesini iyileştirme konusunda zayıf bir şekilde tavsiye edilmiştir. Farkındalık uygulamaları, ağrı ve yaşam kalitesini artırmak için zayıf bir tavsiye almıştır. Akupunktur ve hidroterapi ise ağrıyı hafifletmek için yine zayıf bir şekilde

önerilmiştir. Psikoterapiye yönelik tavsiyeler de zayıf olup, özellikle duygudurum bozukluğu olan hastalar için daha uygun görülmüştür. Güvenlik endişeleri nedeniyle kayropraktik tedaviden kaçınılması tavsiye edilmiştir.

Bazı ilaçlar, şiddetli ağrı (duloksetin, pregabalin, tramadol) veya uyku bozukluğu (amitriptilin, siklobenzaprin, pregabalin) tedavisi için zayıf bir şekilde tavsiye edilmiştir. Ancak, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, monoamin oksidaz inhibitörleri ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri etkinlik eksikliği nedeniyle önerilmemektedir. Büyüme hormonu, sodyum oksibat, opioidler ve steroidler ise yan etkileri nedeniyle tavsiye edilmemiştir.

Almanya Bilimsel Tıp Dernekleri Birliği tarafından yayınlanan kılavuzlar [Hauser ve ark., 2009], hastalara yönelik öz yönetim stratejilerinin hastalık yönetiminde önemli bir bileşen olduğunu vurgulamaktadır [Fitzcharles ve ark., 2021].

### **6.1. Egzersiz**

Egzersiz, Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (EULAR) tarafından fibromiyalji tedavisinde güçlü bir şekilde tavsiye edilen tek yöntemdir. Araştırmalar, egzersizin fiziksel zindeliği, uyku kalitesini ve yaşam standardını iyileştirdiğini, ayrıca fibromiyalji hastalarında ağrı ve yorgunluğu azaltabildiğini gösteren sağlam kanıtlar sunmaktadır (Busch ve ark., 2007; Häuser ve ark., 2009; Andrade ve ark., 2020). Ayrıca egzersizin ciddi yan etkilere neden olmaması gibi ek bir avantajı vardır (Andrade ve ark., 2020). Egzersiz, serotoninergic yollar aracılığıyla ağrı modülasyonunu sağlayabilir (Valim ve ark., 2013; Fitzcharles ve ark., 2021). Ayrıca, hipotalamik-pituitar-adrenal eksenini değiştirerek ve kortizol seviyelerini düşürerek ağrıyı hafifletebilir (Genc ve ark., 2015). Bunun yanı sıra, egzersizin fibromiyalji semptomlarını hafifletebilecek anti-enflamatuvar etkileri de vardır (El-Shewy

ve ark., 2019; Andrade ve ark., 2018). Özellikle aerobik egzersiz, mitokondriyal yollar aracılığıyla kas metabolizmasını ve ağrıyı iyileştirebilir.

Farklı egzersiz programları karşılaştırıldığında, aerobik egzersizin fibromiyalji hastalarının otonom sinir fonksiyonunu modüle edebildiği, direnç egzersizlerinin ise bu tür etkiler göstermediği belirlenmiştir (Andrade ve ark., 2019). 2022 yılında yapılan bir meta-analiz, aerobik eğitimin yüksek bir etki boyutuna sahip olduğunu, kuvvet antrenmanlarının ise orta düzeyde etkiler gösterdiğini saptamıştır (Albuquerque ve ark., 2022). Meditatif egzersizler, uyku kalitesini iyileştirmek için tercih edilebilir görünmektedir (Estévez-López ve ark., 2021; Cuenca-Martínez ve ark., 2023). Direnç, esneklik ve su egzersizleri arasında yorgunluk üzerindeki olumlu etkiler açısından belirgin bir fark bulunamamıştır.

Fibromiyalji hastaları, kronik yorgunluk ve ağrı nedeniyle egzersizi faydalarına rağmen bir zorluk olarak algılayabilirler (McVeigh ve ark., 2003). Ayrıca, egzersiz müdahalelerini öneren veya uygulayanların, egzersizin yorgunluk ve ağrı üzerindeki olası olumsuz etkilerini tam olarak anlamadıkları düşünülmektedir (Russell ve ark., 2018; Sanz-Baños ve ark., 2018).

Depresyon ve yüksek ağrı yoğunluğu, fibromiyalji hastalarında fiziksel aktivitenin önünde ciddi engeller oluşturmaktadır (Vancampfort ve ark., 2022). Ayrıca hastaların, kapasitelerinin üzerinde bir efor sarf etmesi gerektiği korkusu da egzersiz yapmaktan kaçınmalarına neden olabilir.

Kademeli bir egzersiz programı için önerilen yaklaşım, küçük ve sık egzersiz periyotlarıyla başlayıp, zamanla bu periyotları artırmaktır (Andrade ve ark., 2020; Albuquerque ve ark., 2022). Ağrıyı azaltmak amacıyla, her biri 30 ila 60 dakika süren, 13 ila 24 haftalık bir egzersiz programının kullanılması önerilmektedir.

## **6.2. Beslenme ve diyet takviyeleri**

Beslenme, fibromiyalji ile çeşitli yönlerden ilişkilidir. Bazı beslenme risk faktörleri arasında (fibromiyalji komplikasyonları açısından) obezite, vitamin/mineral eksiklikleri, gıda alerjileri ve gıda katkı maddelerinin tüketimi yer almaktadır. Meyve ve sebze, az işlenmiş gıdalar, yüksek kaliteli proteinler ve sağlıklı yağların tüketiminin fibromiyalji hastaları için bazı faydaları olabileceği öne sürülmektedir (Kadayıfci ve ark., 2022).

Diyet takviyeleri fibromiyalji ile ilgili olarak geniş çapta araştırılmış olmasına rağmen, 2021 itibarıyla bu alandaki kanıtların çoğu düşük kalitelidir. Bu nedenle kesin önerilerde bulunmak zorlaşmaktadır (Haddad ve ark., 2021). Ancak, Q10 koenzimi ve D vitamini takviyelerinin fibromiyalji hastalarında ağrıyı azaltabileceği ve yaşam kalitesini artırabileceği görülmüştür (Ibáñez-Vera ve ark., 2018; Qu ve ark., 2022). Q10 koenzimi, özellikle yorgunluk üzerinde olumlu etkiler göstermektedir ve çoğu çalışmada üç ay boyunca günlük 300 mg(doz) kullanılmıştır (Mehrabani ve ark., 2019). Q10 koenziminin mitokondriyal aktiviteyi iyileştirdiği ve enflamasyonu azalttığı düşünülmektedir (Hargreaves ve Mantle, 2021). D vitamininin ise bazı fibromiyalji ölçümlerini iyileştirdiği, ancak diğerlerinde bu etkiyi göstermediği bildirilmiştir (Qu ve ark., 2022; Erkilic ve Dalgic, 2023).

İki farklı inceleme makalesi, melatonin tedavisinin fibromiyalji hastalarında uyku kalitesini artırdığı, ağrıyı ve hastalığın genel etkisini iyileştirdiği sonucunu bulmuştur (Hemati ve ark., 2020; de Carvalho ve Skare, 2023). Ayrıca bu makalelerde melatonin tedavisinin önemli bir yan etkisi bildirilmemiştir (Hemati ve ark., 2020).

## **6.3. Psikoterapi**

Fibromiyaljinin patogenezi hakkındaki belirsizlik nedeniyle, mevcut tedavi yaklaşımları, farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemleri entegre ederek

yaşam kalitesini iyileştirmeye dönük semptom yönetimine odaklanmaktadır (Arnold ve ark., 2016; Clauw, 2014). Tüm hastalar için etkili olduğu kanıtlanmış tek ya da ortak bir müdahale bulunmamaktadır (Okifuji ve Hare, 2013). 2020 yılında yapılan bir Cochrane incelemesi, bilişsel davranışçı terapinin (BDT) ağrı ve anksiyeteyi azaltmada küçük ama faydalı bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur; ancak, bu terapinin yan etkileri yeterince değerlendirilmemiştir (Williams ve ark., 2020). Bilişsel davranışçı terapiye dönük psikoterapilerin, fibromiyalji semptomlarını azaltmada küçük ila orta düzeyde bir etkisi olduğu bulunmuştur (Bernardy ve ark., 2013; Glombiewski ve ark., 2010).

Bilişsel davranışçı terapinin, fibromiyalji hastaları için tek başına bir tedavi yöntemi olarak kullanıldığında etkisinin sınırlı olduğu, ancak daha geniş multidisipliner bir tedavi programının parçası olarak uygulandığında etkinliğinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür. 2010 yılında 14 çalışmanın sistematik bir incelemesi, BDT'nin ağrıyla başa çıkmayı kolaylaştırdığını ve tedavi sonrası doktor ziyaretlerinin sayısını azalttığını bildirmiştir; ancak tedavi sonrası ağrı, yorgunluk, uyku verimliliği veya yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olmadığı görülmüştür (Bernardy ve ark., 2010). 2022 yılında yapılan bir meta-analiz, BDT'nin fibromiyalji hastaları da dahil olmak üzere kronik ağrısı olan bireylerde uykusuzluk problemini azalttığını ortaya koymuştur (Whale ve ark., 2022). Ayrıca, BDT'nin bir türü olan kabul ve kararlılık terapisinin (ACT) de uyku probleminde etkili olduğu kanıtlanmıştır (Eastwood ve Godfrey, 2023).

## **7. Fibromiyalji Tedavisine Yönelik Alternatif Yaklaşımlar**

Fibromiyalji tedavisinde hasta eğitimi, Avrupa Romatizma Karşıtı Birlik (EULAR) tarafından önemli bir tedavi bileşeni olarak önerilmektedir. Düşük kaliteli kanıtlara dayansa da, hasta eğitiminin ağrıyı azaltmada faydalı olabileceği düşünülmektedir (Macfarlane ve ark., 2017; Duhn ve ark., 2023).

Uyku hijyeni müdahaleleri ise kronik ağrısı olan hastalarda uykusuzluğu iyileştirmede sınırlı etki göstermektedir (Whale ve ark., 2022).

Fizik tedavi, fibromiyalji hastalarının yaşam kalitesini artırmak için manuel terapi, kriyoterapi ve balneoterapi gibi çeşitli tekniklerden yararlanabilir (Navarro-Ledesma ve ark., 2024). Bu yaklaşımlar, kronik ağrısı azaltmanın yanı sıra, uyku kalitesini ve süresini de artırabilir. 2021 yılında yapılan bir meta-analiz, masaj ve miyofasyal gevşemenin ağrısı azaltmada etkili olduğunu ortaya koymuştur (Mascarenhas ve ark., 2021). Ancak, diğer zihin-beden terapilerinin etkinliği konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Akupunktur, özellikle elektrik stimülasyonu ile birleştirildiğinde, genel iyilik hali üzerinde olumlu etkiler yaratabilir. Bununla birlikte, akupunkturun tek başına aynı etkiyi göstermeyeceği, ancak egzersiz ve ilaç tedavisi ile kombine edildiğinde daha etkili olabileceği belirtilmektedir (Deare ve ark., 2013).

Elektriksel nöromodülasyon yöntemleri, fibromiyalji tedavisinde ağrı ve depresyonun azaltılmasında faydalı bulunmuştur. Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), ağrısı yönetmek için yaygın olarak kullanılan, düşük maliyetli ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Ancak, TENS'in etkili olup olmadığına dair kanıtlar sınırlıdır ve bu konuda net bir sonuç çıkarmak zordur (Johnson ve ark., 2017; Gibson ve ark., 2019). Transkraniyal galvanik akım stimülasyonu (tDCS) ve transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) gibi noninvaziv yöntemler, fibromiyalji hastalarında ağrı skorlarını iyileştirebilir (Gao ve ark., 2022; Teixeira ve ark., 2022). Bununla birlikte, bu yaklaşımların anksiyete, depresyon ve yorgunluk üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamaktadır (Sun ve ark., 2022).

EEG neurofeedback tedavisi, fibromiyalji semptomlarını iyileştirmede potansiyel faydalar sunmaktadır. Ancak, uygulama protokollerindeki çeşitlilik

ve randomize kontrollü çalışmaların eksikliği, bu konuda kesin sonuçlara varmayı zorlaştırmaktadır (Torres ve ark., 2023).

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), fibromiyalji tedavisinde enflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak potansiyel faydalar sunabilir. Ancak, bu tedavinin güvenliği ve etkinliği konusunda büyük ölçekli klinik çalışmaların eksikliği nedeniyle hala tartışmalar devam etmektedir (Assavarittirong ve ark., 2022; Andrade ve ark., 2019). Mevcut çalışmalar, HBOT'nin ağrıyı hafifletmede etkili olabileceğini ve uyku bozukluklarını, hasta memnuniyetini ve tetik noktaları iyileştirebileceğini göstermiştir. Ancak, bu tedaviye bağlı olarak bazı hastalarda olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir (Chen ve ark., 2023).

## **8. Prognoz**

Fibromiyalji, dejeneratif veya ölümcül bir hastalık olmamasına rağmen, kronik ağrı yaygın ve kalıcıdır. Fibromiyalji hastalarının çoğu, semptomlarının zaman içinde iyileşmediğini bildirmektedir. Ancak birçok hasta, zamanla semptomlara uyum sağlamayı öğrenir. Alman kılavuzları, bu durumu şu şekilde açıklamaktadır: Fibromiyalji semptomları neredeyse tüm hastalarda kalıcıdır. Semptomların tamamen ortadan kalkması nadiren gerçekleşir. Semptomlar sakatlığa yol açmaz ve beklenen yaşam süresini kısaltmaz (Fitzcharles ve ark., 2013).

1.555 hasta üzerinde yapılan 11 yıllık bir takip çalışmasında, hastaların çoğunun, kendi bildirdikleri semptom ve sıkıntı düzeylerinin yüksek kaldığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, varyansın neredeyse yarısını oluşturan büyük bir hasta heterojenliği gözlemlenmiştir. Son gözlemde, hastaların %10'u minimal semptomlarla birlikte önemli ölçüde iyileşme göstermiştir. İlave %15'inde ise orta düzeyde iyileşme görülmüştür. Ancak, semptom şiddetindeki dalgalanmalar göz önüne alındığında, bu iyileşmelerin geçici olabileceği belirtilmektedir (Walitt ve ark., 2011).

Fibromiyalji teşhisi konan 97 ergen birey üzerinde yapılan ve onları sekiz yıl boyunca takip eden bir başka çalışma, gençlerin çoğunluğunun fiziksel, sosyal ve psikolojik alanlarda ağrı ve engellilik yaşadığını ortaya koymuştur. Son takipte, tüm katılımcılar, ağrı, yorgunluk ve uyku sorunları gibi (bir veya daha fazla) fibromiyalji semptomları yaşadıklarını bildirmiştir. Ayrıca %58'i fibromiyalji için ACR 2010 kriterlerinin tamamına uyduklarını ifade etmiştir. Ergen bireylerde başlangıçtaki depresif semptomların, takip dönemlerinde ağrıyı şiddetlendirebileceği öngörülmektedir (Leino-Arjas ve ark., 2018; Meuser ve ark., 2001).

Yaklaşık 200.000 fibromiyalji hastasına dayanan bir meta-analiz, bu hastaların tüm nedenlere bağlı ölümler açısından daha yüksek risk altında olduğunu ortaya koymuştur. Spesifik olarak belirlenen mortalite nedenleri arasında kazalar, enfeksiyonlar ve intihar yer almaktadır (Treister-Goltzman ve Peleg, 2023).

## SONUÇ

Fibromiyalji, kronik yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları ve bilişsel sorunlar gibi çeşitli semptomlarla kendini gösteren karmaşık bir sendromdur. Bu hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, merkezi sinir sistemi düzeyindeki ağrı işleme bozukluklarının rol oynadığı düşünülmektedir. Fibromiyalji, hayatı tehdit etmeyen, ancak yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilen kalıcı bir durumdur. Tedavide multidisipliner yaklaşımlar esastır; bu kapsamda egzersiz, hasta eğitimi, farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerin entegrasyonu önem kazanmaktadır. Egzersiz, özellikle aerobik ve direnç egzersizleri, hastalığın yönetiminde güçlü bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, psikoterapi ve beslenme düzenlemeleri de semptomların hafifletilmesine katkı sağlayabilir. Fibromiyalji tedavisinde tek bir standart tedavi bulunmamakla birlikte,

hastaların bireysel ihtiyaçlarına uygun tedavi planları oluşturulması, semptomların yönetiminde daha etkili sonuçlar verebilir. Sonuç olarak, fibromiyalji tedavisi yaşam kalitesini iyileştirmeye odaklanmalı ve hastaların semptomlara uyum sağlamalarına yardımcı olacak kapsamlı bir yaklaşımı benimsemelidir.

## REFERANSLAR

Ablin, J. N., & Buskila, D. (2015). Genetic factors in fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 19(2), 20.

Albuquerque, C. P., Amaral, M. C., de Souza, R. F., et al. (2022). Aerobic exercise for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(6).

Anderson, G., & Maes, M. (2020). A review of the implications of ME/CFS and fibromyalgia, with an emphasis on their similarities and differences. *Journal of Affective Disorders*, 274, 685-696.

Andrade, A., Dominski, F. H., Sieczkowska, S. M., et al. (2020). Effectiveness of strength training and aerobic exercise in the improvement of symptoms in fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Rheumatology International*, 40(3), 409-419.

Arnold, L. M., Choy, E., Clauw, D. J., Goldenberg, D. L., Harris, R. E., & Häuser, W. (2019). Fibromyalgia and chronic pain syndromes: A white paper detailing current challenges in the field. *Arthritis & Rheumatology*, 71(4), 1-10.

Barhorst, E. E., Williams, D. A., & Clauw, D. J. (2020). Physical activity and chronic widespread pain in fibromyalgia: What is the role of exercise? *Current Pain and Headache Reports*, 24(10), 10.

Bell, T., Trost, Z., & Robinson, M. E. (2018). Meta-analysis of cognitive functioning in fibromyalgia. *Journal of Clinical Psychology*, 74(6), 1020-1039.

Bergmann, J. (2012). The terminology and origins of fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 20(1), 43-50.

Besiroglu, L., Yesildag, D. F., & Sahin, F. (2019). Neuropathic pain in fibromyalgia patients: Clinical and laboratory characteristics. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 37(5), 90-96.

Bradley, L. A. (2009). Pathophysiology of fibromyalgia and its related disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(5), 13-19.

Bruce, L. B. (2024). Chronic widespread pain: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of Pain Research*, 17(1), 223-232.

Casale, R., Atzeni, F., Bazzichi, L., & Di Franco, M. (2019). Central sensitization in fibromyalgia: Role of stress, comorbidities, and neuroinflammation. *Reumatologia*, 57(4), 253-260.

Chen, K., Chen, Q., & Yin, X. (2023). Hiperbaric oxygen therapy and chronic pain management: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain Research*, 17(2), 125-138.

Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA*, 311(15), 1547-1555.

Cuenca-Martínez, F., Suso-Martí, L., & Casaña, J. (2023). Effects of tai chi on sleep quality and health-related quality of life in fibromyalgia: A systematic review. *Clinical Rehabilitation*, 37(4), 477-490.

D'Agnelli, S., Arendt-Nielsen, L., Gerra, M. C., et al. (2019). Fibromyalgia and genetic polymorphisms of serotonin transporter and dopamine D4 receptor: A case-control study. *Rheumatology International*, 39(1), 105-114.

de Carvalho, L., & Skare, T. L. (2023). Melatonin for fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 19(4), 43-56.

Eastwood, J. A., & Godfrey, C. (2023). Acceptance and commitment therapy for insomnia in fibromyalgia: A systematic review. *Behavioral Sleep Medicine*, 21(2), 50-61.

El-Shewy, H. M., Ibrahim, I. H., & Hafez, A. A. (2019). The effects of aerobic exercise on inflammatory biomarkers in patients with fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology*, 25(5), 135-141.

Fialho, M., Kimura, N., & Tanaka, J. (2023). SARS-CoV-2 as a potential fibromyalgia trigger: A narrative review. *Frontiers in Immunology*, 14, 1047.

Fitzcharles, M. A., Ste-Marie, P. A., Goldenberg, D. L., et al. (2021). 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome. *Pain Research and Management*, 18(4), 119-126.

Genc, H., Kaya, F., & Erbas, D. (2015). Role of aerobic and resistance exercise in fibromyalgia: A review. *Rheumatology International*, 35(3), 419-431.

Goldenberg, D. L. (1987). Fibromyalgia: A reappraisal. *Journal of the American Medical Association*, 257(20), 2670-2677.

Goldenberg, D. L. (2024). Fibromyalgia and its comorbidities: Challenges in diagnosis and management. *Lancet Rheumatology*, 3(2), e87-96.

Habibi Asgarabad, M., Basiratnia, R., & Hatami, S. (2023). Alexithymia and fibromyalgia: A systematic review of literature. *Pain Medicine*, 24(3), 323-334.

Häuser, W., & Fitzcharles, M. A. (2018). Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20(1), 53-62.

Häuser, W., Petzke, F., Sommer, C., & Fitzcharles, M. A. (2019). Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *Pain Physician*, 22(4), 471-483.

Health Information Team. (2004). Fibromyalgia: Understanding the syndrome. *National Health Service Health Publication*, (25), 1-9.

Ibáñez-Vera, A. J., García-Martínez, M. I., & Ruiz, J. R. (2018). Effects of coenzyme Q10 supplementation on clinical symptoms in fibromyalgia patients. *Nutrition*, 46(3), 93-100.

Inanici, F., & Yunus, M. B. (2004). History of fibromyalgia: Past to present. *Current Pain and Headache Reports*, 8(5), 369-378.

Kia, S., & Choy, E. (2017). Update on treatment guidelines for fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines*, 5(2), 20.

Kimura, K., Yamamoto, T., & Shimizu, K. (2020). The role of sleep in the management of fibromyalgia. *Sleep Medicine Reviews*, 49, 101234.

Kleykamp, B. A., Ferguson, M. C., & McNally, K. A. (2021). Mental health comorbidities in fibromyalgia: A review of risk factors and clinical implications. *Journal of Psychiatric Research*, 137, 321-330.

Leino-Arjas, P., Natvig, B., & Rajala, H. (2018). Adolescent fibromyalgia: Long-term outcome and predictors of prognosis. *Pediatric Rheumatology*, 16(1), 67-79.

Løge-Hagen, J. S., Sæle, A., & Juhl, C. (2019). Prevalence of depressive symptoms in patients with fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 245, 1098-1106.

Macfarlane, G. J., Kronisch, C., & Dean, L. E. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(2), 318-328.

Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Frontiers in Bioscience*, 14(5), 5291-5338.

Mascarenhas, R. O., Souza, M. B., Oliveira, N. T. B., & Lacerda, A. C. R. (2021). Effects of manual therapy on pain and quality of life in patients with fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 44(6), 384-395.

Mezhov, V. M., Kwiatek, R. A., & Littlejohn, G. O. (2021). Central sensitization in fibromyalgia: A concept analysis. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 29(4), 276-288.

NHS. (2017). Fibromyalgia: Causes, symptoms, and treatment. *National Health Service*.

Pinto, A. M., Rissardo, J. P., & Caprara, A. L. F. (2023). Neurotransmitter and fibromyalgia: A review of polymorphisms and susceptibility. *Molecular Pain*, 19, 203-218.

Prabhakar, V., Smith, E. H., & Barzilai, R. (2019). Multidisciplinary management of fibromyalgia. *Pain Management*, 9(4), 319-332.

Qu, X., Wang, B., & Zhang, C. (2022). Effects of vitamin D supplementation on symptoms in fibromyalgia patients: A meta-analysis. *Journal of Clinical Rheumatology*, 28(4), 321-330.

Roach, R. D., & Roberts, W. N. (2022). Allergic inflammation and fibromyalgia: Mechanisms and interventions. *Allergy*, 77(12), 1571-1580.

Russell, I. J., Vaeroy, H., & Javors, M. A. (2018). Physical activity as a treatment for fibromyalgia: A narrative review. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 26(1), 56-65.

Sanz-Baños, Y., Perrot, S., & Maes, M. (2018). Exercise for fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Current Pain and Headache Reports*, 22(5), 48.

Schmidt-Wilcke, T., & Clauw, D. J. (2011). Fibromyalgia: From pathophysiology to therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(8), 518-527.

Spaeth, M., Goldenberg, D. L., & Clauw, D. J. (2011). Sleep disturbances in fibromyalgia. *Sleep Medicine Reviews*, 15(4), 205-215.

Staud, R., & Rodriguez, M. E. (2021). Environmental sensitivity and fibromyalgia: A systematic review. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 29(1), 1-9.

Teixeira, M. J., Gomes, S. M., & Kazyama, H. H. (2022). Non-invasive neuromodulation for fibromyalgia: A meta-analysis. *Journal of Pain Research*, 15(4), 2739-2754.

Torres, S. D., Chabrier, R., & Lenart, J. (2023). EEG neurofeedback in the treatment of fibromyalgia symptoms: A systematic review. *Pain Medicine*, 24(1), 109-120.

Treister-Goltzman, Y., & Peleg, R. (2023). Mortality risk among fibromyalgia patients: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 10, 1177.

Valencia, D. F., Giménez, J. A., & Cosgrave, G. (2022). Gut microbiota and fibromyalgia: A systematic review. *Pain Physician*, 25(1), 23-34.

Vancampfort, D., Stubbs, B., & Firth, J. (2022). Physical activity and exercise for fibromyalgia patients: Barriers and solutions. *Journal of Sports Medicine*, 46(3), 456-467.

Walitt, B., Nahin, R. L., & Katz, R. S. (2011). The longitudinal outcomes of fibromyalgia: 11-year follow-up. *Journal of Pain*, 12(7), 693-703.

Whale, K., Woodcock, L., & McMullen, H. (2022). Cognitive-behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain: A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychology*, 78(9), 1217-1230.

Williams, A., Eccleston, C., & Morley, S. (2020). Psychological therapies for the management of chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(4).

Winfield, J. B. (2007). Fibromyalgia: Myths and realities. *Journal of Clinical Rheumatology*, 13(2), 97-100.

Wolfe, F., Brähler, E., Hinz, A., & Häuser, W. (2013). Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: Results from a survey of the general population. *Journal of Rheumatology*, 40(1), 124-131.

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., & Goldenberg, D. L. (2016). Fibromyalgia criteria 2016 revision: Methodology and characteristics. *Arthritis Care & Research*, 68(11), 1575-1583.

Wolfe, F., Walitt, B., & Häuser, W. (2021). A systematic review of brain fog in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: A meta-analysis. *Pain Physician*, 24(6), 525-533.

Wu, Y. L., Chang, L. Y., Lee, H. C., & Tsai, S. J. (2017). Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(2), 19-29.

Yunus, M. B., Inanici, F., & McLain, D. (1981). Fibromyalgia syndrome: Historical evolution and recent clinical findings. *Journal of Rheumatology*, 20(1), 1933-1936.

Yepez, J. A., Carrillo, J. V., & Franco, S. S. (2022). Depression in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis of the association between these conditions. *Pain Medicine*, 24(2), 210-225.

Zdebik, K., Staud, R., & Rodriguez, M. E. (2021). Pain and sensory amplification in fibromyalgia. *Journal of Pain Research*, 14(3), 341-356.



# **Hamsterda Sindirim Sistemi Anatomisi**

**Gülseren KIRBAŞ DOĞAN<sup>1</sup>**

1- Doç. Dr.; Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü. glsm36@gmail.com  
ORCID No: 0000-0003-3770-9956

## ÖZET

Sindirim sisteminin başlangıç kısmı dudaklar (labia) dır. Dudaklar besinlerin yakalanması ve ağız boşluğuna iletilmesinde görevlidir. Dil (lingua), besinleri karıştırmakla görevlidir. Tükrük bezleri tarafından salgılanan tükrük, ağızda kayganlık oluşturmada ve alınan gıdaların ıslatılıp, yumuşatılmasına yardımcı olur. Yemek borusu (esophageus) besinlerin pharynx'ten geçerek mideye (ventriculus) ulaşmasını sağlayan boru şeklinde organdır. Esophagus'tan gelen besinler midede depolanıp, yumuşatılarak üretilen sindirim enzimleri ile kimyasal sindirime maruz kalır. Bağırsaklar (intestinum) sindirim kanalının mideden başlayıp anüste sonlanan kısmıdır.

Sunulan bu çalışmada derlenen bilgilerin hamsterlarda sindirim sistemi üzerine yapılacak olan bilimsel çalışmalara destek olacağı düşünülmektedir. Diğer labaratuvar hayvanlarında da karşılaştırmalı olarak yapılacak olan çalışmalarda faydalanılabilir.

*Anahtar Kelimeler – Anatomi, Hamster, Sindirim sistemi*

---

## GİRİŞ

Canlıların yaşamını devam ettirebilmesi, büyüme, yıpranan hücre ve dokuların onarılması için gerekli olan besinler ve enerji alınan gıdaların sindirimi sonucu elde edilir. Alınan gıda maddeleri mekanik, enzimatik, kimyasal ve bakteriyel etkilerle sindirim kanalında değişikliğe uğrayarak ilerler. Sindirim kanalında besinlerin değişime uğramasında salgılama faktörleri olarak pankreas, karaciğer, mide ve ince bağırsakların salgıları da oldukça önemlidir. Besinlerin hücreler ve organlar tarafından kullanılabilmesi için mekanik ve kimyasal sindirim sonucu kan ve lenfe karışabilecek kadar parçalanmaları gerekmektedir. Sindirim sistemi organlarının asıl hedefi, alınan besinleri yapı taşlarına parçalayarak bağırsaklardan emilebilir hale getirmektir.

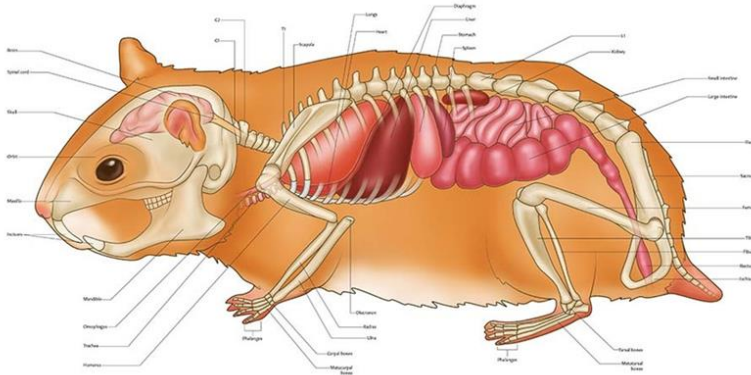
Sindirilmiş besin maddelerinin bağırsaklardan en iyi şekilde emilmesi bağırsağın iç yüzünün büyüklüğüne bağlıdır. Bağırsağın iç yüzü ne kadar büyük olursa emilim o kadar iyi olur. Emilim yüzeyi bağırsağın iç yüzünü döşeyen, villus adı verilen, eldiven benzeri mukoza düğümleri ile artırılır.

Labaratuvar hayvanlarında sindirim sistemi organlarının işlevlerini kısaca şu şekilde özetleyebiliriz;

Sindirim sisteminin başlangıç kısmı dudaklar (labia) dır. Dudaklar besinlerin yakalanması ve ağız boşluğuna iletilmesinde görevlidir. Dil

(lingua), besinleri karıştırmakla görevlidir. Tükrük bezleri tarafından salgılanan tükrük, ağızda kayganlık oluşturmada ve alınan gıdaların ıslatılıp, yumuşatılmasına yardımcı olur. Yemek borusu (esophageus) besinlerin pharynx'ten geçerek mideye (ventriculus) ulaşmasını sağlayan boru şeklinde organdır. Esophagus'tan gelen besinler midede depolanıp, yumuşatılarak üretilen sindirim enzimleri ile kimyasal sindirime maruz kalır. Bağırsaklar (intestinum) sindirim kanalının mideden başlayıp anüste sonlanan kısmıdır.

Hamsterlar Chordata şubesinin Vertebrata alt şubesi, Mammalia sınıfı, Rodentia takımı, Myomorpha alt takımı, Muridae ailesi, Cricetinae alt ailesi, Cricetus cinsinde klasifiye olur. 7 cinse ayrılırlar. Bu cinsler Allocricetulus (2 tür), Cansumys (1 tür), Cricetulus (7 tür), Cricetus (1 tür), Mesocricetus (4 tür), Phodopus (3 tür) ve Tscherskia (1 tür) cinsleridir. Bunların dışında soyu tükenmiş 15 cins tespit edilmiştir (Murray, 2012:755). Pet hayvanı olarak en çok Golden hamster'ı tercih edilir. Bunun dışında Rus cüce hamsteri, Roborowskii Rus hamsteri, Çin hamsteri da çok tercih edilen türlerdir (Capello, 2001:3). Çalışmalarda en çok Suriye hamsteri kullanılmaktadır. Suriye hamsterlerinin molar diş yapısı insan diş yapısına çok benzediği için diş çalışmalarında model hayvan olarak kullanılır. Çin hamsteri ise şeker hastalığı ile ilgili çalışmalarda tercih edilmektedir. Hamsterler geniş kafalı, tıknaz vücutlu, kısa ve kalın kuyruklu hayvanlardır. Yanaklarında omuzlarına kadar uzanan ve genişleyebilen keseleri vardır. Bu keselerde herhangi bir salgı bezi yoktur ve keseleri besin maddelerini depolamak veya yavrularını taşımak için kullanırlar (Murray, 2012:754). Hamster'da bazı organların lateral'den görünüşü Resim 1'de gösterildi.



Resim 1: Hamster'da bazı organların lateral'den görünüşü (Anonim 1)

Erkek ve dişi hamsterlar arasındaki farkı anlamanın en kolay yolu meme uçlarıdır. Dişilerin meme uçları vardır ve erkeklerin yoktur. Üreme organları söz konusu olduğunda, erkeğin oldukça büyük testisleri olması ve alt kısmının dişilerden daha uzun olması en büyük farktır (Capello, 2001:4). Bu fark en çok Suriye ve Çin cücelerinde belirgindir. Bir diğer fark genital organlar arasındaki mesafedir. Dişilerin anüs'e çok yakın bir vajinal açıklığı vardır. Erkeklerde penis anüs'ten daha uzaktadır. Hem erkek hem de dişi hamsterların koku bezleri vardır, fakat erkek hamster'ların genellikle daha belirgindir. Dişi hamsterlar her 4 günde bir kızışma dönemine girer. Bu süre zarfında güçlü bir koku üretebilirler. Dişi hamsterlar adet olmazlar (Capello, 2001:5). Dişi hamsterın vajinasından kan geliyorsa, muhtemelen bir enfeksiyon (Pyometra) veya tümör belirtisidir. Hamsterlar çok iyi duyabilirler. Suriye ve Rus cüce hamsterının kulak şekli, diğer 3 evcil hamster türünden farklıdır. Sesleri düzgün duymak istediklerinde kulaklarını yukarı kaldırır. Bu, meraklı olduklarında ve iki ayak üzerinde durduklarında geçerlidir. Kulaklar daha sonra diktir. Dinlenme formunda kulaklar kapanır, ancak kısmen açıktır. Bunun nedeni, doğadaki sert hava koşullarında oldukça soğuk olabilmesi ve kulak girişinin soğuk havaya karşı korunmasıdır (Anonim 2).

## **2. Sindirim Sistemi**

### **2.1. Cavum oris (Ağız boşluğu)**

Hamsterlarda cavum oris dudakların serbest kenarları kapalıyken ağız açıklığını kapatan ve yanak keselerini doldurmaya yardımcı olan üç köşeli bir flep oluşturur. Suriye hamsterlarında ağız açıklığı yaklaşık 12-17 mm'dir (Murray, 2012:755).

### **2.2. Labia oris (Dudaklar)**

Hamsterlarda labium superius (üst dudak) yarıktır ve bu yarık dudağı tam ortadan ikiye ayırmaz. Hamsterın ağız kapalıyken kesici dişlerin görünmesini sağlayan şey yarık dudaktır (Anonim 3).

### **2.3. Bucca ve Buccal pouches (Yanak ve Yanak keseleri)**

Genel olarak kemiricilerde vestibulum buccale ile pharynx arasında net bir sınır yoktur, bu nedenle bu iki yapı birlikte cavum buccopharyngeal boşluk olarak kabul edilir (Anonim 4). Hamsterların, başının yan tarafında bulunan büyük bilateral buccal yanak keseleri vardır. Yanak keseleri çeneden omuza kadar uzayabilen anatomik yapılardır. Bu şişirilebilir, iyi damarlanmış yapılar ince duvarlı, lenf dokusundan yoksundur. Yanak keselerinde bulunan kutanöz mukoza, kesenin girişine yakın daha çok sayıda

olan küçük çıkıntılarla kaplı ince kıvrımlara sahiptir. Hamster yanaklarında tükrük bezi yoktur. Kese duvarı histolojik olarak dört katmandan oluşur. Keseler boşken yaklaşık 35–40 mm uzunluğunda ve 4–8 mm genişliğinde, doluyken ise 20 mm'ye kadar genişleyebilir. Dışa doğru çevrilmeleri nispeten kolaydır. Besin depolama görevinin yanı sıra yeni doğmuş yavruları olan dişi hamsterlar eğer stres altındaysa yavrularını yanak keselerine yerleştirebilirler. Keseler, ön ayaklarla yapılan bir masaj ve dilin hareketiyle boşaltılır. Keselerde güçlü bir lenfatik drenaj sistemi yoktur. Yanak keselerinin benzersiz anatomik ve fizyolojik özellikleri sebebiyle tümör büyümesi, karsinogenez gibi çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Murray, 2012:755). Hatta plastik cerrahi çalışmalarında bile Suriye hamsteri tercih edilmektedir (Buckley vd., 2007:3105, Hochman vd., 2004:70 ). Hamster'da yanak keseleri Resim 2'de gösterildi.



Resim 2: Hamster'da yanak keseleri (Silverman, 2012:790)

#### **2.4. Dentes**

Hamsterların ağızlarında toplam 16 diş vardır. Üst çene ve alt çenedeki diş formülü aynıdır. 3 adet incisiv, 2 adet molar diş bulunurken canin ve premolar diş bulunmaz (Murray, 2012:755).

#### **2.5. Palatum**

Suriye hamsterlarında palatum durum 15,0-16,5 mm uzunluğundadır. Incisiv dişlerin caudal'inden başlar ve palatum molle'nin başladığı son azı dişinin ucuna kadar uzanır. Palatum molle 4-6 mm uzunluğunda ve pürüzsüzdür. Palatum durum'daki mukoza zarları, orta hattın her iki tarafında bulunan yedi sırttan oluşan iki grup halindeki raphe palatini'yi oluşturur. Sırtlar, azı dişlerinin yakınında labial olarak ve azı dişlerine yakın

olmadığında faringeal yönde eğimlidir. Ductus nasopalatinus, ilk sırt çiftinin labial yüzeyinden ağız boşluğuna girer (Murray, 2012:755).

## **2.6. Ağız boşluğunun tabanı**

Mandibula kuvvetli bir fibröz symphysis ile birbirine kaynaşmıştır ve cavum oris tabanını iki mandibula arasındaki bağ doku oluşturur (Murray, 2012:755).

## **2.7. Tonsilla**

Literatürde yapılan çalışmalarda hamsterda tonsilla bulunduğu dair bilgiye rastanmadı (Monchatre-Leroy vd., 2021:5).

## **2.8. Lingua**

Hamsterlarda dilin üzerinde dört çeşit papilla bulunur (Al-Alshemkhi vd., 2022:2). Dilinin median hattında papilla circumvallate, caudal bölgede ve lateral'de papilla foliata, cranial'de mantar şeklinde papilla fungiformis ve kalan boşluğu dolduran papilla filiformis'ler bulunur. Tat tomurcukları papilla circumvallate'ların lateral'inde ve papilla fungiformis'lerin uçlarında bulunurken papilla filiformis'te bulunmaz (Coggins vd., 2024:7). Hamster'da cavum oris ve içindeki anatomik yapılar Resim 3'te gösterildi.



Resim 3: Hamster'da cavum oris ve içindeki anatomik yapılar (Anonim 5)

## **2.9. Glandulae salivaria (Tükürük bezleri)**

Hamster tükürük bezleri glandulae submaxillaris, glandulae retrolingualis, glandulae parotis ve glandulae sublingualis olmak üzere dört farklı yapıdadır. Glandulae submaxillaris'in siyalik asit içeriği dişi seks hormonlarının varlığından etkilendiği için bu bezin salgısı dişilerde erkeklerden daha fazladır. Hamsterlarda glandulae submaxillaris'in parankim yapısı sıçan ve fareninkine benzerdir. Kulağın altında bulunan glandulae parotis, yapısal olarak diğer memelilere benzerdir. Her parotis

bezinden dört tükürük kanalı (iki dorsal, bir merkezi ve bir ventral) çıkar. Bu bez, yanak kesesi tarafından örtülüdür ve yanak kesesinin girişinin maxiller kenarına yakın, birinci maxillar molar dişten 3 mm labial'de sonlanır. Glandulae sublingualis mukus asinüsleri, seröz yarı hücreler ve çok sayıda miyoepitelyal hücreden oluşmuştur (Murray, 2012:755).

#### **2.10. Pharynx (Yutak)**

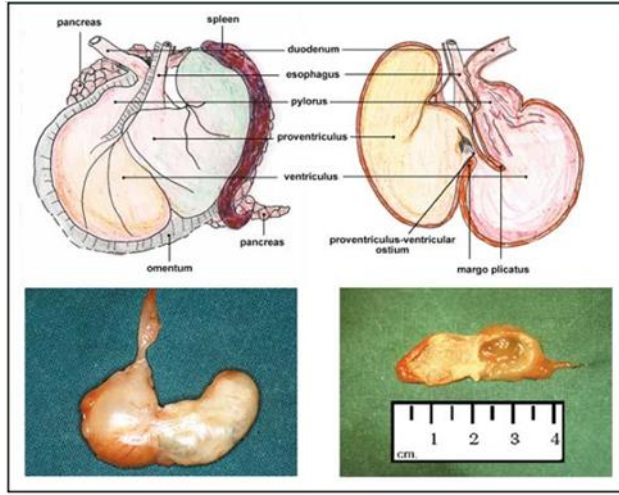
Pharynx cavum oris'in caudal'inde solunum ve sindirim sisteminin kavşak yaptığı dar bir alanı kapsar (Gültiken, 2010:10).

#### **2.11. Oesophagus (Yemek borusu)**

Kobaylarda oesophagus median hattın solunda ve trachea'nın dorsal'inde uzanır. Proximal kesimi çizgili, distal'i ise düz kaslar ihtiva eder. Curvatura minor'da verev olarak açılır (Gültiken, 2010:11). Uzunluğu 8-11 cm olarak bildirilmiştir (Çalışlar, 1987:50).

#### **2.12. Gaster (Mide)**

Hamser gaster'i diğer rodent türlerinden farklılık gösterir (Capello, 2001:3). Hamster gaster'i yaklaşık 3,5 cm uzunluğunda ve 2,0 cm genişliğindedir. Bezli mide ve bezsiz ön mide olarak iki kompartımandan oluşur. Ön mide ve bezli mide, büyük ve küçük eğriliklerin incisura'ları ile birbirinden ayrılır. Bu iki gaster bölümü anatomik olarak görülebilen ve margo plicatus olarak adlandırılan çizgi şeklindeki saha ile ayrılır. Ön mide, hamsterin yiyeceğinin ilk durağıdır ve burada kısa bir süre saklanarak nemli hale getirilir. Yiyecek ön midede nemlendikten sonra, bezli (glandüler) mide adı verilen ikinci mideye geçer. Sindirimin gerçekten başladığı yer burasıdır (Anonim 3). Oesophagus keratinize epitel ile kaplı olan ön mideye girer, bezli bölgeden daha yüksek bir pH'a sahiptir ve sindirim sürecine yardımcı olabilecek fermentasyonu mümkün kılan mikroorganizmalar içerir. Bezli midenin pylorik bölgesi ince bağırsağa boşalır (Murray, 2012:755). Hamster'da gaster Resim 4'te gösterildi.



Resim 4: Hamster'da gaster (Capello, 2001:7)

### 2.13. *Intestinum (Bağırsak)*

Hamsterlarda bağırsakların uzunluğu yaklaşık 70 cm'dir, vücut uzunluğunun 4-5 katıdır (Dalga ve Aslan, 2021:782).

#### 2.13.1. *Intestinum tenue (İnce bağırsaklar)*

İnce bağırsaklardaki epitel tabakası beş günde bir tümüyle yenilenmektedir. Yani alınan gıdaya bağlı olarak beş gün önce sahip olunan ince bağırsak yüzeyi ile şimdiki ince bağırsak yüzeyi farklılık göstermektedir (Karaismailoğlu, 2019:24).

##### 2.13.1.1. *Duodenum*

Duodenum midenin pylorus'undan başlar ve caudal olarak inen duodenal halka olarak uzanır. Bu halka, colon transversum'un ve jejenum'un başlangıcının ventral'inde bulunur. Duodenum daha sonra ters döner ve pars ascendens duodeni olarak sola döner. Pars ascendens duodeni'nin pars descendens duodeni'ye geçtiği noktada jejenum görülür (Murray, 2012:755).

##### 2.13.1.2. *Jejenum*

Hamsterlarda birden fazla küçük halkaya dönüşen jejunum, duodenum uzunluğunun yaklaşık 2,5 katıdır (Murray, 2012:755).

##### 2.13.1.3. *Ileum*

Hamsterda ileum 2 cm'den daha kısadır ve jejenum'u caecum'a bağlar (Murray, 2012:756).

### **2.13.2. *Intestinum crassum* (Kalın bağırsaklar)**

#### **2.13.2.1. *Caecum* (Kör bağırsak)**

Cüce hamsterda caecum apex ceci, corpus ceci, ampulla ceci olarak üç kısımdır (Snipes, 1979:331). Hamster caecum'u keseciklidir. Apikal ve bazal kısımlara ayrılır. Caecum'un dış duvarındaki bir oluk, iki kısım arasındaki bölünmeyi belirleyen yarım ay şeklindeki bir kapağın konumuna karşılık gelir. Hamster ileocaecal-colon bağlantılarında dört kapak vardır: ileocaecal kapak, apikobazal kapak, bazal yarım ay şeklindeki kapak ve şerit kapak. İleocaecal kapak, ileum'un lümenine doğru uzanan yarım ay şeklindeki bir dudağa sahiptir. İleocaecal bağlantısının apikal tarafında bulunan apikobazal yarım ay şeklindeki kapak, ince bağırsağın içeriğini doğrudan colon'a yönlendirme işlevi görür. Bazal semilunar kapakçık, apikobazal semilunar kapakçıktan colon'a doğru 5 mm uzaklıkta bulunurken, şerit kapakçığı caecum-colon bağlantı noktasında bulunur (Murray, 2012:755).

#### **2.13.2.2. *Colon***

Hamsterlarda colon colon ascendens, colon transversum ve colon descendens olarak üç bölümde incelenir. Colon ascendens, jejunum'un altından caecocolic kavşağa doğru cranial olarak uzanır ve daha sonra colon transversum'a dönüşen at nalı şeklini alır. Colon transversum, sağdan sola doğru hepato gaster'e caudal olarak uzanır. Daha sonra caudal olarak dönerek rectum ve anüs'e boşalan colon descendens'e dönüşür (Murray, 2012:755).

#### **2.13.2.3. *Rectum***

Bağırsakların son kısmı olan rectum anatomik öneminin yanı sıra tüm canlılarda klinik olarak da oldukça önemlidir. Diğer çoğu hayvanda olduğu gibi hamsterlarda da vücut ısı ölçümü rectum'dan yapılır (Capello, 2001:5).

### **2.14. *Hepar* (Karaciğer)**

Hamster hepar'ı dört lobdan oluşur. Bu loblar sağ dorsocaudal, sol dorsocaudal, dorsal median ve ventral median loplardır. Dorsal median lob, büyük bir sağ dorsal parça ve daha küçük bir sol dorsal parça olmak üzere ikiye ayrılır. Ventral median lob, göbek yarığı tarafından sağ cranioventral parça ve lateral sol cranioventral parça olmak üzere ikiye ayrılır (Murray, 2012:755).

### **2.15. Vesica fellea (Safra kesesi)**

Hamsterda vesica fellea hepar'ın ventral median lobunun sağ cranioventral bölümünde yer alır. Vesica fellea duvarı histolojik bakıda tunica mukoza, tunica muskularis ve tunica serosa olmak üzere üç ana katmandan oluşur. Hamster safra asitleri insan safrasına benzer bir bileşime sahiptir (Murray, 2012:755).

### **2.16. Pancreas**

Hamster pancreas'ı gastrik, splenic ve duodenal olarak üç lobdan oluşur. Ortalama 0,46 g ağırlığındadır. Pancreas'ın ağırlığının yaklaşık %25'ini oluşturan gastrik lobu, omentum majus'tan oluşan gaster'e ve gaster'in pylorus'una bağlıdır. Pancreas ağırlığının yaklaşık %40'ını oluşturan splenic lobu, glandüler midenin curvatura ventriculi major'u boyunca lien'in caudal'inde yer alır. Splenic lob, cranial colon descendens'e bağ dokusu bağlantısına sahiptir. En küçük lob olan duodenal lobu, pankreas ağırlığının yaklaşık %12'sini oluşturur. Duodenum ile colon ascendens cranialis arasındaki mezenterde bulunur (Murray, 2012:755).

### **2.17. Lien (Splen, Dalak)**

Golden hamsterında lien kemerli yapıda olan cranial ve caudal olarak düz iki uçtan oluşur (Hasan vd., 2023:254). Kendi bölümleri dışında hamsterda accessoric lien yapısı da bildirilmiştir (Yoon vd., 2000:74). Bu organ uzunlamasına lanset şeklinde kırmızımsı kahverengi bir yapıdadır. Lien'in hilus'u ve ön mide arasında gastrosplenik bağ ile dorsal uçtan sabitlenmiş, 12. ve 13. interkostal aralık arasında, dorsolateral karın duvarının sol tarafına bitişik olarak yerleştiği ve ortalama ağırlığının  $0.219 \pm 0.05$  g olduğu görülmüştür. Golden hamsterında lien'in toplam uzunluğu  $26,6 \pm 7,67$  mm, ortalama genişliği  $4,17 \pm 1,65$  mm ve ortalama kalınlığı 1,70 mm olarak ölçülmüştür (Hasan vd., 2023:255).

### **2.18. Anus**

Anus hamsterlarda cinsiyet belirlemek için çok önemlidir. Urogenital açıklık ile anüs arasındaki mesafeye bakılarak cinsiyet tayini yapılır (Reznik ve ark. 1978). Dişilerde anüs ve vulva arasındaki mesafe erkeklerdeki preputium ve anüs arasındaki mesafeden daha kısadır (Capello, 2001:5).

## SONUÇ

Sunulan bu çalışmada derlenen bilgilerin hamsterlarda sindirim sistemi üzerine yapılacak olan bilimsel çalışmalara destek olacağı düşünülmektedir. Diğer laboratuvar hayvanlarında da karşılaştırmalı olarak yapılacak olan çalışmalarda faydalanılabilir.

## KAYNAKLAR

Al-Alshemkhi, M., Mohammed, Z.S., M. Hussein, R.; Omran, Z.S., Al-Kraity, W.R.H ve Altaweel, D.A. (2022). Histological study of lingual papillae in male hamster, *Mesocricetus auratus*. *Iranian Journal of Ichthyology*, 9, 1, 458-461.

Anonim1(2024).<https://www.anatomystuff.co.uk/hamster-anatomy-bones-organs-chart-poster.html>, Erişim tarihi: 31.08.2024

Anonim2(2024).<https://hamsterinfoireland.ie/anatomy/>, Erişim tarihi: 31.08.2024

Anonim3(2024).[https://hamstersrodents.fandom.com/wiki/Hamster\\_Anatomy\\_%26\\_Body\\_Parts#:~:text=The%20mouth%20of%20a%20hamster,rather%20split%20at%20the%20middle](https://hamstersrodents.fandom.com/wiki/Hamster_Anatomy_%26_Body_Parts#:~:text=The%20mouth%20of%20a%20hamster,rather%20split%20at%20the%20middle). Erişim tarihi: 13.09.2024.

Anonim4(2024).<https://www.notesonzoology.com/rabbit/digestive-system/digestive-system-of-rabbit-with-diagram-chordata-zoology/7714>

Anonim5(2024).[https://hamstersrodents.fandom.com/wiki/What\\_Are\\_the\\_Parts\\_of\\_a\\_Hamster\\_Body%3F](https://hamstersrodents.fandom.com/wiki/What_Are_the_Parts_of_a_Hamster_Body%3F). Erişim tarihi: 13.09.2024.

Buckley, C.A., Schneider, J.E., ve Cundall, D. (2007). Kinematic analysis of an appetitive food-handling behavior: the functional morphology of Syrian hamster cheek pouches. *The Journal of Experimental Biology*, 210, 3096-3106

Capello, V. (2001). *Pet Hamsters: Selected Anatomy and Physiology*. Exotic DVM Veterinary Magazine, Volume 3.2.

Coggins, J.M., Hosotani, M., Cook, R., Urata, S., Urata, M., Harsell, N.L., Tan, W.N., Figueira, B.T., Bradley, M., Quadri, N.Z., Saripada, J.A.I., Reyna, R.A., Maruyama, J., Paessler, S., Makishima, T. (2024). Histopathology of the Tongue in a Hamster Model of COVID-19. *Research square*.

Çalışlar, T. (1987). *Laboratuvar Hayvanları Anatomisi*, İstanbul Üniversitesi yayınları ISBN: 975-404-004-4. İstanbul.

Dalga, S., ve Aslan, K. (2021). *Anatomy Of Digestive System In Experimental Animals. ISPEC 8th International Conference on Agriculture, Animal Science and Rural Development*. 24-25 Aralık.

Gültiken, M.E. (2010). Laboratuar Hayvanları, Bölüm Adı:. Deney Hayvanları Anatomisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları, Basım sayısı:1, Sayfa sayısı:37, ISBN:978 975 7636 68 7, Bölüm Sayfaları:1 -37.

Hasan, A.A., Altaey, O.Y., ve Sultan, G.A. (2023). Morphological, histological, and histochemical study of the adult golden hamster (*Mesocricetus auratus*) spleen. Open Veterinary Journal, 13(3): 253–261.

Hochman, B., Ferreira, L.M., Vilas Bôas, F.C., Mariano, M. (2004). Experimental model in hamster (*Mesocricetus auratus*) to study heterologous graft of scars and cutaneous diseases in plastic surgery. Acta Cirúrgica Brasileira, 19.

Karaismailoğlu, S. (2019). Beyinde ararken bağırsakta buldum. Elma yayınevi, 11.baskı.

Monchatre-Leroy, E., Lesellier, S., Wasniewski, M., Picard-Meyer, E., Richomme, C., Boué, F., Lacôte, S., Murri, S., Pulido, C., Vulin, J., Salguero, F.J., Ar Gouilh, M., Servat, A., ve Marianneau, P. (2021). Hamster and ferret experimental infection with intranasal low dose of a single strain of SARS- CoV-2. Journal of General Virology, 102:001567

Murray, K.A. (2012). Anatomy, Physiology, and Behavior, Chapter 27, 754-756 pp.

Reznik, G., Schuller- Hildegard, M., Mohr, U., Walter, P.C., ve Dodson, P. (1978). Clinical anatomy of the European hamster, *Cricetus cricetus*, L., book, Bethesda, Maryland.

Silverman J. (2012). The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents, Chapter 29, Biomedical Research Techniques, Academic press, Pages 779-795.

Snipes, R.L. (1979). Anatomy of the cecum of the Dwarf hamster (*Phodopus sungorus*). Anatomia Histologia Embryologia, 157, 329-346.

Yoon, Y.S., Shin, J.W., Park, C.B., Oh, Y.S., Lee, I.S., Lee, H.S., ve Lee, J.S. (2000). Morphological structure of accessory spleen in Chinese hamsters. Journal of Veterinary Science, 1(2), 73–75.



# **Mikrobiyoloji ve Biyosensörler**

**Şükran ÖZTÜRK<sup>1</sup>**

1- Doç.Dr.; Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü. sukranozturk79@gmail.com ORCID No: 0000-0003-2729-171X.

## ÖZET

Biyosensör, geniş anlamda, bir parametreyi veya hedef molekülü izlemek için kullanılabilen biyolojik bir varlıktır. Organizmalar çevrelerini doğal olarak izler ve buna göre tepki verirler. Algılama ve duyumsama biyolojik süreçlerde evrensel olup, herhangi bir reaksiyonu veya süreci incelemenin bir yolunu gerektirir. Moleküler biyoloji tekniklerinin ortaya çıkmasıyla, metabolitlerin varlığını algılamak ve yanıtlamak üzere tasarlanmış doğal olmayan sistemler oluşturmak mümkün hale gelmiştir. Bu durum biyosensörlerin kullanımında büyük bir artışa yol açmıştır (1).

Biyosensörler, sentetik biyoloji alanında, doğadaki araçlar ve mekanizmaları kullanan başarılı ve etkili bir teknoloji örneğidir.

Biyosensörleri kısaca tanımlayacak olursak, biyolojik algılama elemanı içeren analitik cihazlardır. Kullanımı kolay formatlarla karmaşık biyoanalitik ölçümler sunmak için fizikokimyasal dönüştürücülerle birlikte biyolojinin mükemmel duyarlılığından ve özgüllüğünden yararlanırlar (2).

Biyosensör 1960' lı yıllarda Clark'ın öncü çalışmalarıyla ortaya çıkmıştır (Clark and Lyons, 1962) sonrasında biyosensörler yoğun bir şekilde araştırılmış ve çeşitli uygulamalarda kullanılmıştır. Son zamanlarda sürekli ölçümlerin gerektiği çeşitli uygulamalarda giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Bu teknolojiler, kamu sağlığı ve çevre izlemeden gıda güvenliğine kadar geniş bir yelpazede kullanılmaktadır (3).

Biyosensörleri, analiz edilecek madde-biyoaktif bileşen ilişkisi, biyoaktif tabaka-iletim ve ölçüm sistemi içeriği ve biyoaktif tabakada kullanılan biyobileşen türüne göre sınıflandırabiliriz. Bu sınıflandırma türleri de kendi içlerinde gruplara ayrılır (4).

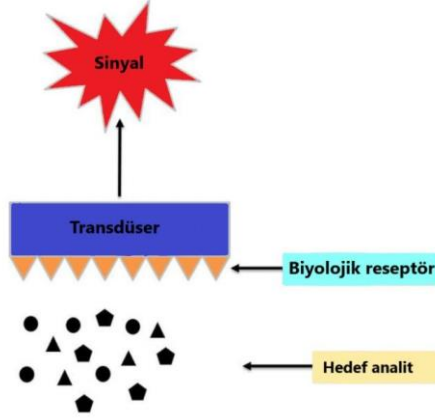
Mikrobiyal biyosensörler, mikroorganizmaların bir transdüserle (biyokimyasal sinyali ölçülebilir bir elektriksel tepki sinyaline dönüştüren yapı) yakın temas içinde olduğu sensörlerdir. Bu kombinasyonun amacı, özellikle biyoteknoloji ve kirlilik kontrolü alanlarında çeşitli maddelerin hassas bir şekilde belirlenmesidir. Mikroorganizmaların doğrudan kullanılması, izole ve saflaştırılmış enzimlerin kullanılmasına göre çeşitli avantajlar sunar. Bu avantajlar arasında enzim çıkarma ve arıtma adımlarının zahmetinden kaçınmak, koenzim gereksiniminin ortadan kalkması ve artan stabilite bulunur. Bu özellikler, mikrobiyal hücreleri biyoteknolojik uygulamalarda daha tercih edilir hale getirmektedir (5).

Bu bölümde, biyoaktif tabakada kullanılan biyobileşen türüne göre sınıflandırılan mikrobiyal kökenli biyosensörleri incelemek amaçlanmıştır. Biyosensörlerin mikrobiyoloji ile ilişkisi çevresel uygulamalar için mikrobiyal biyosensörler, mikrobiyal biyosensörlerin gıdadaki uygulamaları, fermentasyon ve müttefik alanları, biyoluminesans bazlı biyosensörlerin uygulamaları, gelecekteki mikrobiyal biyosensör tasarım stratejileri gibi çeşitli konulara yer verilecektir.

*Anahtar Kelimeler – Biyosensör, mikrobiyoloji, mikroorganizma, tanı, tarama*

## GİRİŞ

Biyosensör terimi, bir transdüser ve nükleik asit, antikor veya enzim gibi biyolojik elementleri içeren bir cihazı ifade eder. Bu cihazlar, bir biyolojik öge veya analit ile etkileşime girerek transdüser tarafından üretilen elektrik sinyalleriyle çalışırlar. Her biyosensör, bir biyolojik bileşenin sensör olarak işlev gördüğü ve elektrik sinyallerini algılayan ve ileten bir transdüser bileşeni içermektedir (Şekil 1).



Şekil 1: Biyosensörün temel şeması (6)

Biyosensörler, seçicilik ve duyarlılık açısından mevcut diğer tanı ekipmanlarına göre üstündür. Tarım, gıda ve çevresel kirlilik yönetimi gibi çeşitli amaçlar için kullanılırlar (7). Bu sensörlerin dört temel özelliği vardır: kararlılık, maliyet, duyarlılık ve tekrarlanabilirlik (8,9).

Nükleik asitler, enzimler, antikorlar, lektinler, mikroorganizmalar ve doku dilimleri gibi çeşitli biyo elemanlar, biyosensörlerde kullanılabilir. Bu çeşitlilik, biyosensör teknolojisinin geniş bir uygulama yelpazesine olanak tanır, çünkü her bir biyoeleman belirli bir analiti algılamak veya tanımak için özel olarak seçilebilir. Analit ve sensör temas ettiğinde, elektriksel, optik veya termal sinyaller üretilir ve daha sonra uygun bir transdüser kullanılarak bu sinyaller elektriksel özelliklere dönüştürülür (10).

Biyosensörler, basit, hızlı ve güvenilir olmanın yanı sıra çoklu analit test yeteneklerine sahip karmaşık biyobelirteç analiz sistemleri sunar. Hastalık süreçlerinin ve farmakolojik tepkilerin tedavi sonlandırılmasının göstergeleri olarak değerlendirilen biyobelirteçler, biyosensörlerin temel odak noktalarından biridir (11).

Enzime dayalı biyosensörler, biyosensör teknolojisinin ilk neslidir ve yıllar içinde tedavi amaçlı çeşitli biyosensörler üretilmiştir. Bu nedenle, biyosensörler, biyolojik bileşenleri algılayıp algılamamalarına göre sınıflandırılabilir. Tüm hücre biyosensörleri DNA' yı algılamak, masa

tabanlı biyosensörler optik, termal ve elektrokimyasal sinyaller gibi sinyal iletim mekanizmalarını algırlarlar (12).

Enzime dayalı biyosensörlerin katalizör özelliklerini değiştirme yeteneği bir avantajdır; ancak, aynı sınıfa ait kimyasalları doğru bir şekilde sınıflandırmada eksiklikler bulunmaktadır. Bu bağlamda, alkalın fosfataz, glukoz oksidaz ve hardal peroksidaz gibi birçok enzim biyosensör araştırmalarında yaygın olarak kullanılmıştır (13).

Antijenler ve antikorlar arasındaki bağlanma hakkında bilgi sağlayan affinite biyosensörleri, son yıllarda büyük ilgi görmüştür. İmmünoensörler, özel etkileşimlerini anlayan bir transdüser kullanır ve ELISA testinden elde edilen görünür bulguların aksine, bu hesaplamalar birkaç dakika içinde hemen yapılabilir. Homojen immünoensörler doğrudan çalışırken, heterojen immünoensörler dolaylı olarak çalışmaktadırlar (14).

Antikorlar, immünoensörlere özgüllük ve duyarlılık kazandırır, bu da enzime dayalı biyosensörlere göre daha seçici ve eşsiz olmalarını sağlar, çünkü antikorlar daha ayırt edici ve özgün özelliklere sahiptir. Günümüzde immünoensörler sıklıkla bulaşıcı hastalıkların teşhisinde kullanılır.

DNA analizi, klinik kimyada biyosensörlerin yaygın olarak kullanıldığı bir alandır. DNA biyosensörleri, klinik örneklerdeki oligodeoksinükleotitleri hedef DNA dizileriyle bağlar (15). Bu bağlanma, sıvı ortamda veya katı bir yüzeyde gerçekleşebilir. Nükleik asit ligandları, bağlanmayı tersine çevirip yeniden kullanılabilir olduğundan, sistem tekrar tekrar kullanılabilir (16).

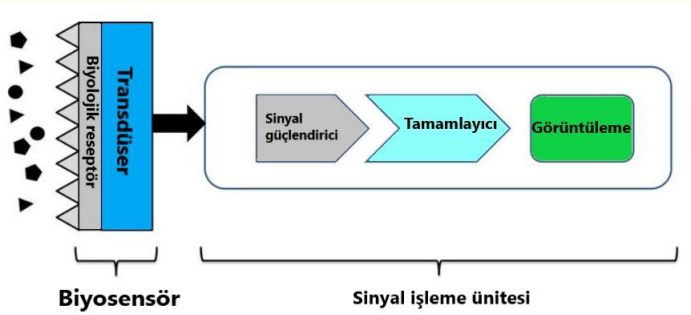
Organizmalarda ve insan kanında duyarlı DNA tespiti için daha fazla araştırma gerekmektedir. DNA biyosensörleri, bulaşıcı hastalıkların teşhisi, kanser testleri, genetik hastalıkların tanısı, ilaç direnci hesaplamaları ve kanser hücrelerinin tespiti gibi alanlarda kullanılır. Canlı hücre biyosensörleri, metabolik özelliklerine bağlı olarak maya, mantar, bakteri, bitki ve hayvan hücrelerini tanımlama elemanları olarak işlev görür. Bu hücreler, yeni maddeleri emme ve parçalama kapasitesine sahip olacak şekilde genetik olarak değiştirilebilir. Hücrelerin geniş bir madde yelpazesini emme ve algılama yetenekleri, içinde bulunan çeşitli enzimler ve ko-faktörlere bağlıdır (17,18).

Bir biyosensör, biyolojik veya kimyasal tepkileri değerlendirerek, bir tepkideki analitin (ölçülen madde) konsantrasyonuna orantılı sinyaller üreten bir cihazdır. Biyosensörler, hastalık izleme, ilaç keşfi ve kontaminantların, hastalık yapıcı mikroorganizmaların ve kan, idrar, tükürük, ter gibi fizyolojik sıvılardaki hastalık belirteçlerinin tespiti gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Şekil 2 ).



Şekil 2: Biyosensörlerin kullanıldığı çeşitli uygulamalar (19)

Geleneksel bir biyosensör, analit (ölçülen madde), biyoreseptör (analiti tanıyan bileşen), transdüser (biyolojik tepkiyi elektrik sinyaline dönüştüren bileşen), elektronik (sinyali işleyen bileşen) ve ekran (sonuçları gösteren bileşen) bölümlerinden oluşur(Şekil 3 ) (20,21).



Şekil 3: Sinyal üretmek için gerekli çeşitli bileşenleri gösteren biyosensör tasarımı (22)

Biyosensörlerin bir diğer avantajı, genellikle düşük maliyetli olmalarıdır. Özellikle sentetik biyolojide sıkça kullanılan bakteri hücreleri, ekonomik büyüme ortamlarında hayatta kalabilir. Bir hücreye biyosensör devresi eklemek, genellikle büyüme koşullarını önemli ölçüde değiştirmez. Bu hücreler kolayca dondurulabilir ve gerektiğinde tamamen yeniden oluşturulabilir (23). Hücrelerin kendi kendini onarma, çoğalma ve dayanıklı olma özellikleri, biyosensörlerin kullanımını ekonomik ve pratik hale getirir. Ayrıca, biyosensörlerin kullanımı, uzun ve maliyetli saflaştırma prosedürlerine duyulan ihtiyacı ortadan kaldırarak analit tanıma süreçlerini daha erişilebilir hale getirir. Bu durum, biyosensörlerin hem ekonomik hem de pratik açıdan avantajlı olmasını sağlar ve kullanımını yaygınlaştırır (24).

Bir elektrokimyasal biyosensör, biyolojik tanıma elemanı ile doğrudan temas halinde olan ve elektrokimyasal bir transdüksiyon elemanı kullanarak niceliksel bilgi sağlayabilen özel bir entegre cihazdır. Bu biyosensörlerin üretiminde çeşitli biyolojik tanıma elemanları kullanılmıştır, bunlar arasında kofaktörler, enzimler, antikorlar, mikroorganizmalar, organeller, dokular ve organizmalardan elde edilen hücreler bulunur (3).

Enzimler, biyosensör yapılarında yaygın olarak tercih edilen tanıma elemanlarıdır çünkü benzersiz özgüllükleri ve yüksek duyarlılıkları vardır. Ancak, enzimlerin saflaştırılması hem maliyetli hem de zaman alıcıdır. Ayrıca, enzimlerin in vitro çalışma ortamında aktivitesinde azalma meydana gelebilir.

Bu zorluklara alternatif olarak, mikroorganizmalar (algler, bakteriler ve mayalar gibi) biyosensörlerin üretiminde öne çıkmaktadır. Mikroorganizmalar, hücre kültürü yoluyla büyük miktarlarda üretilebileceği için pratik bir çözüm sunar. Ayrıca, mikrobiyal hücreler, bitkilerden, hayvanlardan ve insanlardan elde edilen diğer hücrelere kıyasla daha kolay kontrol edilebilir ve in vitro ortamda daha iyi canlılık ve kararlılık gösterir. Bu hücreler, genetik olarak değiştirilebilir, bu da biyosensörlerin üretim sürecini kolaylaştırır ve performansını artırabilir (25).

Mikrobiyal biyosensörlerin doğru çalışabilmesi için, mikroorganizmalar ile transdüserler arasındaki bağlanmanın sağlam olması gerekmektedir. İmmobilizasyon, biyosensör teknolojisinin bir parçası olarak, biyolojik materyallerin (örneğin enzimler, mikroorganizmalar veya hücreler) bir taşıyıcı materyale veya yüzeye bağlanması işlemidir. Bu işlem, biyolojik materyallerin bir yerde sabitlenmesini ve biyosensör içindeki işlevlerini yerine getirmesini sağlar.

Mikroorganizmaların transdüser üzerine entegre edilmesi, güvenilir bir mikrobiyal biyosensör elde etmenin temel gereksinimidir. İmmobilizasyon, biyo-elementlerden transdüserlere aktarılan sinyalin kalitesini ve mikrobiyal biyosensörün tekrar kullanılabilirliğini belirler. Bu nedenle, immobilizasyon, bir mikrobiyal biyosensör geliştirmede kritik bir rol oynamaktadır (26).

## 1. Biyosensörlerin Tarihi

Biyosensörlerin ilk gelişimi, özellikle L.C.Clark'ın önemli katkılarıyla gerçekleşmiştir. Clark, 1956' da kanın oksijen seviyesini ölçmek için oksijen probunu önermiş ve daha sonra bu probu kullanarak glukoz oksidaz enzimini içeren su çözeltisini taşıyan iki diyaliz membranı içeren ve "enzim elektrodu" olarak bilinen cihazı tanımlamıştır (27).

Daha sonra, 1967' de Updike ve Hicks, glukoz oksidazı poliakrilamid jel içinde hapseden benzer bir cihaz tanıtmıştır (28). Ancak, immobilize enzimin ilk analitik uygulaması 1962' de Guilbault ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu gelişmeler, biyosensörlerin temelini oluşturarak, bu

alandaki ilerlemelerin önünü açmıştır (29). G. Guilbault, sinir gazlarının erken tespiti için bir alarm sistemi önermiştir.

Biyosensör teknolojisinin ilk yıllarında, kullanılan enzimler çoğunlukla belirli klinik analiz protokollerine uygun olarak seçilmiş olup, bu dönemde yürütülen araştırmaların önemli bir kısmı, biyokimyasalların izolasyonu ve karakterizasyonu üzerine odaklanmıştır. Örneğin, kolinesteraz gibi bazı enzimler, kimyasal savaş ajanlarını tespit etmek için biyolojik hedef olarak kullanılmıştır, bu da enzimlerin nadir istisnaları arasında sayılabilmektedir. Yani, biyosensörlerin geliştirilmesi sırasında, bu enzimlerin belirli işlevleri ve etkileşimleri detaylı bir şekilde incelenmiştir, özellikle de bu enzimlerin kimyasal savaş gibi spesifik uygulamalar için nasıl kullanılabileceği üzerine yoğunlaşmıştır. Bu süreçte, biyokimyasalların daha iyi anlaşılması ve onların potansiyel kullanım alanlarının keşfedilmesi amaçlanmıştır.

1980 ve 2000 yılları arasındaki birçok çalışma, bir enzimin veya enzim kaynağının uygun bir ölçüm cihazına ilk kez tanıtılması veya yeni bir protokolle immobilize edilmesi üzerine odaklanmıştır. Bu dönemde kullanılan biyokimyasallar genellikle transdüser geliştirme ve biyosensör oluşturma süreçlerine dahil olan araştırma grupları tarafından elde edilmiştir. Enzimler, antikorlar ve hücre kültürleri ticari olarak temin edilebilir hale geldikçe, analitik uygulamalardan önce özel işlemlere tabi tutulmuştur. Bu, biyokimyasalların işlenmesi ve saflaştırma ürünlerinin karakterize edilmesini gerektirmiştir. Enzimlerin spesifik aktivitesi, kinetik parametreleri veya DNA'daki protein kalıntıları gibi özelliklerin belirlenmesi, bu dönemdeki araştırmalarda önemli bir odak noktası olmuştur (30).

Son on yılda, biyosensör araştırmalarının odak noktası önemli ölçüde değişmiş ve transdüksiyon sistemlerine yönelmiştir. Biyoteknoloji ve ilgili alanlardaki ilerlemeler, biyokimyasalların kalitesini büyük ölçüde iyileştirmiş ve bunların doğrudan biyosensör sistemlerinde kullanılmasını sağlamıştır. Bu, özellikle enzimler için hedef proteinin içeriği ve en yüksek özgül aktivitenin ötesinde bir durumu kapsamaktadır. Stabilizatörler, preparatların ömrünü uzatmakta ve bunların analitik cihazlarda uygulanmasını basitleştirmektedir. Bu ilerlemeler, biyosensör geliştirmeye odaklanan bilim insanlarının sayısını artırmıştır.

Biyosensör teknolojisindeki biyokimyasal ilerlemeler, özellikle biyosensör uygulamalarına adapte edilmiş yeni formlar veya daha önce bilinen biyokimyasal elementlerin yeni türleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu ilerlemelerin heyecan verici bir örneği aptamerlerdir. Aptamerler, birleştirici kimya teknikleri kullanılarak elde edilen ve afinite kromatografisi yöntemiyle belirli analit moleküllerini tanımak üzere seçilen yapay DNA veya RNA parçalarıdır (31).

Bu adaptasyonlar, biyosensör performansını artırmak için gen ifadesinin uygulanması, enzim aktif bölgelerinde nokta mutasyonları yapılması ve enzim stabilitesini veya aktivitesini artırmak için bağlayıcı veya çıkarıcı

fonksiyonel gruplar eklenmesi gibi biyokimyasal yaklaşımları içermektedir (32, 33).

Bununla birlikte, biyosensörlerin "canlı olmayan" bölümlerinde mevcut çabalar daha çok pratik uygulamalara odaklanmıştır. Bu çabalar, güvenilir ölçüm prensipleri ve seçicilik gereksinimlerini karşılayan uygun cihazların geliştirilmesini, uzaktan kontrol cihazlarını ve çevresel tehlike alarm sistemlerini içermektedir. Özellikle implant edilebilir tıbbi sensörler ve çevresel risklere karşı alarm sistemleri gibi uygulamalarda, cihazların küçültülmesi, biyolojik dokularla uyumluluk ve bağlantıların güvenilirliği de önemli bir rol oynamaktadır (34, 35).

## 2. Biyosensörlerin Sınıflandırılması

Biyoreseptörler veya biyolojik tanıma öğeleri, biyosensör teknolojilerinde özgünlüğün anahtarıdır. Biyoreseptör veya biyolojik tanıma öğesi, bir biyosensörün önemli ayırt edici özelliğidir. Biyoreseptör, bir sensörün hedef analite karşı tanıma sistemini içerir. Biyoreseptör, bir ölçüm için hedef analiti sensör yüzeyine bağlamakla sorumludur ve tanıma için bir biyokimyasal mekanizma kullanır. Biyolojik sensörler üç kategoriye ayrılır. Birincisi üretim türüne göre biyosensörler, ikincisi biyolojik reseptör türüne göre biyosensörler ve üçüncüsü transdüktöre göre biyosensörlerdir (Tablo 2) (36).

Tablo 1: Biyosensörlerin sınıflandırılması

Üretim Türüne Göre Biyosensörler	Biyolojik Reseptör Türüne Göre Biyosensörler	Transdüser Türüne Göre Biyosensörler
- İlk Nesil Biyosensörler	- Enzim Bazlı Biyosensörler	- Elektrokimyasal Biyosensörler
- İkinci Nesil Biyosensörler	- Antikor Bazlı Biyosensörler (İmmünosensörler)	Voltametrik Biyosensörler
- Üçüncü Nesil Biyosensörler	- Nükleik Asit Biyosensörleri	Amperometrik Biyosensörler
	- Aptamer Bazlı Biyosensörler (Aptasensörler)	Potansiyometrik Biyosensörler
	- Mikrobiyal Biyosensörler	- Konduktometrik Biyosensörler
		- Optik Biyosensörler
		- Piezoelektrik Biyosensörler
		- Kalorimetrik Biyosensörler
		- Akustik Biyosensörler

## 2.1. Mikrobiyal Biyosensörler

Mikrobiyal biyosensör, hedef analitlerin tespiti için bir transdüser üzerine mikroorganizmaların immobilize edildiği analitik bir cihazdır. Bakteri ve fungus gibi mikroorganizmalar, belirli molekülleri veya çevresel ortamın genel durumunu algılamak için biyosensör olarak kullanılabilir. Enzim tabanlı biyosensörlere kıyasla, mikrobiyal biyosensörler, zaman alıcı ve pahalı olan bir arıtma işlemine ihtiyaç duymaz. Mikroorganizmalar, biyoeleman olarak birçok enzimi içerir. Canlı hücrelerde bulunan enzimler, analitlere spesifik ve seçici bir tepki verebilir. Ayrıca, hücrelerde bulunan proteinler, belirli analitlerin tespiti için biyoreseptör olarak da kullanılabilir. Mikroorganizmalar, amperometrik, potansiyometrik, kalorimetrik, konduktometrik, kolorimetrik, lüminometrik ve florometrik gibi çeşitli transdüserlerle entegre edilmiş ve biyosensör cihazları oluşturmak için kullanılmıştır (37).

## 3. Biyosensörlerin Sağlık Hizmetinde Rolü

Biyosensörler, hastalık tespiti, retina protezleri, MRG (manyetik rezonans görüntüleme) sırasında kontrast görüntüleme, kalp hastalıkları teşhisi, tıbbi mikoloji, sağlık izleme vb. biyosensör uygulamaları ile iyi hizmet verilen önemli özellikler veya geniş kategorilere ayrılmış alanlardır (38,39).

Biyosensörler, özellikle bulaşıcı hastalıkların ve kardiyovasküler rahatsızlıkların tespiti açısından büyük bir potansiyele sahiptir.

Biyosensörler iki ana bileşenden oluşur: moleküler tanıma elemanı (MRE) ve transdüser. MRE' ler, hayvan veya bitki hücreleri, reseptörler, organeller, antikorlar, dokular, mikroorganizmalar ve enzimler gibi çeşitli biyolojik malzemelerden oluşabilir. Ayrıca, yapay malzemeler olan Moleküler Baskılı Polimerler (MIP' ler) ve Peptid Nükleik Asitler (PNA' lar) da kullanılabilir. Bu bileşenler, biyosensörlerin ömrünü ve kararlılığını artırır ve bu sayede biyosensörler daha güvenilir hale gelirler.

Özellikle, taşınabilir ve kullanıcı dostu biyosensörler sağlık hizmetlerinin kalitesini artırabilir ve laboratuvar dışı ortamlarda da kullanılabilir. Bu cihazlar, sağlık profesyonellerine ve hastalara hızlı ve güvenilir teşhis imkanı sunar, bu da hastalıkların erken teşhisi ve tedavisi için kritik öneme sahiptir (40,41).

Dünya Sağlık Örgütü' ne (DSÖ) göre, bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) dünya genelindeki tüm ölümlerin %74'ünden sorumludur. Bu hastalıklar arasında yıllık 17,9 milyon ölümler kardiyovasküler hastalıklar başı çekerken, bunu kanserler (9,3 milyon), kronik solunum yolu hastalıkları (4,1 milyon) ve diyabet (1,5 milyon) takip etmektedir. BOH'ların artan yükü,

biyosensörlerin erken tespit ve yönetimindeki önemini daha da vurgulamaktadır.

Kronik hastalıkların küresel sağlık üzerindeki önemli etkisi dikkate alındığında, mevcut eğilimler devam ederse, bulaşıcı olmayan hastalıkların 2050 yılına kadar tüm ölümlerin %86'sını oluşturabileceği belirtilmektedir. Bu, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve diyabete bağlı ölümlerde büyük bir artış anlamına gelir ve biyosensörlerin zamanında tanı ve müdahale için kritik hale gelmesini sağlar.

DSÖ' nün veritabanı, dünya genelinde ölüm ve sakatlık nedenleri hakkında kapsamlı bilgiler sunmaktadır. HIV, tüberküloz ve sıtma gibi bulaşıcı hastalıkların insidansında ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, BOH' ların yükselişi giderek artan bir zorluk oluşturmaktadır. Biyosensörler, hem bulaşıcı hem de bulaşıcı olmayan hastalıkların yönetiminde hızlı ve doğru tanı sağlayarak kritik bir rol oynayabilir (42).

Teknolojik gelişmeler sayesinde, biyosensörlerin tasarımı cep boyutlu taşınabilir cihazlardan masaüstü cihazlara ve merkezi olmayan analizörlerden yüksek verimli otomatik makineler kadar geniş bir yelpazeye yayılmaktadır.

#### **4. Mikroorganizmalar ve Biyosensörler**

Mikroorganizmalar ve insan hücreleri de dahil olmak üzere yaşayan hücreler, biyolojik fonksiyonlarını geniş bir sinyal yelpazesini algılayarak ve buna yanıt vererek gerçekleştirirler. Bu sinyaller, besin maddeleri, çekiciler ve iticiler, çevresel stres faktörleri ve birçok biyolojik uyarıcıyı içermektedir. Çekici faktörler, mikroorganizmaların hareket ederek yaklaştığı uyaranlardır. Örneğin, besin maddeleri ve bazı kimyasallar çekici faktörler olabilir. İtici faktörler ise, mikroorganizmaların uzaklaşmasına neden olan uyaranlardır. Zararlı kimyasallar veya toksinler buna örnek olabilir.

Hücre içinde karmaşık bir sinyal iletim yolu ağı, bu sinyallerin hücre içinde daha aşağıda bulunan düzenleyicilere iletiğinden ve ardından yanıtları tetiklediğinden emin olur (43).

Mikroorganizma biyosensörleri, analitleri ve ışık gibi diğer kimyasal olmayan uyarıcıları tespit edebilir. Hücreler, belirli bir hastalığın belirtilerini gösterecek şekilde üretilerek, biyomolekülleri veya terapötik bileşikleri üretmek üzere floresan bir yanıt gösterebilirler. Birkaç mikroorganizma biyosensörü zaten klinik denemelere ilerlemiştir (44, 45).

Yapay biyoloji, mikroorganizma biyosensörlerinin yeni işlevler gerçekleştirmesini sağlamak için bu organizmaları mühendislik yaparak geliştirmeyi amaçlar.

İnflamasyon, kanser, nörodejenerasyon ve kardiyovasküler hastalık gibi karmaşık, çok faktörlü insan hastalıklarının artan yükü, muhtemelen her hastanın belirli koşullarına uyum sağlayabilen daha gelişmiş ilaçlara ihtiyaç duyacaktır, bu da hassas tıbbi mümkün kılar. Genetik devreler tasarlayarak,

bir algı-hesaplama-yanıt yaklaşımı, diğer mühendislik alanlarında kullanılan çerçevelere benzer şekilde yaşayan hücrelere tanıtılabilir (46). Tekrarlayan tasarım-yapı-test-öğrenme döngüleri aracılığıyla, bu genetik devreler belirli performans kriterlerini karşılamak için sürekli olarak iyileştirilebilir (47).

Biyolojik sistemler doğal olarak parçalara ayrılabilir olmasa da, biyologlar, sentetik olarak birçok bağlamda güvenilir bir şekilde işlev görebilecek parçalar ve devreler tasarlamayı amaçlarlar. Mühendislikle oluşturulan algı-hesaplama-yanıt genetik devrelerini oluşturmak için kullanılacak temel parçalar şunları içerir:

(a) **Sensörler:** Kimyasal veya fiziksel girişleri hücre içinden veya dışından algılayan ve bu bilgiyi aşağıdaki parçalara ileten genetik kodlanmış proteinler veya RNA'lar.

(b) **Hesaplama Unsurları:** Bilgiyi işleyen ve ardından belirli bir giriş-çıkış ilişkisine dayanarak çıktıları üreten genetik devreler; genellikle bu unsurlar, etkileşen düzenleyici parçaların ağırları olarak inşa edilir. Bu ağlarda transkripsiyon faktörleri ve hedef promotorlar bulunur.

(c) **Çıktılar:** Gen transkripsiyonu veya translasyonu, posttranskripsiyonel modifikasyon, metabolik yol aktivasyonu ve protein salgılanması gibi çeşitli biyolojik sonuçları içerebilir.

Hassas tıp, her hastanın farklı olduğunu ve tedavilere farklı şekillerde yanıt verebileceğini kabul eder. Bu yüzden, her hastanın genetik yapıları, çevreleri ve yaşam tarzları gibi faktörlerine dayalı olarak tedavileri kişiselleştirmeyi amaçlar. Bunun için, hastaların vücutlarında belirli moleküllerin varlığını veya yokluğunu gösteren ölçülebilir işaretlere, yani biyobelirteçlere bakılır. Hastalık biyobelirteçleri ise, bir hastalığın varlığını veya şiddetini gösteren moleküllerdir (48).

Doğrulanmış biyobelirteçler, hastaları olası hastalık riskine, tedaviye yanıt verme potansiyeline veya bunların bir kombinasyonuna göre sınıflandırmayı sağlar. Ancak çoğu hastalık için biyobelirteçler henüz keşfedilmemiştir ve bu nedenle yeni biyobelirteçlerin keşfedilip doğrulanması gerekmektedir. Özellikle çok faktörlü hastalıklar için, tek bir biyobelirteç yeterli olmayabilir; bu nedenle, bir biyobelirteç paneline ihtiyaç duyulabilir (49). Uygun maliyetli genomik, proteomik ve metabolomik teknolojiler, potansiyel biyobelirteçlerin hızlı tanımlanmasını sağlar. Ancak, bu belirteçlerin doğrulanmasında düşük istatistiksel güç ve farklı gruplar arasında düşük tekrarlanabilirlik nedeniyle hala zorluklarla karşılaşmaktadır. Hasta örneklerinin moleküler ölçümleri ile ilgili tıbbi kayıtların birleştirilmesi için uluslararası çabalar, biyobelirteç doğrulama sürecini hızlandırabilir (50).

Doğrulanmış biyobelirteçler mevcut olduğunda, bu biyobelirteçlere yanıt verebilen ve zamanında, hassas ve eyleme geçilebilir hastalık bilgisi sağlayabilen sensörlere ihtiyaç vardır. Sensörler, örneğin, bir hastalığın ilerlemesini sürekli olarak izlemek veya hastalığın konumunu belirleyerek

tedavilerin hedeflenmiş bir şekilde uygulanmasını sağlamak amacıyla işlev görebilir.

Mikroorganizmalar, klinik, endüstriyel ve çevresel faktörler dahil olmak üzere yaygın olarak bulunur ve insan faaliyetleri ve sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Mikroorganizmaların neden olduğu birçok enfeksiyöz hastalık ve gıda zehirlenmesinin prevalansı son yıllarda azalmış olsa da, bu hastalıkların toplam sayısı hala yüksektir (51,52). Ayrıca, gıda, ilaç ve kozmetik ürünlerin mikroorganizmalar tarafından kontaminasyonu, endüstri için büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Mikroorganizmaları tanımlamak için birçok teknik bulunmasına rağmen, bu yöntemlerin çoğu maliyet etkin değildir ve özellikle karışık örneklerde daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlamazlar. Bu nedenle, tespitlerinin otomatik, hassas ve hızlı yöntemlerinin geliştirilmesi son derece gereklidir. Bugüne kadar yapılan birçok araştırma, çeşitli mikrobiyolojik uygulamalar için mikroorganizma biyosensörlerinin geliştirilmesine yönelik mühendislik protokollerini rapor etmiştir (53).

Mikrobiyal biyosensörler, mikroorganizmaları kullanan bir biyosensördür. Bunlar, çevresel izleme, gıda ve klinik örneklerin en yararlı araçlarından biridir (26). Mikrobiyal biyosensörler, biyotanıma elemanı olarak mikroorganizmaları ve bir transdüseri kullanır; mikroorganizmalar ile transdüser arasındaki yakın temas, bir mikrobiyal biyosensörün temelidir (54, 55).

Turner'ın 1996 incelemesinde gösterildiği gibi, ilk mikrobiyal biyosensör, Divies tarafından 1975'te *Acetobacter xylinum* ve oksijen elektrodu kullanılarak tanımlanmıştır. Bu çalışma, birçok alanda uygulama için mikrobiyal biyosensörlerin geliştirilmesine adanmış araştırmaların temelini oluşturmuştur. Farklı alanlarda, gıda işleme, tıp, savunma ve çevre izleme dahil olmak üzere, hedef analitlerin tespiti için mikroorganizma kaynaklı biyosensörler kullanılır. Bu biyosensörlerde, mikroorganizmalar çeşitli transdüserlere veya destekleyici yüzeylere kimyasal veya fiziksel yöntemlerle sabitlenir (5, 56).

Bu biyosensörlerde kullanılan biyolojik elementlerin çoğu enzimdir. Canlı hücrelerdeki enzimler, yüksek özgüllükle, seçicilikle ve düşük maliyetle analite tepki verirler (26, 57). Bu nedenle, mikroorganizmaların uzun ömürlü, düşük maliyetli, stabil, hızlı tepki veren ve geniş pH ve sıcaklık aralıklarında uygun olmaları gibi birçok avantaja sahip olmaları nedeniyle biyosensörlerin yapısında biyolojik algılama elemanı olarak yaygın bir şekilde kullanılmışlardır (54).

Mikrobiyal biyosensörlerin mühendisliği, mikroorganizmalar ve insan hücreleri arasındaki yakın etkileşimlerden yararlanma potansiyeli taşıyan umut verici bir stratejidir. Sentetik biyolojideki hızlı ilerlemeler, yaşayan bakteriyel hücrelerin doğal bilgi işleme yeteneklerinden faydalanma kapasitemizi önemli ölçüde artırmaktadır. Bu ilerlemeler, mikrobiyal

biyosensörlerin daha etkili ve hassas bir şekilde geliştirilmesini sağlamaktadır.

## 5. Mikrobiyal Biyosensörlerin Biyomedikal Uygulamaları

Mikrobiyal biyosensörler, mikroorganizmaların çevresel değişikliklere adaptasyon ve tepki verme yeteneklerinden yararlanılarak geliştirilmiş cihazlardır. Bu biyosensörler, biyomedikal alanda özellikle enfeksiyonların tespiti, hastalık izleme ve tedavi süreçlerinde önemli uygulamalara sahiptir. Mikrobiyal biyosensörlerin sahip olduğu sağlamlık, yüksek duyarlılık ve özgüllük, sürekli algılama, invaziv olmama ve ölçeklenebilirlik gibi performans özellikleri, onları biyomedikal araştırma ve klinik uygulamalar için ideal araçlar haline getirir. Ancak, bu özelliklerin sağlanması mühendislik ve evrimsel stratejiler gerektirebilir.

### 5.1. Klinik ve Tanı Uygulamaları

Mikrobiyal biyosensörlerin geniş bir uygulama yelpazesi olmasına rağmen, en önemlilerinden biri tıbbi teşhis alanında kullanımlarıdır. Tıbbi teşhis, biyosensörlerin büyük bir pazarı olarak bilinir. Çeşitli hastalıkları teşhis etmek için yaygın tekniklerin kullanılması, zaman tüketimi, karmaşık süreç ve yavaş yanıt süresi gibi faktörler nedeniyle acil bakımı zorlaştırır (58). Günümüzde, artan sağlık sorunlarıyla birlikte, hızlı ve duyarlı tanı cihazlarına olan ihtiyaç önemli ölçüde artmıştır (59).

Enzime dayalı biyosensörlerin aksine, mikrobiyal türevli biyosensörler zaman alan ve pahalı olan saflaştırma süreçlerine ihtiyaç duymaz. Hormonlar, patojenler ve DNA dahil olmak üzere bir canlının önemli parametrelerini belirlemek için mikrobiyal biyosensörler, hızlı, doğru ve ucuz bir yöntem olarak oldukça faydalıdır (26). Şu anda, klinik biyokimya laboratuvarlarında, glukoz ve laktik asit ölçümü için çeşitli elektrokimyasal biyosensörler kullanılmaktadır. Günümüzde, tek kullanımlık çubukların yerine sensörler yeniden kullanılabilir hale getirilmiş ve kalibrasyon ile kalite kontrol yetenekleri eklenmiştir. Bu, hastaların tedavi sürecini daha verimli hale getirmektedir. Mevcut test yöntemleri genellikle yavaş ve iş gücü yoğun olduğundan, bu yeni sensörler daha hızlı ve etkili tanı imkanı sunarak hasta bakımını iyileştirmektedir. Bu sensörler, kalibrasyon ve kalite kontrol yetenekleriyle de daha güvenilir sonuçlar sağlamaktadır (60).

Klinik ve Tanı Uygulamalar ile ilgili bazı çalışmalar:

**GKM 01 Glukometresi:** 1981'de Avrupa'da üretilen bu cihaz, ilk ticari enzim elektrot tabanlı glukoz analizörüdür. Bu cihaz, glukoz seviyelerinin hızlı ve doğru bir şekilde ölçülmesini sağlar, diyabet yönetiminde büyük bir adım olarak kabul edilir (59).

**Lipid Analizörü:** Japon şirketi Toyo Jozo, enzim elektrotları kullanarak trigliseritler, fosfolipidler ve kolesterol gibi çeşitli analitleri ölçebilen bir

lipid analizörü geliştirmiştir. Bu cihaz, lipid profili analizi yaparak kalp ve damar hastalıkları risk değerlendirmesinde kullanılır (59).

**I-STAT Taşınabilir Klinik Analizör:** Erickson ve Wilding, 1993'te klorür, glukoz, sodyum, potasyum, kan üre azotu (BUN) ve hematokrit gibi çeşitli parametreleri hızlı bir şekilde ölçebilen bu sistemi tanıtmıştır. I-STAT analizörü, acil durumlarda ve yoğun bakım ünitelerinde hızlı sonuçlar elde etmek için kullanılır (61).

**Metabolit Sensörleri:** Günümüzde, laktat, üre, kan glukozu, ürik asit, kolesterol gibi birçok önemli klinik parametreyi izlemek için geliştirilmiş birçok metabolit sensörü mevcuttur. Bu sensörler, metabolik bozuklukların tanı ve takibinde büyük önem taşır (59).

**Yeni Amperometrik Mikrobiyal Biyosensör:** 2011'de Akyılmaz ve ekibi, glutaraldehit çapraz bağlayıcı ajanı kullanarak jelatin içinde beyaz çürük mantarların immobilizasyonuna dayalı olarak epinefrinin voltametrik tayini için bir biyosensör geliştirdi. Bu sensör, epinefrinin epinefrin kinona dönüşümünü ölçerek stres ve adrenalin seviyelerinin izlenmesinde kullanılır (26).

**RBL Mast Hücreleri ve Eksositoz Yanıtı:** Araştırmacılar, patojenlerin tanımlanması için rat bazofilik lösemi (RBL) mast hücrelerine dayalı bir biyosensör geliştirdiler. Bu biyosensör, antijen eklenmesinden dakikalar içinde belirgin bir eksositozik yanıt üretebilir, bu da hızlı patojen tespiti için kullanılır (62).

**Evcil Hayvan Patojenlerinin Teşhisi:** Mikrobiyal biyosensörler, *E. coli*, kuş gribi virüsleri, Mycoplasma, *Clostridium perfringens*, mavi dil, epizootik hemorajik hastalık virüsleri, Eimeria türleri, ağız ve ayak hastalığı virüsleri, Campylobacter, Salmonella ve sığır solunum sinsityel virüsleri gibi evcil hayvan patojenlerinin teşhisinde kullanılır. Bu sensörler, hayvan sağlığını izlemek ve bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önlemek için önemlidir (63,64).

## 5.2. Çevresel İzlemi

Mikrobiyal biyosensörler genellikle çevre biliminde kullanılır ve başlangıçta genel toksisitenin izlenmesi için incelenmiştir. Çeşitli maya, bakteri, mikrobiyal konsorsiyumlar, genetik olarak değiştirilmiş bakteriler ve modifiye edilmiş hücreler gibi türler biyosensörlerde kullanılmıştır. Bunlar arasında *Trichosporon cutaneum*, *Arxula adenivorans* LS3, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas Putida*, *Saccharomyces cerevisiae* ve benzerleri bulunmaktadır (65).

Mikrobiyal biyosensörler, atık sulardaki organik materyalin toplam içeriği ile ilişkili olan Biyolojik Oksijen İhtiyacı'nı (BOD)ölçmek için geliştirilmiştir. BOD sensörleri, mikroorganizmaları elektrotlarla etkileştirerek yüksek reaksiyon hızlarından yararlanır ve oksijen tükenme

hızlarını ölçer. Standart BOD analizi 5 gün sürerken, biyosensör tabanlı bir analiz 15 dakika sürmektedir (33).

Bu alanda birçok makale yayınlanmış olup, mikroorganizmaların saf kültürler veya bir konsorsiyum olarak kullanıldığı çeşitli gelişmeler yapılmıştır. Mikroorganizmaların seçimindeki ana kriterlerden biri, çok geniş bir substrat yelpazesini kullanabilmeleridir. Ayrıca biyosensör, ağır metal toksisitesi ve tuzluluk gibi çevresel zorluklara karşı stabil olmalıdır (66).

### 5.3. Gıda Analizi

Son yıllarda, gıda analizi için hızlı ve spesifik analitik araçlara olan talep artmış ve bu talep giderek genişlemektedir. Besin parametrelerini, gıda katkı maddelerini, gıda kirleticilerini, mikrobiyal sayıları, raf ömrünü ve koku gibi diğer özellikleri izlemek için analiz yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (67). Farklı gıda analizi için çeşitli biyosensörler rapor edilmiştir (68,69).

Mikrobiyal biyosensörler, özellikle fermantasyon süreçlerinde gıda analizinde umut verici bir rol oynamaktadır. Bu biyosensörler, ham maddelerin ve metabolize edilebilir ürünlerin, besin parametrelerinin, mikrobiyal hücre sayılarının analizinde ve gıdalardaki antibiyotik kalıntılarının ve toksinlerin tespitinde kullanılmaktadır (70,71).

Etanol ve şekerlerin analizi, gıda endüstrisi ve biyoteknolojik süreçler için büyük önem taşımaktadır. Etanol, gıda analizindeki ana hedef analitlerden biridir ve alkollü içecek üretimi dahil olmak üzere birçok farklı endüstride ve biyoteknolojik süreçte kritik bir rol oynamaktadır. Etanol içeriğini belirlemek için çeşitli biyosensörler geliştirilmiştir; bu biyosensörler alkol oksidaz, alkol oksidaz-peroksidaz çift sistem, alkol dehidrojenaz ve bitki dokusu gibi maddelere dayanmaktadır. Mikrobiyal alkol biyosensörleri de *Trichosporon brassicae*, *Candida vini*, *Gluconobacter oxydans*, *Acetobacter aceti*, *Gluconobacter suboxydans*, *G. oxydans*, *Pichia methanolica*, *Saccharomyces ellipsoideus* ve *C. tropicalis* gibi organizmaları kullanarak geliştirilmiştir (72).

Benzer şekilde, farklı şekerlerin tanımlanması ve belirlenmesine olan büyük talep, çeşitli ortamlarda (örneğin, kan, idrar, içecekler ve besinler) birçok analitik yöntemin geliştirilmesine yol açmıştır (73). Süt kalitesi de yakından izlenmelidir, çünkü süt günümüzde toplu olarak toplanmakta ve uzun süreler boyunca saklanmaktadır. Bu amaçla, *Arthrobacter nicotianae* kullanılarak kalın film teknolojisi ile bir mikrobiyal biyosensör geliştirilmiştir. Bu biyosensör, süt ve süt ürünlerinde koku veya tatsızlığa neden olan kısa zincirli yağ asitlerinin salınımını ölçmek için kullanılmaktadır (74).

Amino asitler için mikrobiyal biyosensörler hakkında birçok rapor bulunmaktadır. Örneğin, tirozin için *Aeromonas phenologenes*, triptofan için *Pseudomonas fluorescens* ve glutamik asit için *Bacillus subtilis* kullanılarak mikrobiyal biyosensörler geliştirilmiştir. Son yıllarda, lizin tespiti için de

farklı suşlar ve transdüserler kullanılarak yeni mikrobiyal biyosensörler geliştirilmiştir (75).

Mikrobiyal biyosensörler ayrıca gıda ürünlerindeki vitamin içeriğini belirlemek için de geliştirilmiştir. Bu biyosensörler arasında özellikle vitamin B6, B12 ve B1 tespitine yönelik olanlar bulunmaktadır. Yakın zamanda, *Saccharomyces cerevisiae*'ye dayalı yeni bir bütün hücreli mikrobiyal biyosensör, B1 vitamini ölçmek için geliştirilmiştir. Bu biyosensör, 3 dakikadan kısa sürede ve 0,005 ile 0,1  $\mu\text{M}$  arasında bir tespit sınırına sahiptir. Sensör, diğer vitaminlerin varlığında çapraz tepkime riski taşımasına rağmen, B1 vitaminini hassas bir şekilde ölçebilmektedir ve hem duyarlı hem de basit bir şekilde üretilebilmektedir (76).

Hayvan gıdalarındaki antibiyotik kalıntılarının belirlenmesi ve tespiti, mikrobiyal biyosensörlerin bir diğer yararlı uygulamasıdır. Veteriner tıbbi ürünlerle tedavi edilen hayvanlardan elde edilen gıdalardaki antibiyotik kalıntılarının varlığının olumsuz etkileri şu şekildedir:

- a. Tüketicide alerjenik veya toksikolojik tepki,
- b. Antibiyotiklere dirençli suşların seçici baskısı,
- c. Fermente gıdaların üretiminde teknolojik sorunlar (77)

Bu nedenle, hayvan gıdalarındaki antibiyotik kalıntılarının izlenmesi giderek daha önemli hale gelmektedir, özellikle de tespit edilebilir konsantrasyonları 1 ila 50 ng/mL arasında değişen yüksek duyarlılık, özgüllük ve basit yöntemlerin uygulanabilirliği bu önemi artırmaktadır. Mikrobiyal biyosensörlerin en yaygın iki transdüser tipi olan elektrokimyasal ve biyoluminesan transdüserler, bu uygulamada geniş ölçüde kullanılmaktadır. Elektrokimyasal bir biyosensörün ölçümü, genellikle antibiyotiklerin varlığında hücre dışı pH'da bir değişiklik temel alınarak yapılır (78).

Yeni bir elektrokimyasal biyosensör tipi, hassas bakteri büyümesinin inhibisyonuyla ilgili olarak karbondioksit üretim hızına dayanır. Bu yöntem, şu avantajları sunar:

**Çok kısa analiz süresi:** Sonuçlar hızla elde edilebilir, bu da zaman tasarrufu sağlar.

**Az miktarda örnek:** Analiz için çok küçük miktarlarda örnek yeterlidir, bu da numune toplama ve hazırlama süreçlerini kolaylaştırır.

**Örnek işlemi gerekmemesi:** Örneklerin karmaşık bir işleminden geçirilmesi gerekmez, bu da analiz sürecini basitleştirir ve hızlandırır.

**Yüksek hassasiyet:** Yöntem, düşük konsantrasyonlardaki bileşenleri bile hassas bir şekilde tespit edebilir, bu da analiz doğruluğunu artırır (79).

Biyoluminesans prosedürleri en hızlı ve duyarlı tespit testleri arasındadır. Rekombinant bakterilerin (örneğin *E. coli* gibi) kullanımı, lüminesan bakterileri kullanan deneysel testi önemli ölçüde basitleştirmiştir. Antibiyotikler, genetik olarak mühendislik edilmiş bir bakteri suşunun lüminesansını inhibe eder; hücreler kan serumu ile ön etkinleştirildikten sonra sistem bazı antibiyotiklere karşı belirgin bir şekilde daha duyarlı hale gelebilir (80).

Bugüne kadar, süt veya diğer hayvan gıdalarında  $\beta$ -laktam, penisilin, tetrasiklin ve makrolidler de dahil olmak üzere çeşitli antibiyotikler, mikrobiyal biyosensörlerle tespit edilmiştir. Ayrıca, gıdalardaki çeşitli diğer bileşenleri ölçmek için mikrobiyal sensörler geliştirilmiştir; bunlar arasında demir (*T. ferrooxidans*), amonyak (*B. subtilis*), asetik asit (*Trichosporon brassicae*), hidrojen peroksit (*B. subtilis*), pirüvat, fosfat, peptid tatlandırıcı/aspartam, balık bozulması ve benzerleri bulunmaktadır (81).

## 6. Mikrobiyal Kökenli Biyosensörlerin Zorlukları

Yeni mikrobiyal kökenli biyosensörlerin tasarımı ve geliştirilmesi, çevresel kirleticilerin etkin izlenme kapasitesi nedeniyle geleneksel algılama teknolojilerine karşı uygun bir seçenek olarak tanınmıştır. Potansiyel olarak toksik kirleticilere, ortaya çıkan kirleticilere/kimyasallara ve ağır metaller gibi güçlü kirleticilere karşı tam hücreli biyosensörlerin geliştirilmesi, test örneklerinin taşınmasının mümkün olmadığı uzak bölgelerde büyük avantaj sağlamaktadır.

Son birkaç yılda birçok mikrobiyal biyosensör geliştirilmiş olmasına rağmen, bunlardan sadece birkaçı in situ izleme veya ticarileştirme amacıyla başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Bu sınırlı başarı, biyosensörlerin daha geniş ölçekte kullanımını engelleyen bazı teknolojik ve toplumsal zorluklardan kaynaklanmaktadır.

Örneğin, geliştirilen hiçbir mikrobiyal biyosensör, 0.1 M'nin altındaki konsantrasyonlardaki kimyasalları tespit edememektedir ve biyosensörler genellikle belirli bir bileşikten ziyade bir bileşik grubuna yanıt verir, bu da promotör işlevini etkiler (82). Dahası, raporlayıcı genin ifade edilmesi için gereken süre, mikrobiyal biyosensörlerin gerçek zamanlı tespit amaçları için uzun yanıt sürelerine neden olmaktadır. Bu da önemli bir kusurdur.

Bu bağlamda, araştırmacılar ve bilim topluluğu, mikrobiyal biyosensörlerin duyarlılığını, özgüllüğünü ve yanıt sürelerini artırmak için çeşitli stratejiler geliştirmişlerdir. Bu stratejiler şunları içermektedir:

Ev sahibi suşları iyileştirmek: Kullanılan mikrobiyal suşların özelliklerini iyileştirerek biyosensörlerin performansını artırmak.

Sentezleyici ve değiştirici enzimlerin yeni suşlarını manipüle etmek: Yeni ve daha etkili enzimler geliştirmek için genetik mühendislik teknikleri kullanmak.

Daha duyarlı promotorlar tasarlamak: Mikrobiyal hücrelerin belirli kimyasallara daha hızlı ve daha hassas yanıt vermesini sağlamak için genetik düzenlemeler yapmak.

Yüzeyde ifade edilen proteinler kullanmak: Hücrelerin yüzeyine yerleştirilen proteinler aracılığıyla doğrudan substratlarla etkileşime geçerek duyarlılığı ve yanıt hızını artırmak.

Bu yaklaşımlar, mikrobiyal biyosensörlerin daha etkili ve güvenilir bir şekilde çalışmasını sağlamayı amaçlamaktadır (83-86).

Örneğin, yüzeyde ifade edilen proteinler, hücreye girmeden doğrudan substratlarla etkileşime geçebilir ve bu da mikrobiyal kaynaklı biyosensörlerin duyarlılığını ve hızını artırabilir. Alternatif olarak, etki bölgelerine yönlendirilmiş mutagenез yoluyla efektör bağlanma bölgelerinin mühendislikle değiştirilmesi mümkündür (87,88)

Hücre aktivitesinin ve canlılığının, besin maddeleri eksik veya inhibitör maddeler içeren olumsuz çevresel koşullarda korunması, mikrobiyal biyosensörlerin geniş çapta kullanımını önemli ölçüde etkileyen bir dezavantajdır. Mükemmel tasarlanmış bir biyosensör, asidik veya alkali pH, yüksek sıcaklıklar veya organik çözücüler gibi zorlu alan koşullarında bile hayatta kalmalı ve biyo-algılama aktivitelerini ve verimliliklerini sürdürmelidir (89). Mikrobiyal biyosensörlerin olumsuz ortamlarda ve sınırlı kaynaklara sahip ayarlamalarda kullanılması, hidrojenler gibi uygun ve pratik bir kapsülleme biçiminin geliştirilmesini gerektirir.

Ayrıca, genetik olarak değiştirilmiş mikrobiyal kaynaklı biyosensörlerin çevreye salınması tehlikeli olabilir. Çoğu biyosensör hücresi, olumsuz sonuçların tehlikesini azaltmak amacıyla destekleyici malzemelerde konjuge edilmiştir. Dahası, mikrobiyal kaynaklı biyosensörlerin optimize edilmesi ve yasallaştırılması, genetik olarak modifiye edilmiş mikrobiyal biyosensörlere yönelik yaklaşımı olumlu yönde etkileyebilir (90).

## SONUÇ

İlk biyosensörün geliştirilmesinden bu yana, biyosensör alanı büyük ölçüde genişlemiştir. Mikroorganizmalar, düşük maliyetleri, uzun ömürleri ve uygun pH ve sıcaklık aralıkları ile biyosensör yapımında biyolojik algılama elemanı olarak yaygın olarak kullanılmıştır.

Çevre, gıda, askeri ve biyomedikal uygulamalar için çeşitli mikrobiyal biyosensörler geliştirilmiş olmasına rağmen, enzim biyosensörleri ile karşılaştırıldığında, yüksek oranda tatmin edici mikrobiyal biyosensörlerin geliştirilmesi hala uzun yanıt süresi, düşük duyarlılık ve zayıf seçicilik sorunlarından sıkıntılıdır.

Mikroorganizmaların genetik bilgisinin daha iyi anlaşılması ve gelişmiş rekombinant DNA teknolojileri sayesinde, farklı enzimler ve proteinler hücre yüzeyinde yüzey ifadesi bağlayıcıları aracılığıyla ifade edilir. Bu yöntemde, mikroorganizmalar enzimlerin destek matrisi olarak işlev görür. Yüzeyde ifade edilen enzimler veya proteinler mikroorganizmaların substratlara müdahale etmeden önce, substratlarla doğrudan etkileşime geçebilirler. Bu şekilde, daha hızlı yanıt ve yüksek duyarlılık mikrobiyal biyosensörler geliştirilebilir. Aynı yüzey ifadesi sistemi, farklı kirletici maddelere karşı dirençli mikroorganizma türlerinin üretilmesinde kullanılabilir.

Mikrobiyal biyosensörlerde, substratlar ve mikrobiyal katabolizma ara ürünlerine karşı belirli olmayan hücresel tepki, mikrobiyal biyosensörlerin

seçiciliğini sınırlayabilir. Belirli kimyasal bileşikler için belirli bir aktiviteye sahip mikroorganizmaları tasarlamak, seçmek ve taramak, yüksek seçiciliğe sahip mikrobiyal biyosensörlerin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayacaktır. Bu hedefe ulaşmak için mikrobiyolojideki temel bilgileri, genetik mühendisliğindeki hızla gelişen yöntemlerle birleştirmek, mikroorganizmanın metabolik yolunu düzenlemek veya oluşturmak için önemlidir.

Mikrobiyal biyosensörlerin geliştirilmesinde bir başka önemli gündem, daha fazla tespitin yanı sıra, zorlayıcı çevresel koşulları da kapsıyacak şekilde biyosensörlerin aşırı şartlarda kullanılabilir hale getirilmesidir.

Mikroorganizmalar bu tür zorlu ortamlarda hayatta kalamadığından, gelecekteki mikrobiyal biyosensör gelişimi için, yüksek enzim aktivitelerini korurken aşırı koşullarda hayatta kalabilen mikroorganizmaların seçimi giderek daha önemli hale gelecektir. Bu gereksinimler, pazarda düşük maliyetli, duyarlı, seçici ve hızlı yanıt veren biyosensörlere olan büyük ihtiyaç nedeniyle büyümekte olan biyosensör endüstrisi için kritik bir öneme sahiptir. Güncel mikrobiyal biyosensör ilerlemeleri ve modern biyoteknolojideki gelişmelerle birlikte, mikrobiyal biyosensörlerin umut verici bir geleceği olduğuna inanılmaktadır.

## REFERANSLAR

1. Goers, L., Kylilis, N., Tomazou, M., Yan Wen, K., Freemont, P., & Polizzi, K. (2013). *Engineering Microbial Biosensors. Microbial Synthetic Biology*, 119–156. doi:10.1016/b978-0-12-417029-2.00005-4
2. Turner, A. P. F. (2013). *Biosensors: sense and sensibility. Chemical Society Reviews*, 42(8), 3184. doi:10.1039/c3cs35528d
3. Wilson, G. S., & Gifford, R. (2005). *Biosensors for real-time in vivo measurements. Biosensors and Bioelectronics*, 20(12), 2388–2403. doi:10.1016/j.bios.2004.12.003
4. Biyosensörler ve Tıpta Kullanım Alanları Biosensors and their Medical Applications Umur Kökbaşlı, Levent Kayrınlı, Abdullah Tulil IÇukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD, Adana, Turkey
5. Mulchandani, A., Rogers, K.R. (Eds.), 1998. *Enzyme and Microbial Biosensors: Techniques and Protocols*. Humana Press, Totowa, NJ, ISBN: 978-1-59259-484-9.
6. Korotkaya EV. Biosensors: Design, Classification, and Applications in the Food Industry. *Foods and Raw Materials*. 2014;2 (2);161-171.
7. Ajami, S. and F. Teimouri, Features and application of wearable biosensors in medical care. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 2015. 20(12): p. 1208.
8. Mehrvar, M. and M. Abdi, Recent developments, characteristics, and potential applications of electrochemical biosensors. *Analytical Sciences*, 2004. 20(8): p. 1113-1126.
9. Rogers, K.R., Biosensors for environmental applications. *Biosensors and bioelectronics*, 1995. 10(6-7): p. 533-541

10. Nagel B, Dellweg H, Gierasch LM (1992) Glossary for chemists of terms used in biotechnology. *Pure Appl Chem* 64:143–168
11. Thevenot DR, Toth K, Durst RA, Wilson GS (1999) Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification (Technical Report). *Pure Appl Chem* 71:2333–2348
12. Nigam, V.K. and P. Shukla, Enzyme based biosensors for detection of environmental pollutants-a review. *Journal of microbiology and biotechnology*, 2015. 25(11): p. 1773-1781.
13. D'Orazio, P., Biosensors in clinical chemistry. *Clinica chimica acta*, 2003. 334(1-2): p. 41-69.
14. Nohako, K., Immunosensors developed on clathrate platform compounds. 2013, University of the Western Cape
15. Paleček, E., Past, present and future of nucleic acids electrochemistry. *Talanta*, 2002. 56(5): p. 809-819
16. Ivnitski, D., et al., Biosensors for detection of pathogenic bacteria. *Biosensors and bioelectronics*, 1999. 14(7): p. 599-624
17. Ding, L., et al., Trends in cell-based electrochemical biosensors. *Current medicinal chemistry*, 2008. 15(30): p. 3160-3170.
18. Yang M, McGovern ME, Thompson M (1997) Genosensor technology and the detection of interfacial nucleic acid chemistry. *Anal Chim Acta* 346:259–275
19. Singh S, Kumar V, Dhanjal DS, Datta S, Prasad R, Singh J. Biological Biosensors for Monitoring and Diagnosis. In: Singh J, Vyas A, Wang S, Prasad R, editors. *Microbial Biotechnology: Basic Research and Applications*. Environmental and Microbial Biotechnology. Springer; 2020. p. 317-335. DOI:10.1007/978-981-15-2817-0\_14
20. Turner, A., I. Karube, and G.S. Wilson, Biosensors: fundamentals and applications. 1987: Oxford university press.
21. Gibson, T., B. Pierce, and S. Parker, Stabilisation of the Biological component of Biosensors, in *Biosensors for Food Analysis*. 2005, Elsevier. p. 46-53
22. Sabr AKH. Biosensors. *American Journal of Biomedical Engineering*. 2016; 6(6); 170-179. DOI: 10.5923/j.ajbe.20160606.03
23. Evtugyn, G. (2014). *Biosensors: Essentials. Lecture Notes in Chemistry*. doi:10.1007/978-3-642-40241-8
24. Boyle, P. M., & Silver, P. A. (2009). Harnessing nature's toolbox: Regulatory elements for synthetic biology. *Journal of the Royal Society Interface*, 6(Suppl. 4), S535–S546.)
25. Su, L., Jia, W., Hou, C., & Lei, Y. (2011). *Microbial biosensors: A review. Biosensors and Bioelectronics*, 26(5), 1788–1799. doi:10.1016/j.bios.2010.09.005).
26. Dai, C., & Choi, S. (2013). Technology and Applications of Microbial Biosensor. *Open Journal of Applied Biosensor*, 2, 83–93. doi:10.4236/ojab.2013.23011.
27. Clark LC, Lyons C (1962) Electrode system for continuous monitoring cardiovascular surgery. *Am NY Acad Sci* 102:29–45
28. Updike SJ, Hicks GP (1967) The enzyme electrode. *Nature* 214:986–988
29. Guilbault GG, Kramer DN, Cannon PL (1962) Electrochemical determination of organophosphorus compounds. *Anal Chem* 34:1437–1439

30. Byfield, M. P., & Abuknesha, R. A. (1994). *Biochemical aspects of biosensors. Biosensors and Bioelectronics*, 9(4-5), 373–399. doi:10.1016/0956-5663(94)80038-3
31. Šmuc T, Ahn I-Y, Ulrich H (2013) Nucleic acid aptamers as high affinity ligands in biotechnology and biosensorics. *J Pharm Biomed Anal* 81–82:210–217
32. Campàs M, Prieto-Simón B, Marty J-L (2009) A review of the use of genetically engineered enzymes in electrochemical biosensors. *Semin Cell Dev Biol* 20:3–9
33. Boni A, Cremisini C, Magaro E, Tosi M, Vastarella W, Pilloton R (2004) Optimised biosensors based on purified enzymes and engineered yeasts: detection of inhibitors of cholinesterases on grapes. *Anal Lett* 37:1683–1699
34. Vaddiraju S, Tomazos I, Burgess DJ, Jain FC, Papadimitrakopoulos F (2010) Emerging synergy between nanotechnology and implantable biosensors: a review. *Biosens Bioelectron* 25:1553–1565
35. Badihi-Mossberg M, Buchner V, Rishpon J (2007) Electrochemical biosensors for pollutants in the environment. *Electroanalysis* 19:2015–2028
36. 48. Karunakaran, C., Rajkumar, R., & Bhargava, K. (2015). *Introduction to Biosensors. Biosensors and Bioelectronics*, 1–68. doi:10.1016/b978-0-12-803100-1.00001-3
37. Chunhui Dai and Seokheun Choi, *Open Journal of Applied Biosensor*, 2013, vol. 2, pp. 83–93
38. 80. H. Tan, M. Gochoo, Y.F. Chen, J.J. Hu, J.Y. Chiang, C.S. Chang, M.H. Lee, Y.N. Hsu, J.C. Hsu, Ubiquitous emergency medical service system based on wireless biosensors, traffic information, and wireless communication technologies: development and evaluation, *Sensors* 17 (1) (2017 Jan) 202.
39. J. Kudr, P. Michalek, L. Ilieva, V. Adam, O. Zitka, COVID-19: a challenge for electrochemical biosensors, *Trac. Trends Anal. Chem.* (2021 Jan 18) 116192)
40. Mills, D.K.; Nestorova, G.G. Biosensor Development and Innovation in Healthcare and Medical Applications. *Sensors* **2023**, 23, 2717. <https://doi.org/10.3390/s23052717>
41. Sharma, A.; Badea, M.; Tiwari, S.; Marty, J.L. Wearable Biosensors: An Alternative and Practical Approach in Healthcare and Disease Monitoring. *Molecules* **2021**, 26, 748. <https://doi.org/10.3390/molecules26030748>
42. Dünya Sağlık Örgütü. (2024). NCD mortality and morbidity. World Health Organization. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-mortality>
43. Groner B. 2016. “Signal Transduction: Principles, Pathways, and Processes,” edited by Lewis C. Cantley, Tony Hunter, Richard Sever, and Jeremy Thorner. *Q. Rev. Biol.* 91(1):93–94
44. Isabella VM, Ha BN, Castillo MJ, Lubkowitz DJ, Rowe SE, et al. 2018. Development of a synthetic live bacterial therapeutic for the human metabolic disease phenylketonuria. *Nat. Biotechnol.* 36:857–64
45. Kurtz CB, Millet YA, Puurunen MK, Perreault M, Charbonneau MR, et al. 2019. An engineered E. coli Nissle improves hyperammonemia and survival in mice and shows dose-dependent exposure in healthy humans. *Sci. Transl. Med.* 11(475):eaau7975
46. Tabor JJ, Groban ES, Voigt CA. 2009. Performance characteristics for sensors and circuits used to program E. coli. In *Systems Biology and Biotechnology of Escherichia coli*, ed. SY Lee, pp. 401–39. New York: Springer

47. Appleton E. 2016. A design-build-test-learn tool for synthetic biology. PhD Diss., Boston Univ., Boston
48. 99. Strimbu K, Tavel JA. 2010. What are biomarkers? *Curr. Opin. HIV AIDS* 5(6):463–66
49. Boyapati RK, Kalla R, Satsangi J, Ho GT. 2016. Biomarkers in search of precision medicine in IBD. *Am. J. Gastroenterol.* 111(12):1682–90
50. Vargas AJ, Harris CC. 2016. Biomarker development in the precision medicine era: lung cancer as a case study. *Nat. Rev. Cancer* 16(8):525–37
51. Abbasian, F., Ghafar-Zadeh, E., Magierowski, S., 2018. Microbiological sensing technologies: a review. *Bioengineering* 5, 20.
52. Smith, K. F., Goldberg, M., Rosenthal, S., Carlson, L., Chen, J., Chen, C., & Ramachandran, S. (2014). Global rise in human infectious disease outbreaks. *JR Soc Interface* 11: 20140950.
53. Abbasian, F., Ghafar-Zadeh, E., Magierowski, S., 2018. Microbiological sensing technologies: a review. *Bioengineering* 5, 20
54. Lei, Y. Chen, W. Mulchandani, A. 2006. Microbial biosensors. *Anal. Chim. Acta* 568, 200–210.
55. Lim, J.W. Ha, D. Lee, J., Lee, S.K., Kim, T., 2015. Review of micro/nanotechnologies for microbial biosensors. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 3, 1–1
56. Pham, H.T., 2018. Biosensors based on lithotrophic microbial fuel cells in relation to heterotrophic counterparts: research progress, challenges, and opportunities. *AIMS Microbiol.* 4, 567–583.
57. Kumar, J., D'Souza, S.F., 2012. Biosensors for environmental and clinical monitoring. *BARC Newsletter* 324, 34–38
58. Malhotra, Shagun, et al. "Biosensors: principle, types and applications." *Int. J. Adv. Res. Innov. Ideas Educ* 3.2 (2017): 3639-3644.
59. Arya, S.K., Chaubey, A., Malhotra, B.D., 2006. Fundamentals and applications of biosensors. *Proc. Indian Natl. Sci. Acad.* 72, 249–266.
60. Malhotra, Shagun, et al. "Biosensors: principle, types and applications." *Int. J. Adv. Res. Innov. Ideas Educ* 3.2 (2017): 3639-3644.
61. Müller-Plathe, O., Ginzbourg, J., & Rudolph, S. (1997). *Evaluierung des tragbaren i-STAT Blutgas-Elektrolyt-Analysensystems. Evaluation of the i-STAT Portable Blood Gas and Electrolyte Analyzer. LaboratoriumsMedizin*, 21(6), 325–331. doi:10.1515/labm.1997.21.6.325
62. Curtis, T. Naal, R.M.Z. G. Batt, C. Tabb, J. Holowka, D. 2008. Development of a mast cell-based biosensor. *Biosens. Bioelectron.* 23, 1024–1031.
63. Vidic, J. Manzano, M. Chang, C.M. Jaffrezic-Renault, N., 2017. Advanced biosensors for detection of pathogens related to livestock and poultry. *Vet.Res.* 48, 1–22.
64. Pal, M. Lema, A. G. & Bulcha, M. R. (2021). Biosensor: An Emerging Tool for the Diagnosis of Animal Diseases. *The Open Vaccine Journal*, 6(1).
65. Xu, X.& Ying, Y. (2011). *Microbial Biosensors for Environmental Monitoring and Food Analysis. Food Reviews International*, 27(3), 300–329. doi:10.1080/87559129.2011.563393
66. Liu, J. Bjornsson, L. Mattiasson, B. 2000. Immobilised activated sludge based biosensor for biochemical oxygen demand measurement. *Biosens. Bioelectron.* 14, 883–893.

67. D'Souza, S.F. Microbial biosensors. *Biosensors and Bioelectronics* 2001, 16(6), 337–353.
68. Morales, A.; Cespedes, F.; Martinez-Fabregas, E.; Alegret, S. Ethanol amperometric biosensor based on an alcohol oxidase-graphite-polymer biocomposite. *Electrochimica Acta* 1998, 43(23), 3575–3579.
69. Shankaran, D.R.; Gobi, K.V.; Miura, N. Recent advancements in surface plasmon resonance immunosensors for detection of small molecules of biomedical, food and environmental interest. *Sensors and Actuators B* 2007, 121(1), 158–177.
70. Patel, N.G.; Meier, S.; Cammann, K.; Chemnitz, G.C. Screen-printed biosensors using different alcohol oxidases. *Sensors and Actuators B* 2001, 75(1–2), 101–110.
71. Mello, L.D.; Kubota, L.T. Review of the use of biosensors as analytical tools in the food and drink industries. *Food Chemistry* 2002, 77(2), 237–256.
72. Park, J.K.; Yee, H.J.; Lee, K.S.; Lee, W.Y.; Shin, M.C.; Kim, T.H.; Kim, S.R. Determination of breath alcohol using a differential-type amperometric biosensor based on alcohol dehydrogenase. *Analytica Chimica Acta* 1999, 390(1–3), 83–91.
73. Mulchandani, A.; Mulchandani, P.; Kaneva, I.; Chen, W. Biosensor for direct determination of organophosphate nerve agents using recombinant *Escherichia coli* with surface-expressed organophosphorus hydrolase. 1. Potentiometric microbial electrode. *Analytical Chemistry* 1998, 70(19), 4140–4145.
74. Schmidt, A.; Standfu-Gabisch, C.; Bilitewski, U. Microbial biosensor for free fatty acids using an oxygen electrode based on thick film technology. *Biosensors and Bioelectronics* 1996, 11(11), 1139–1145.
75. Simonian, A.L.; Rainina, E.I.; Wild, J.R. Microbial biosensors based on potentiometric detection. In *Enzyme and Microbial Biosensors: Techniques and Protocols*; Mulchandani, A.; Rogers, K.R., Eds.; Humana Press: Totowa, NJ, 1998; 237–248.
76. Akyilmaz, E.; Yasa, I.; Dinckaya, E. Whole cell immobilized amperometric biosensor based on *Saccharomyces cerevisiae* for selective determination of vitamin B1 (thiamine). *Analytical Biochemistry* 2006, 354(1), 78–84.
77. Ferrini, A.M.; Mannoni, V.; Carpico, G.; Pellegrini, G.E. Detection and identification of betalactam residues in milk using a hybrid biosensor. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2008, 56(3), 784–788.
78. Patel, P.D. (Bio)sensors for measurement of analytes implicated in food safety: a review. *TrAC: Trends in Analytical Chemistry* 2002, 21(2), 96–115.
79. Pellegrini, G.E.; Carpico, G.; Coni, E. Electrochemical sensor for the detection and presumptive identification of quinolone and tetracycline residues in milk. *Analytica Chimica Acta* 2004, 520(1–2), 13–18.
80. Vlasova, I.I.; Asrieli, T.V.; Gavrilova, E.M.; Danilov, V.S. New approach for specific determination of antibiotics by use of luminescent *Escherichia coli* and immune serum. *Applied and Environmental Microbiology* 2004, 70(2), 1245–1248.
81. Riedel, K.; Lehmann, M.; Tag, K.; Renneberg, R.; Kunze, G. *Arxula adenivorans* based sensor for the estimation of BOD. *Analytical Letters* 1998, 31(1), 1–12.
82. Biran, I.; Babai, R.; Levkov, K.; Rishpon, J.; Ron, E.Z., 2000. Online and in situ monitoring of environmental pollutants: electrochemical biosensing of cadmium. *Environ. Microbiol.* 2, 285–290.

83. Bechor, O., Smulski, D.R., Van Dyk, T.K., LaRossa, R.A., Belkin, S., 2002. Recombinant microorganisms as environmental biosensors: pollutants detection by *Escherichia coli* bearing *fab'*::*lux* fusions. *J. Biotechnol.* 94, 125–132.
84. Oda, Y., Funasaka, K., Kitano, M., Nakama, A., Yoshikura, T., 2004. Use of a highthroughput umu-microplate test system for rapid detection of genotoxicity produced by mutagenic carcinogens and airborne particulate matter. *Environ. Mol. Mutagen.* 43, 10–19.
85. Norman, A., Hansen, L.H., Sørensen, S.J., 2005. Construction of a ColD *cda* promoter-based SOS-green fluorescent protein whole-cell biosensor with higher sensitivity toward genotoxic compounds than constructs based on *recA*, *umuDC*, or *sul4* promoters. *Appl. Environ. Microbiol.* 71, 2338–2346.
86. Medintz, I.L., Deschamps, J.R., 2006. Maltose-binding protein: a versatile platform for prototyping biosensing. *Curr. Opin. Biotechnol.* 17, 17–27.
87. Park, H.H., Lee, H.Y., Lim, W.K., Shin, H.J., 2005. NahR: effects of replacements at Asn 169 and Arg 248 on promoter binding and inducer recognition. *Arch. Biochem. Biophys.* 434, 67–74.
88. Galvão, T.C., de Lorenzo, V., 2006. Transcriptional regulators à la carte: engineering new effector specificities in bacterial regulatory proteins. *Curr. Opin. Biotechnol.* 17, 34–42.
89. Baumstark-Khan, C., Cioara, K., Rettberg, P., Horneck, G., 2005. Determination of geno- and cytotoxicity of groundwater and sediments using the recombinant SWITCH test. *J. Environ. Sci. Health.* 40, 245–263.
90. Van der Meer, J.R., Belkin, S., 2010. Where microbiology meets microengineering: design and applications of reporter bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* 8, 511–522.
91. Johnson, A.O., Gonzalez-Villanueva, M., Wong, L., Steinbüchel, A., Tee, K.L., Xu, P., Wong, T.S., 2017. Design and application of genetically-encoded malonyl-CoA biosensors for metabolic engineering of microbial cell factories. *Metab. Eng. Commun.* 44, 253–264.



# **Taramalı Elektron Mikroskobu ve Veteriner Bilimleri Alanında Kullanımı**

**Mustafa KORKMAZ<sup>1\*</sup>**

**Şükrü Hakan ATALGIN<sup>2</sup>**

**Mehmet CAN<sup>3</sup>**

- 1- Arş. Gör.; Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Hekimliği Bölümü (Aanatomi Ab.D.)  
[mustafa.korkmaz@balikesir.edu.tr](mailto:mustafa.korkmaz@balikesir.edu.tr) ORCID No: 0000-0002-4493-0643
- 2- Prof. Dr.; Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Hekimliği Bölümü (Aanatomi Ab.D.)  
[sukruhakan@balikesir.edu.tr](mailto:sukruhakan@balikesir.edu.tr) ORCID No: 0000-0001-9436-6270
- 3- Prof. Dr.; Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Hekimliği Bölümü (Aanatomi Ab.D.)  
[mehmetcan@balikesir.edu.tr](mailto:mehmetcan@balikesir.edu.tr) ORCID No: 0000-0001-9409-026X

## GİRİŞ

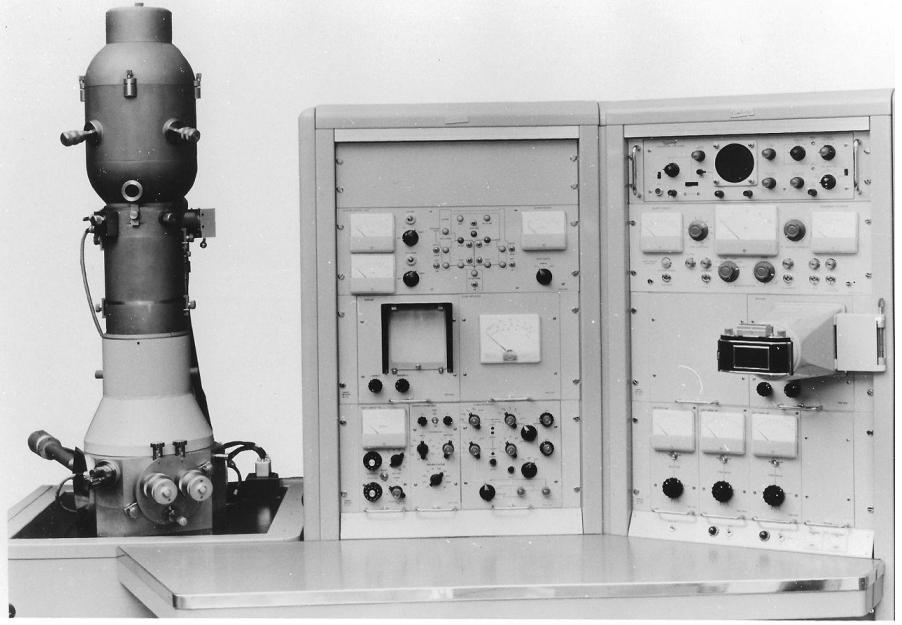
İnsan gözünün ince detayları görebilme olanakları sınırlıdır. Ayrıntıların incelenmesini istediğimiz durumlarda, görüntü iletimini sağlayan ışık yollarının yerini merceklerle değiştirilmesini sağlayan cihazlar geliştirilmiştir. Ancak bu cihazlar, büyütme miktarındaki yetersizlikler ve elde edilen görüntü üzerinde işlem yapılmasına olanak vermemesi gibi durumlardan ötürü aynı temel üzerinde yeni sistemler geliştirmeye itmiştir. Bu sebeple Elektronik ve optik verilerin bir arada kullanılması ile yüksek büyütmelerde ve üzerinde işlem yapılmasına olanak sağlayan cihazlar geliştirilmiştir (Erdin, 1987:102-124).

Elektro optik deneyimler doğrultusunda geliştirilmiş olan taramalı elektron mikroskobu (Scanning Electron Microscope- SEM), aynı amaç doğrultusunda geliştirilmiş cihazlardan bir tanesidir. Birçok araştırma geliştirme çalışmalarında taramalı elektron mikroskobundan faydalanılmasının yanı sıra çip üretimi, mikro sanayi, biyolojik bilimler, tıp ve adli işlemlerde de yaygın olarak kullanılmaktadır (Erdin, 1987:102-124).

1960'lı yılların ortalarına doğru ticari olarak ilk mikroskobun kullanımı ile yaygınlaşmaya başlayan taramalı elektron mikroskop (SEM), organizmaların ve organizmalara ait yapıların daha detaylı bir şekilde 3 boyutlu olarak incelenmesine olanak vermiştir. Zaman içerisinde canlı sistematigi ile ilgili çalışmaların çoğunda kullanımı yaygınlaşmıştır (Bargu, 2002).



Şekil 1: İlk taramalı elektron mikroskop (Von Ardenne, 1985:1-21).



Şekil 2: İlk ticari taramalı elektron mikroskop (Breton, 1999:1-6).

## ELEKTRON MİKROSKOBU

Elektron mikroskobu (EM) görüntüyü elde edebilmek için ışıktan daha çok elektronları kullanan bir mikroskop çeşididir (Kapakin, 2007:105-110). Elektron mikroskobu yüksek çözümleme gücüne sahip bir görüntüleme sistemidir. Öyle ki insan gözünün ayırt etme gücü 0.1 mm, ışık mikroskobunun ise 0.2  $\mu\text{m}$ 'dir. Elektron mikroskobunun ayırt etme gücü bu verilerden çok daha fazla olarak 0.1 nm'dir. Elektron mikroskobunun, Transmission Elektron Microscopy (TEM) ve Scanning Elektron Microscopy (SEM) olarak iki temel çeşidi bulunmaktadır. Ayrıca daha az kullanım alanına sahip olduğu bilinen Scanning Transmission Electron Microscopy (STEM) de üçüncü bir model olarak karşımıza çıkmaktadır (Bozzola ve Russel, 1998; Kapakin, 2007:105-110; İşçi, 2008:467-477).

### *Transmisyon Elektron Mikroskobu*

Elektronlar vakumlu ortamda metal yüzeye sahip bir flamanın yüksek derecelerde ısıtılması ile oluşturulmaktadır. Salınan elektronlar anot ile katot arasındaki gerilime sokularak hızlandırılır. Anodun merkezinde bulunan açıklıktan geçtikten sonra tüpün içerisine girerek kesintiye uğramayan bir elektron demeti haline gelirler. Bu demet elektrik bobinleri ile sapıtılır. Bazı

elektronlar atomlarla etkileşime girerek yoluna devam ederken diğerleri herhangi bir etkileşime dahil olmaksızın örneğin içinden geçerler. Elektronların büyük çoğu objektife erişir. Son bölümde görüntü, floresan bir ekrana fotoğraf plakalarına veya elektronik kamera üzerine düşürülür. Oluşan görüntü siyah beyaz yapıdadır. Görüntü içerisindeki koyu alanlar elektronların yoğun olduğu, açık renkli alanlar ise elektron geçirgen olduğu bölümleri belirtmektedir (Junquera ve Carneiro, 2006; Kapakin, 2007:105-110).

### ***Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)***

Taramalı elektron mikroskobu, numuneden görüntü almak, yapı ve bileşimini incelemek için ışık yerine odaklanmış elektron demetinden faydalanılmasının haricinde optik olarak benzerleri gibi çalışmaktadır. Elektron mikroskopları, ışık mikroskobundan çok daha fazla büyütme oranı ve çözümleme gücüne sahiptir. Bu özellikleri sayesinde hücre altı, moleküler ve atomik düzeylerde çok daha küçük nesneler üzerinde inceleme gerçekleştirilmesine olanak sağlamaktadır (Bozzola ve Russel, 1998).

### ***SEM'in Çalışma Prensipleri***

Elektron kaynağı bir elektron demeti oluşturur. Demet pozitif elektrik potansiyeli ile numuneye doğru hızlandırılır. Elektron ışını sınırlandırılır. Metal açıklıklar ve manyetik lensler yardımı ile ince ve odaklanmış tek renkli bir ışına odaklanır. Işının içermiş olduğu elektronlar numunedeki atomlar ile etkileşime girerek, yüzey topografyası, bileşimi ve sahip olduğu diğer özellikleri hakkında bilgi veren sinyaller haline gelir. Elde edilen sinyaller algılanarak bir görüntüye dönüştürülür (Hayat, 1974:273).

### **SEM'de Takip Prosedürü**

#### ***Fiksasyon***

Dokudan dokuya fiksasyonun sağlanacağı süre ve sıcaklık değişkenlik göstermektedir.

-Primer Fiksasyon: Gluteraldehit kullanılarak yapılmaktadır (%2,5).

-Yıkama: Tamponlar ile yapılmaktadır ve bu aşamada Sorrenson Buffer Fosfat çözeltisi kullanılmaktadır. Tampon pH'sı bu işlem için önem arz etmektedir. En ideal pH derecesi ise 7.4'dür.

-Seconder Fiksasyon: Osmiyum tetroksit ile ve 1'e 10 kuralıyla yapılmaktadır. Numunenin kendisi en az 10 katı hacminde solüsyon içinde olmalıdır. Numunenin yağ içeriği ne kadar fazla ve yumuşak olursa o kadar çabuk kararmaktadır. Sert doku numuneler ise geçirgenlikleri daha az olduğu

için içlerine daha az miktarda osmiyum tetroksit almaktadır (Palade, 1952:285-298; Hayat, 1974:273; Akçayöz vd., 2009)

### ***Dehidrasyon***

Materyallerin içerisindeki lipidlerin çıkarılması asıl amaçtır. Yüzde 95 oranında lipidlerin, yüzde 4 oranında ise proteinlerin çıkarılması sağlanır (Glauert, 1975; Bozzola ve Russel, 1998).

### ***Kurutma***

- Havada kurutma (Air drying): Kurumaya bırakılan canlı materyallerin (yumuşak doku) yüzeyleri üzerinde ıslaklığa bağlı bir su tabakası bulunmaktadır. Hava ile bu tabaka arasında yüksek gerilime sahip bir ara yüz oluşmaktadır. Havada kurutma yönteminde sıvının buharlaşması ile uzaklaştırılan moleküller oluşan yüksek gerilim ara yüzüne karşı koyamamaktadır. Bu durum incelenen materyalin yüzeyindeki hassas yapıların zarar görmesine sebep olabilecek büzüşmelere neden olmaktadır. Bahsedilen dezavantajından dolayı havada kurutma yöntemi daha çok sert dokuların kurutulması işlemlerinde tercih edilmektedir (Bozzola ve Russel, 1998).

- Kritik noktada kurutma (Critical point drying): İncelenen yapıdan aseton, etanol ya da amil asetat ile sıvı karbondioksitin yer değiştirmesi temeline dayanmaktadır. Sıvı karbondioksit istenilen sıcaklık ve basınca ulaşıldığında gaz haline dönüşmektedir. Böylece materyaller üzerinde herhangi bir deformasyon olmadan kurutma işlemi gerçekleşmiş olur (Bozzola ve Russel, 1998).

### ***Kaplama***

Görüntünün elde edilebilmesi için materyal yüzeyinin yansıtıcı bir madde ile kaplanması gerekmektedir. Bu işlem için kullanılan materyal altın paladyumdur. İncelenen materyale göre kaplama kalınlığı değişkenlik göstermekle beraber genellikle bu kalınlık 100 Angström 'dur. Kaplama işleminde kullanılan materyalin kümelenmemesine dikkat edilmelidir (Bozzola ve Russel, 1998).

### ***SEM'in Kullanım Alanları***

**Adli Tıp:** Metal, tahta, boya ve mürekkep gibi maddelerin incelenerek karşılaştırılmasında kullanılmaktadır. Ayrıca olaylara ilişkin bulunmuş olan saç, deri döküntüleri gibi biyolojik kalıntıların adli laboratuvarlarda incelenmesinde de yararlanılmaktadır.

**Metaller:** Çeşitli çevresel etmenler (sıcak, soğuk vs..) karşısında metallerin sahip oldukları dayanıklılıkların test edilmesinde kullanılmaktadır. Sanayide kullanılacak olan materyallerin daha güçlü ancak daha hafif olmasını gerektiren durumlarda dayanıklılıklarının tespitinde yararlanılmaktadır.

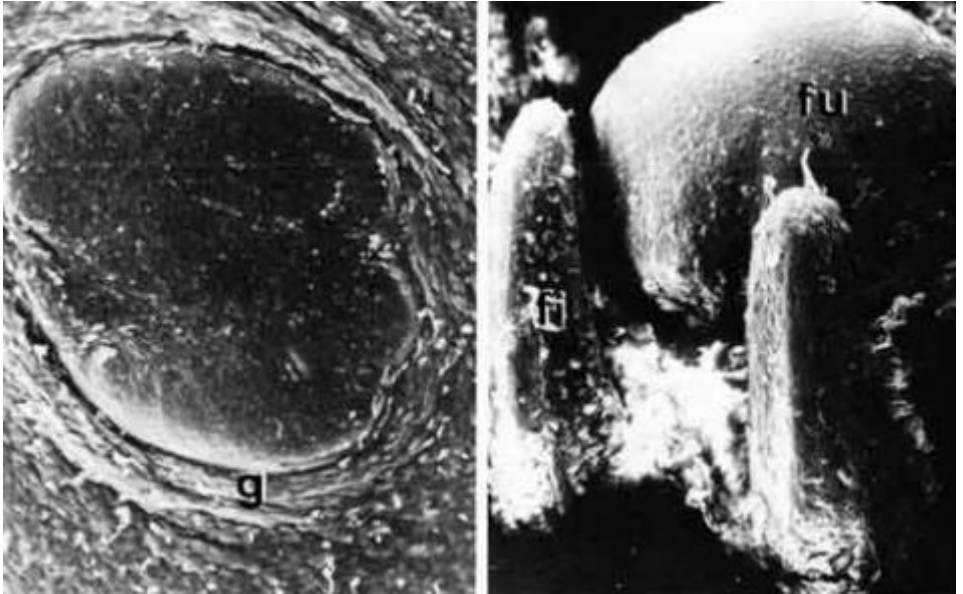
**Bilimsel Araştırmalar:** Biyologlar tarafından bitki ve hayvanlara ait yapıların incelenmesinde kullanılmaktadır. Kimyagerler ise birçok maddenin yapısını incelemek için taramalı elektron mikroskoptan faydalanmaktadırlar (Kapakin, 2007:105-110).

Ayrıca biyolojik çalışmalar, tıp, veteriner araştırmalar, madde bilimleri, malzeme ve yüzey incelemeleri, hasar tespitleri, üç boyutlu materyallerin incelenmesi, diş hekimliği, tekstil, çip üretimi gibi pek çok alanda SEM'den yararlanılmaktadır (Savaşkan, 1986).

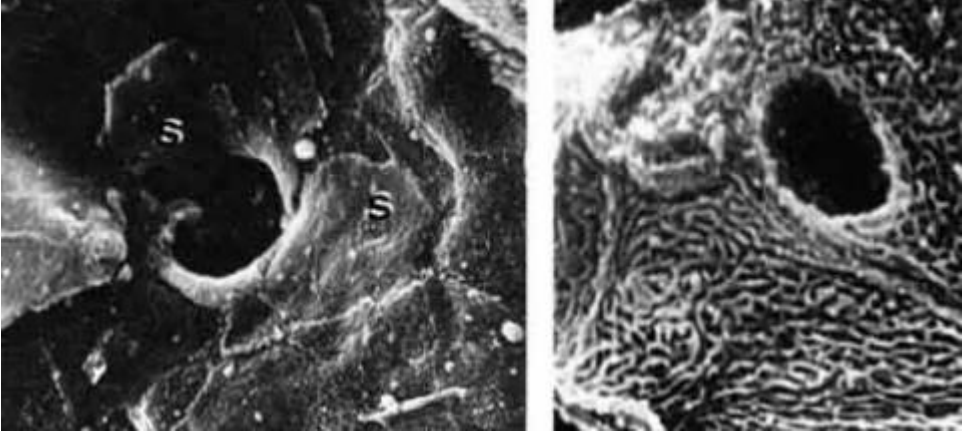
### SEM'in Anatomi'de Kullanımı

“Scanning Electron Microscope” ile inceleme veteriner anatomi çalışmalarının detaylandırılması, yakın objektiflerle araştırılması konusunda sıkça faydalanılan bir inceleme metodudur. Uygulanacak metodoloji ise kullanılacak materyal örneğinin yapısına bağlıdır. Örneğin organ/dokuların incelenmesi ile vasküler yapılarının incelenmesi arasında farklar bulunmaktadır. Organ/Dokuların İncelenmesine ait örnekler aşağıda belirtilmiştir.

#### Dil

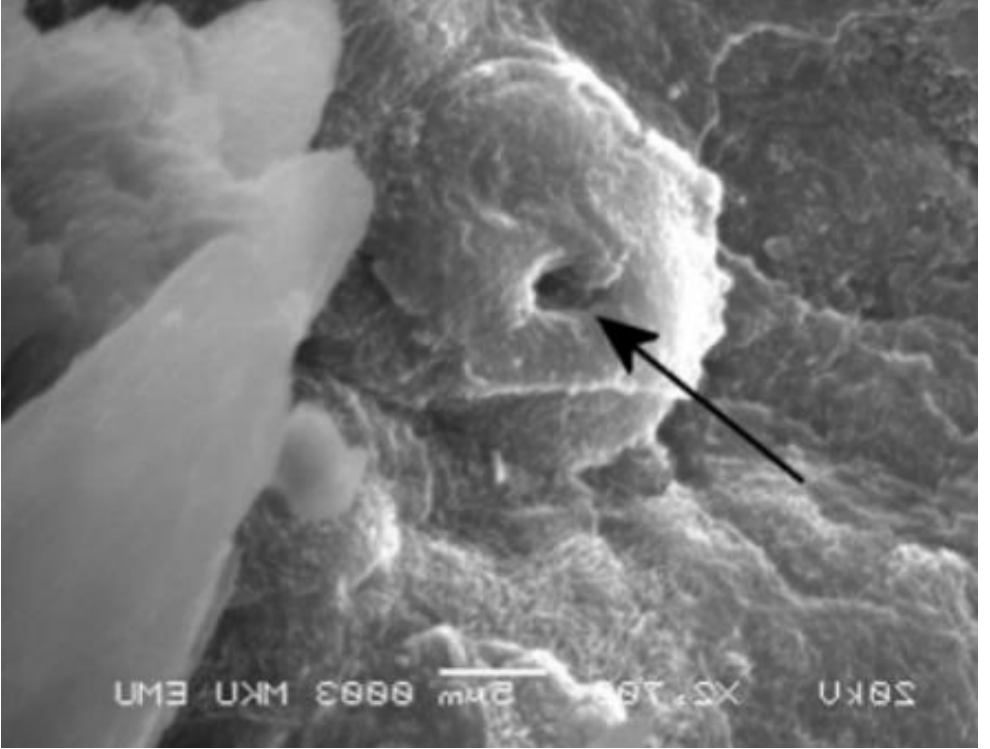


Şekil 3: Equine Fungiform Papillae (Chamorro vd., 1986:83-87).



Şekil 4: Bovine Fungiform Papillae (Chamorro vd., 1986:83-87).

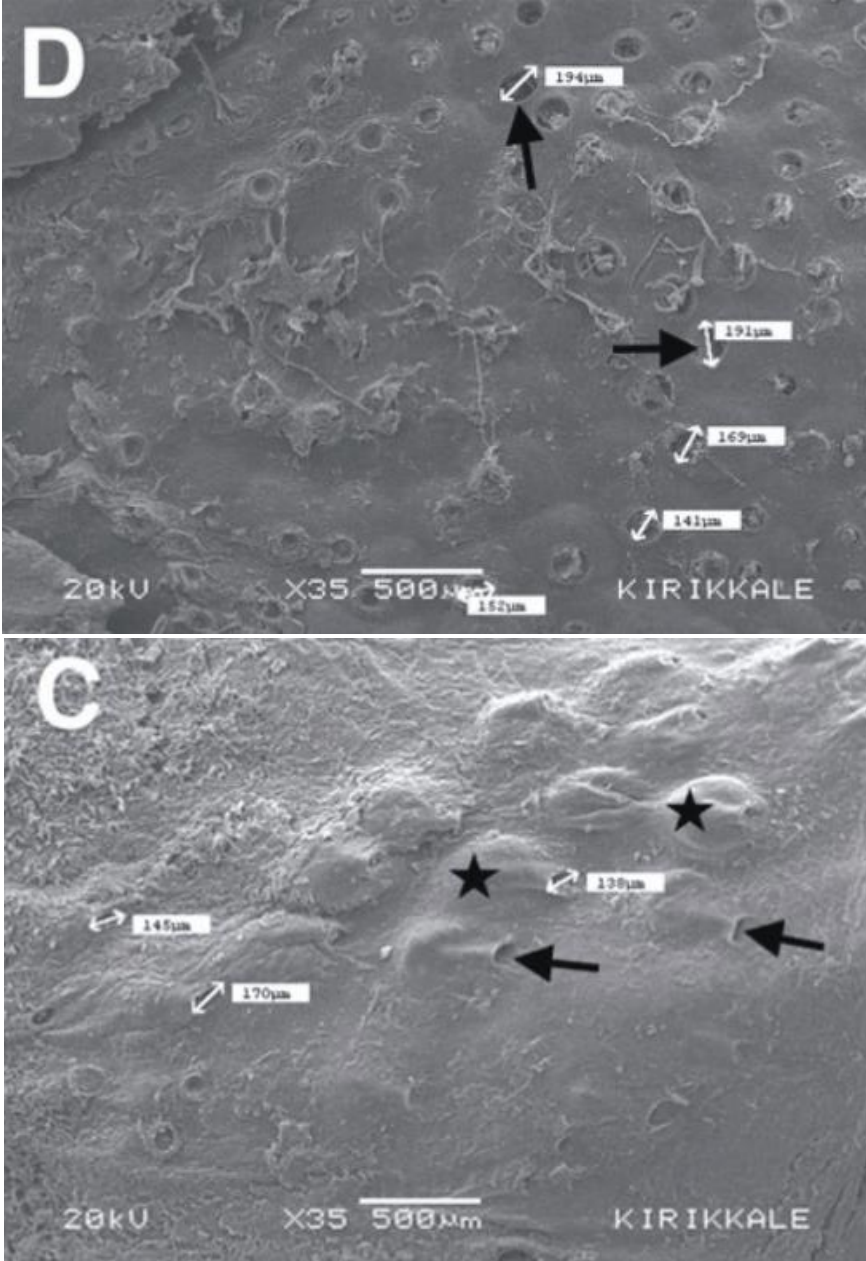
Chamorro ve arkadaşlarının (1986:83-87) yapmış oldukları Bovine ve Equine fungiform papillaların SEM ile gerçekleştirilmiş görüntüleri.



Şekil 5: Fungiform papillae, tat alma tomurcuklarının gözenekleri, Karacabey Merinos Koyunu (Can vd., 2016:130-135).

Chamorro ve arkadaşlarının (1986:83-87) çalışmalarına ait SEM görüntüleri ile Can ve arkadaşları (2016:130-135) tarafından yapılan çalışmada elde edilen SEM görüntüleri arasında gelişen lens kaliteleri ve optik süreçlere bağlı olarak Can ve arkadaşlarının (2016:130-135) görüntüsünün netliğinde artış ve artefaktlarda azalmalar bulunmaktadır.

***Tükürük Bezi -Salivary Glands***

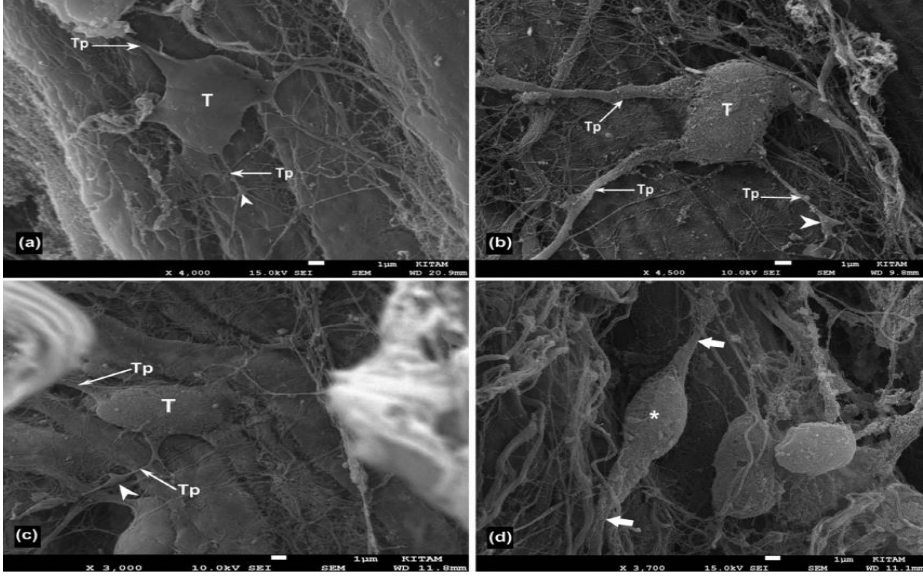


Şekil 6: Şahin (Buzzerd)'de yüzeye açılmadan önce dilin üst yüzeyinin (C ve D, oklar) altında seyreden paralel tükürük bezi salgı kanalları (Bozkurt vd., 2018:161-167).

Bozkurt ve arkadaşları (2018:161-167)'nın yapmış olduğu çalışmada Şahin (Buzzerd)'in lingual tükürük bezlerinin akıtıcı kanallarının yüzeye

açılmadan önce akıtıcı kanallarının boyut ve detayları hakkında detaylı fikir veren SEM görüntüleri ile aydınlatıcı bilgiler vermektedir.

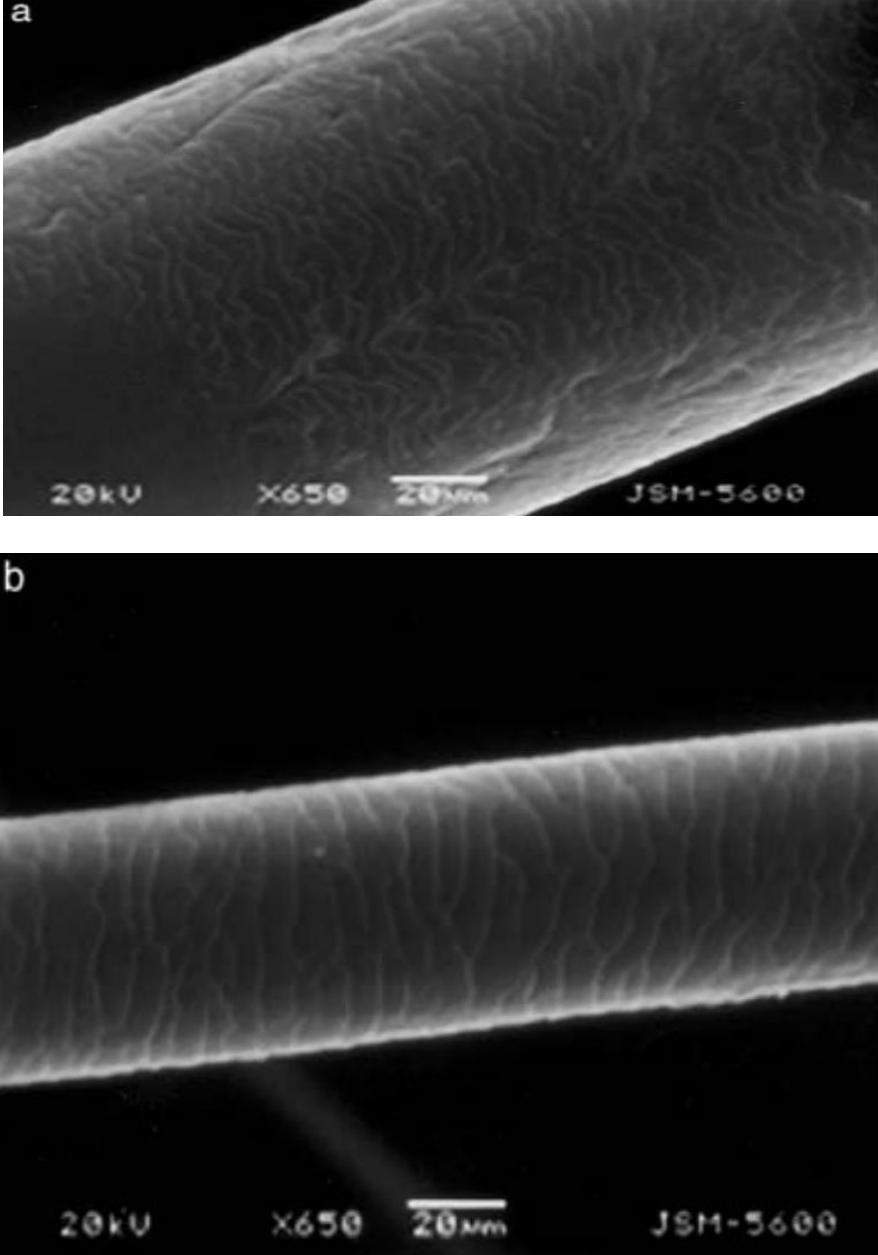
### ***Kalp- Cor***



Şekil 7: Saanen keçilerinin kalbinde telosit ve fibroblast görünümü (a) Sağ atriyum subepikardiyumdaki telosit görünümü. (b) ve (c), sol atriyum, telosit (T), telopod (Tp), podom (ok başı) subepikardiyumdaki telosit görünümü. (d) fibroblast, fibroblast (\*), filopodia (oklar) görünümü (Selviler-Sizer vd., 2021: 548-554)

Selviler- Sizer ve arkadaşları (2021:548-554)'nın gerçekleştirdikleri çalışmada atrium duvarlarında SEM görüntüleri olarak Telosit, Telopodom, Podom gibi hücresel veriler ile bu konuda detaylı bilgiler vermektedir.

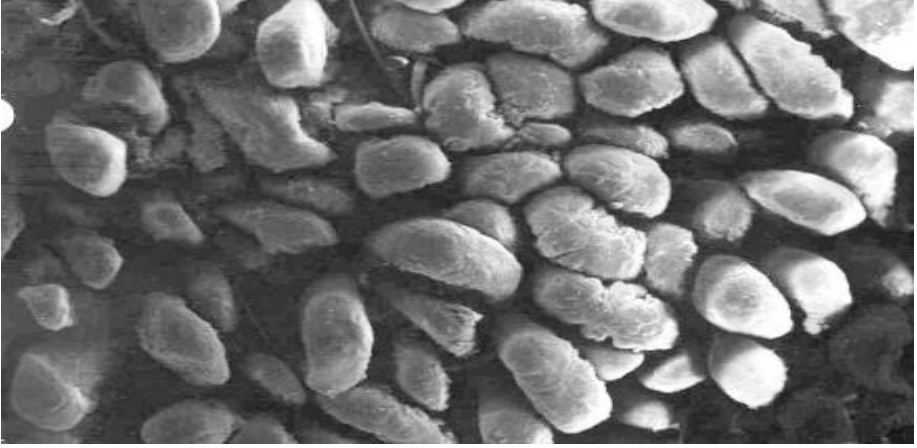
## Kıl



Şekil 8: Sığırların normal koruyucu kılı ile dokunsal kılı arasındaki farkı gösteren taramalı elektron mikrografları (a-b) (Yıldız vd., 2004:304-308).

Yıldız ve arkadaşlarının (2004: 304-308) yapmış oldukları çalışmada a) Dokunsal saçın çapı, normal koruyucu saçından belirgin şekilde daha büyüktür. Sığırdokunsal kıllarındaki kütikül deseni dalgalar olarak görünür ve bireysel kütikül pulları kolayca ayırt edilemez. (b) Düzenli koruyucu kılların uzunlamasına eksenindeki ardışık kütikül pulları arasındaki mesafe, dokunsal kıllarinkiyle karşılaştırıldığında daha uzundur.

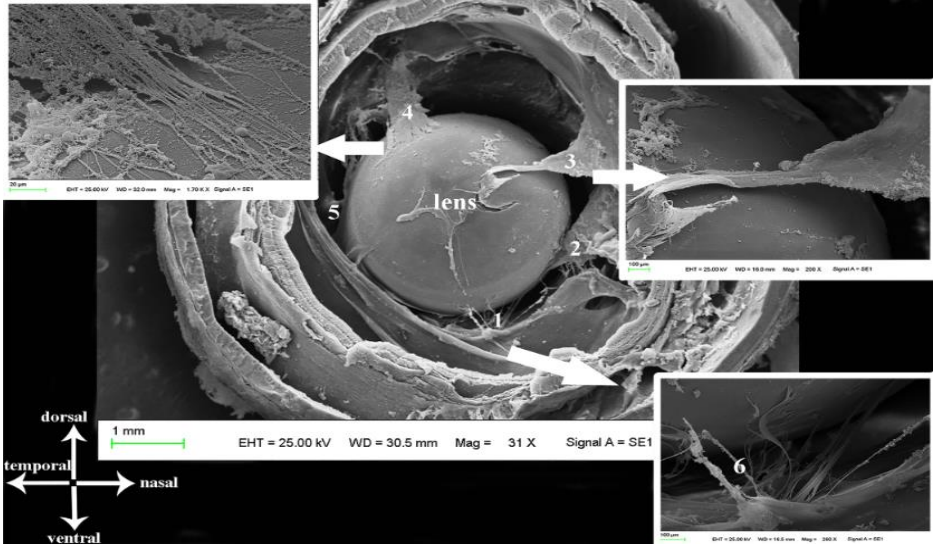
### ***İşkembe-Rumen***



Şekil 9: Papilla yoğunluğunu ölçmek için kullanılan taramalı elektron mikroskobu görüntüsü örneği. (Hill vd., 2005:324-326)

Hill ve arkadaşları (2005:324-326)' birim başına düşen papilla yoğunluğunun hesaplanmasında Taramalı Elektron Mikroskoptan yararlanılmıştır.

### ***Göz- Bulbus Oculi***

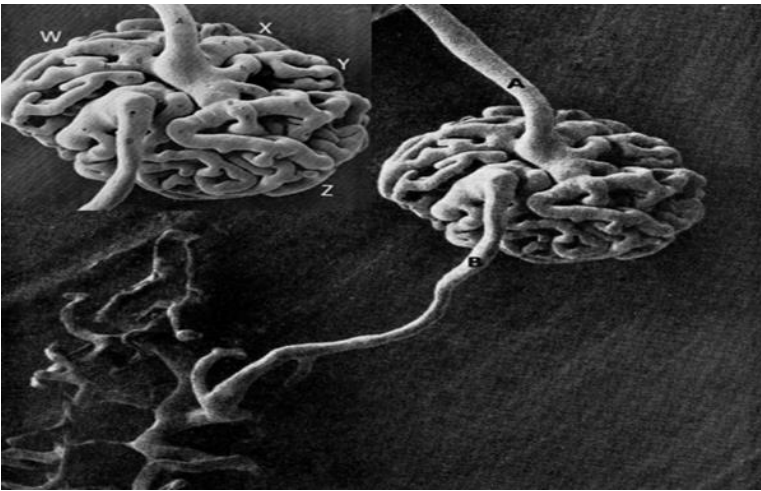


Şekil 10: Kalkan Balığındaki lens süspansiyonunun taramalı elektron mikrografı (Onuk vd., 2021:1163-1171).

Onuk ve arkadaşlarının (2021:1163-1171) çalışmasında ise Kalkan balığının lens süspansiyonu ve bağlantıları ile ilgili çeşitli detaylarda SEM görüntüleri ile inceleme fırsatı bulmuşlardır.

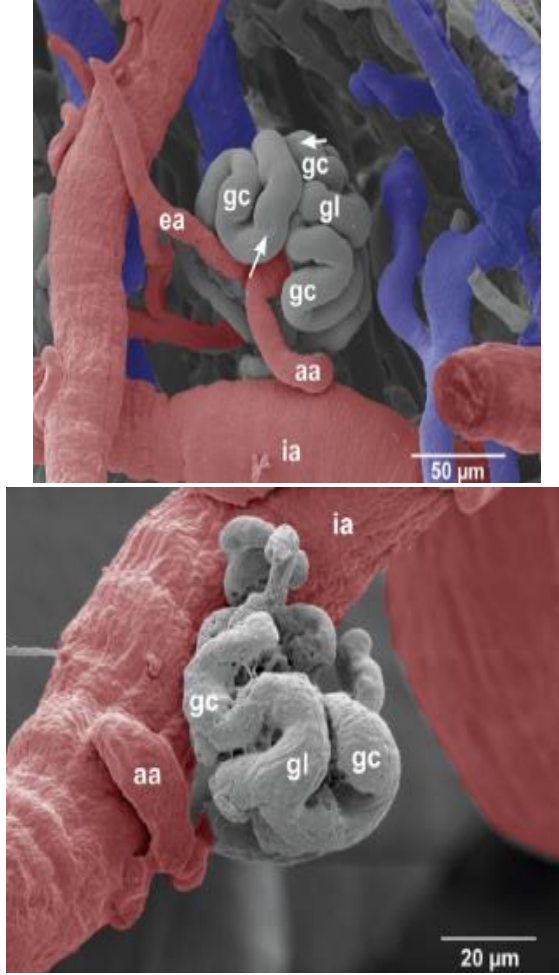
Organ/Dokular'ın vasküler yapılarının incelenmesi direkt olarak mümkün olmadığı için önce Corrosion Cast uygulaması ile damar lümenleri doldurulmuş ve daha sonra SEM ile görüntü alma fırsatı bulmuşlardır. Bu konuda yapılan bazı çalışma örnekleri;

### **Glomerulus**



Şekil 11: Rat böbreklerinin mikrovasküler anatomisi (Murakamı, 1972:87-107)

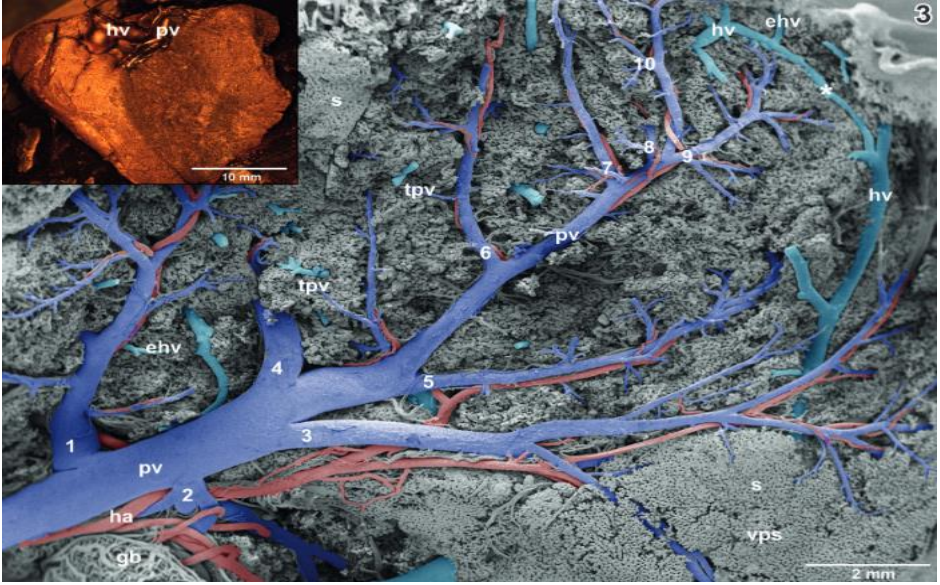
Murakami ve arkadaşları (1972:87-107)' de yapmış oldukları çalışmada Rat böbreğinin glomerular yapısı corrosion cast uygulaması gerçekleştirdikten sonra SEM görüntüleri alınarak incelemeler yapılmıştır.



Şekil 12: Evcil kümes hayvanlarının böbreklerinin mikrovasküler anatomisi.  
(Hadžiomerović vd., 2021:678-682)

Hadžiomerović ve ark, (2021:678-682) tarafından yapılan çalışmada evcil kümes hayvanlarının böbreklerinin glomerulus'larına vasküler corrosion cast uygulaması yapılmıştır. Çalışmanın devamında alınan Taramalı Elektron Mikroskopik görüntüler daha sonra 3B rekonstrüksiyon uygulanarak modellenmiştir.

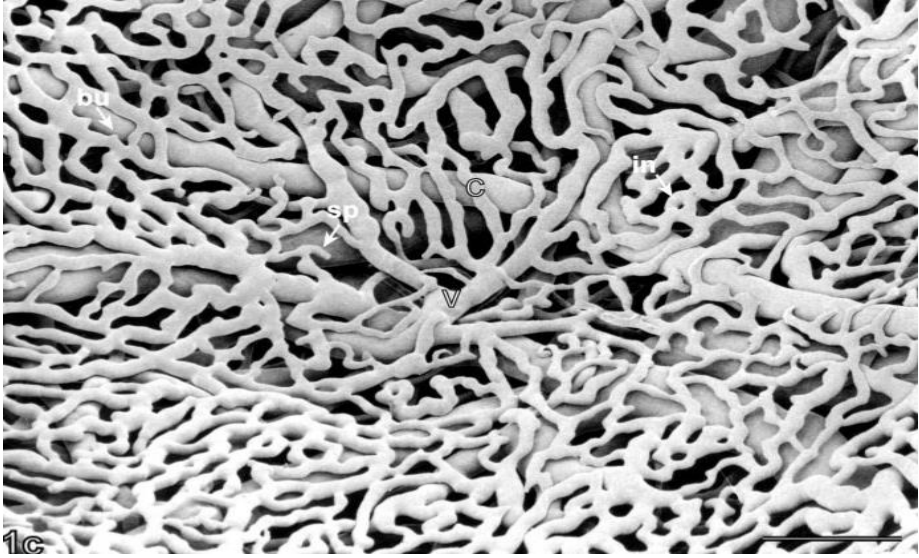
## Hepar



Şekil 13: Yetişkin *Xenopus laevis* (Afrika pençeli kurbağası) 'in karaciğerinin sağ lobu. Corrosion Cast uygulanıp Scanning Electron Microscopy ile hepatikportal venin parankimal içi seyri ve dallanma paternleri izlenmiştir (Lametschwandtner vd., 2021:243-253).

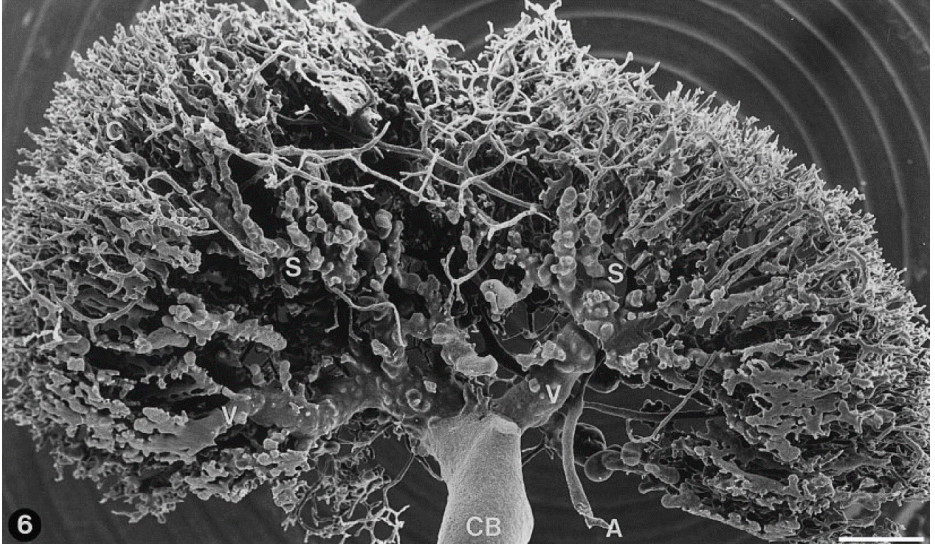
Lametschwandtner ve arkadaşları (2021:243-253)'nın yapmış oldukları çalışmada Corossion cast uygulanan Afrika Pençeli Kurbağasının karaciğer damar lümenleri cast materyali ile doldurulduktan sonra elde edilen döküm sonuçlarının SEM görüntüleri alınarak vasküler dallanma yapısı hakkında detaylı incelemeler gerçekleştirilmiştir.

## Ovarium



Şekil 14: Olgun bir tavşan folikülü kalıbının iç yüzeyinin iç tarafından görünüm. Çok sayıda anjiyojenik şekil (bu, tomurcuklanma; sp, filizlenme; içe, içe katlanma; c, kılcak; v, damar) ile teka iç tabakasının düzenli iç kılcak damar ağına dikkat edin. Bar¼50lm.461 Yumurtalıkta Anjiyogenez Morfolojisi (Macchiarelli vd., 2006:459-468).

Macchiarelli ve arkadaşları (2006:459-468)'nın çalışmasında olgun bir tavşan folikülünün corrosion cast uygulanmış halinin lümeninden SEM görüntüleri alınmıştır. Böylece direkt SEM ile gözlemlenemeyecek olan vasküler yapılarda gerçekleşen çeşitli anjiyojenik yapı hakkında detaylı incelemeler gerçekleştirilmiştir. Kemik Dokunun vasküler yapısının SEM ile incelenmesi ile ilgili yapılmış bazı çalışma örnekleri;



Şekil 15: 24 haftalık insan fetusunun vertebral kemikleşme odağının vasküler yapısı (Skawina ved., 1997: 259-267).

Skawina ve arkadaşları (1997:259-267)'nın yapmış oldukları 24 haftalık insan fetuslarının vertebral kemikleşme merkezlerinin vasküler beslenmesinin corrosion cast uygulaması ve SEM incelemesi yapılarak gözlem yapılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Akçayöz, D., Köken, K., Kunt, G., Müldür, İ.B., ve Saykal, S.G. (2009). Elektron mikroskopun tıpta kullanım alanları.
- Bargu, S. (2002). Diatom Früstül'lerinin Taramalı (Scanning) Elektron Mikroskobu İçin Hazırlanmasında Alternatif Metod. Su Ürünleri Dergisi, 19(1).
- Bozkurt, E.Ü., Gültiken, M.E., Yildiz, D., ve Bolat, D. (2018). Ultrastructure of the tongue and histochemical features of the lingual salivary glands in buzzards. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences, 42(3), 161-167.
- Bozzola, J.J., ve Russell, L.D. (1998). 2th Edition, Electron Microscopy Principles and Techniques for Biologist.
- Breton, P J. (1999). From microns to nanometers: early landmarks in the science of scanning electron microscope imaging. Scanning microscopy, 13(1), 1-6.
- Can, M., Atalgın, Ş.H., Ateş, S., ve Takçı, L. (2016). Scanning electron microscopic study on the structure of the lingual papillae of the Karacabey Merino sheep. 32(3), 130-135.

- Chamorro, C.A., De Paz, P., Sandoval, J., ve Fernandez, J.G. (1986). Comparative scanning electron-microscopic study of the lingual papillae in two species of domestic mammals (*Equus caballus* and *Bos taurus*). *Cells Tissues Organs*, 125(2), 83-87.
- Erdin, N. (1987). Tarama elektron mikroskobunun temel prensipleri ve numune hazırlığı. *Journal of the Faculty of Forestry Istanbul University*, 102-124.
- Glauert, A.M (1975). Fixation, dehydration and embedding of biological specimens (No. 04; QH327, G5.).
- Gültiken, M.E., Yıldız, D., Onuk, B., ve Karayığit, M.Ö. (2012). The morphology of the pecten oculi in the common buzzard (*Buteo buteo*). *Veterinary ophthalmology*, 15, 72-76.
- Hadžiomerović, N., Avdić, R., Minnich, B., Erlbacher, K., Mlaćo, N., Tandir, F., ve Bejdıć, P. (2021). 3D morphometric study of domestic fowl glomerulus-A scanning electron microscope study of vascular corrosion casts. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 50(3), 678-682.
- Hayat, M.A. (1974). (Ed.). *Principles and Techniques of Scanning Electron Microscopy: Biological Applications*; Edited by MA Hayat. Van Nostrand Reinhold. sf. 273
- Hill, S.R., Hopkins, B.A., Davidson, S., Bolt, S.M., Diaz, D.E., Brownie, C., ve Whitlow, L.W. (2005). Technique for dissection and analysis of the rumen in young calves. *Journal of dairy science*, 88(1), 324-326.
- İşçi, C. (2008). Cisimleri nasıl ve ne kadar ayrıntılı görebiliriz? Resim ve görmede çözünürlük. *Journal of Yasar University*, 3(11), 467-477.
- Junquera, L.C., ve Carneiro, J. (2006). *Temel Histoloji*. 2. Basım. Nobel Yayınevi, Ankara.
- Kapakin, K.A.T. (2007). *Transmission Elektron Mikroskobu*. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 18(1), 105-110.
- Lametschwandtner, A., Spornitz, U., ve Minnich, B. (2022). Microvascular anatomy of the non-lobulated liver of adult *Xenopus laevis*: A scanning electron microscopic study of vascular casts. *The Anatomical Record*, 305(2), 243-253.
- Macchiarelli, G., Jiang, J.Y., Nottola, S.A., ve Sato, E. (2006). Morphological patterns of angiogenesis in ovarian follicle capillary networks. A scanning electron microscopy study of corrosion cast. *Microscopy research and technique*, 69(6), 459-468.
- Murakami, T. (1972). Vascular arrangement of the rat renal glomerulus. A scanning electron microscope study of corrosion casts. *Archivum histologicum japonicum*, 34(1), 87-107.
- Onuk, B., Pehlivan, O.Y., ve Yardimci, B. (2021). The fine structure of the turbot eye (*Scophthalmus maximus*): A macro-anatomical, light and scanning electron microscopical study. *Microscopy Research and Technique*, 84(6), 1163-1171.

- Palade, G.E. (1952). A study of fixation for electron microscopy. The Journal of experimental medicine, 95(3), 285-298.
- Savaşkan, T. (1986). Elektron Mikroskoplarının Endüstriyel Problemlere Uygulanması, Karadeniz Üniversitesi, 108.
- Selviler-Sizer, S., Kabak, Y.B., ve Kabak, M. (2021). Telocytes in the hearts of Saanen goats. Microscopy Research and Technique, 84(3), 548-554.
- Skawina, A., Litwin, J.A., Gorczyca, J., ve Miodoński, A.J. (1997). The architecture of internal blood vessels in human fetal vertebral bodies. The Journal of Anatomy, 191(2), 259-267
- Von Ardenne M. (1985). On the history of scanning electron microscopy, of the electron microprobe, and of early contributions to transmission electron microscopy. The Beginnings of Electron Microscopy, 1-21.
- Yildiz, D., Gultiken, M.E., ve Karahan, S. (2004). The scanning electron and light microscopic structure of bovine tactile hair. Anatomia, histologia, embryologia, 33(5), 304-308.



# **Veteriner Anatomiye Kullanılan Kadavra Tespit Yöntemleri**

**Mustafa KORKMAZ<sup>1</sup>**

**Soner BEKMEZCİ<sup>2</sup>**

**Mehmet CAN<sup>3\*</sup>**

- 1- Arş. Gör.; Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Hekimliği Bölümü (Anatomi Ab.D.)  
[mustafa.korkmaz@balikesir.edu.tr](mailto:mustafa.korkmaz@balikesir.edu.tr) ORCID No: 0000-0002-4493-0643
- 2- Veteriner Hekim [sonerbkmzc@hotmail.com](mailto:sonerbkmzc@hotmail.com) ORCID No: 0000-0002-6277-7769
- 3- Prof. Dr.; Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Hekimliği Bölümü (Anatomi Ab.D.)  
[mehmetcan@balikesir.edu.tr](mailto:mehmetcan@balikesir.edu.tr) ORCID No: 0000-0001-9409-026X

## GİRİŞ

Veteriner fakültesi, tıp fakültesi, hemşirelik gibi sağlık bilimleri alanında eğitim veren fakültelerdeki öğrencilerin vücudun, doku ve organların normal yapılarını gözlemlemeleri için anatomik modeller, güncel 3B anatomi atlasına yönelik bilgisayar programları, anatomi atlasları, el çizimi anlatımlı kitaplar gibi araçlar ve gereçler kullanılmaktadır. Bunların yanında klinik ve anatomi eğitimlerinde yoğun olarak kadavralar da kullanılır. Kadavra; ölü veya etik kurul onayı ile ötanazi edilen hayvan bedenidir. Kadavra kullanımı anatomi ve klinik derslerinin temelini oluşturmakla birlikte; öğrencilerin canlı hayvan üzerinde yapacakları hekimlik uygulamalarına tecrübe kazanması ve hayvana ait anatomik yapıları doğal haliyle incelemesi nedeniyle önemlidir. Bu yüzden ki onlarca teknolojik materyalden hiç birisi kadvranın yerini alabilmiş değildir (Ajayi vd., 2011:78-81; Menaka vd., 2015:20-23).

Ders materyali olarak kullanılacak kadvranın hücre içi enzimlerin aktivasyonuna bağlı olarak çabuk bozulması, kadavra hazırlanmasında kullanılan kimyasalların laboratuvar şartları ile eğitimi olumsuz etkileyecek yönde değıştirmesi, çevresel koşullar, saklanma koşulları ve ölü beden üzerindeki bakteri, mantar gibi enfektif ajanlar nedeniyle bozulmaların meydana gelmesi kadavra kullanımının olumsuzlukları arasında sıralanabilir (Ruhsar ve Demiraslan, 2018:105-108). Kadavralarda meydana gelen bu olumsuzlukları minimum seviyeye indirmek için geleneksel yöntemlerin yanında yeni kadavra tespit ve koruma yöntemleri geliştirilmiştir. Kadavra tespit ve koruma yöntemleri kadvranın uzun süre saklanması ve doğal yapısının korunmasında etkin rol oynar. (Turan vd., 2017:11-17). Bu çalışmada en çok kullanılan kadavra tespit ve koruma yöntemleri ile güncel literatürler ışığında geliştirilen teknikler hakkında bilgiler sunulacaktır.

## KADAVRA TESPİTİ TARİHİNE BAKIŞ

Pek çok kültürde canlılığı yitirmiş bedenlerin farklı amaçlar doğrultusunda korunması ve saklanması tarihi M.Ö 6000'lere dayanan bir olaydır. Ölü bedenlerin uzun yıllar doğal yapısının korunduğı mumyalama ile ilgili olarak en eski dokümanlar M.Ö 3000'li yıllara antik Mısır dönemine dayanmaktadır. Bu dönemlerde dini ritüeller esas alınarak ölen insanların vücudu pamuğa sarıldıktan sonra çöl kumuna gömölüp; sıcaklığın etkisi ve tuzlu çöl kumu ile korunmuştur. Daha sonraları ise ölü bedenler lahit mezarlar içine gömölerek korunurken, ilerleyen dönemlerde sodyum bikarbonat, bitkisel yağlar, bal mumu ve bal gibi maddeler uygulanarak mumyalama işlemini yapmışlardır (Brenner, 2014:316-344).

Leonardo Da Vinci 15-16. yy'lerde yaşamış Avrupalı önemli anatomistlerdendir. Kadavralara diseksiyon ve inceleme öncesi enjeksiyon yapan ilk kişi olarak bilinmektedir. Willam Harvey (1578-1657) ve

Danimarkalı Frederick Ruysch (1665-1717) kadavra tespitinde arterial enjeksiyonu kullanmış; alkol, bal mumu ve bazı kaynaklara göre arseniği bu yöntemle kadvraya uygulamışlardır. Thomas Holmes arteriel enjeksiyonla arsenik, civa, terebentin ve alkolün çeşitli formülasyonlarını savaş sırasında ölen askerlerin bedenlerinin tespitinde kullanmıştır ve modern mumyalamanın atası olarak bilinir. Kimyacı August Wilhelm von Hofmann tarafından 1868 yılında keşfedilen formaldehit modern kadavra koruma teknikleri için bir başlangıç olmuştur (Ezugworie vd., 2009:1540-2584). Bu başlangıçtan itibaren formaldehitin farklı kimyasal veya organik ajanlar ile karışımı sonucu elde edilen farklı tipteki solüsyonlar kadavra tespiti ve korunmasında kullanılmıştır.

## **KADAVRA TESPİT YÖNTEMLERİ**

Tespit, hücre içi ve hücre dışı doku bölmeleri ile çeşitli hücreler arasındaki ilişkilerin belli bir andaki durumunun sabitlenmesidir. Bunun ilk basamağı ise bedenın canlı halindeki makro-anatomisinin tespit yöntemlerinde kullanılan çeşitli fiksatifler ile sabitlenmesidir. Tespit işlemi; anatomik yapılarda hücresel enzimlerin neden olduğu otoliz, bakteri ya da mantarlarca oluşturan dekompozisyon ve putrifikasyondan korur, infeksiyöz ajanları öldürüp, dokuyu sertleştirerek doku komponentlerini sabit hale getirir (Pabuçcuoğlu, 2019). Tespit işlemleri doğal ve yapay tespit yöntemleri olarak iki şekilde yapılır (Bhargava vd., 2019:239-242).

Doğal tespit yöntemleri; sıcakla kurutma, soğukla kurutma, dondurma ve çözdürme uygulamalarıdır. Ancak doğal yöntemler ile hazırlanan kadvralarda yapısal bozulma ve çürümelerin yapay yöntemlere göre daha fazla meydana geldiği bildirilmiştir (Bhargava vd., 2019:239-242).

Yapay tespit yöntemleri ise fiksatiflerin ve diğer yardımcı kimyasalların arterial perfüzyonu, kas içi, deri altı, göğüs ve karın boşluklarına enjeksiyon uygulamaları ile yapıldığı yöntemlerdir. Yüzyıllardır bilim insanları tarafından eğitim ve demonstrasyon amaçlı iyi kadvranın elde edilmesi için farklı yapay tespit yöntemleri geliştirmiştir (Silva vd., 2007:220-224). Günümüzde kullanılan başlıca yapay tespit yöntemleri şunlardır.

### ***Formaldehit Kullanılan Tespit Yöntemleri***

Formaldehit %10-20 oranlarında hayvanın canlı ağırlığının %10'u kadar kadvraların tespitinde ve %5 oranında da kadvradan elde edilen doku ve organların korunması için saklama solüsyonu olarak kullanılmaktadır. Formaldehit kullanılarak tespit edilen ve korunan doku ve organlarda istenilen düzeyde tespit şekillenmektedir. Formaldehitin yapısında bulunan metilen glikol, doku ve organlardaki proteinler ile çapraz bağlanarak proteinleri sabit hale getirmektedir (Brenner, 2014:316-344). Ayrıca formaldehit hücrelerde dehidrasyona neden olur. Bunun birlikte düşük pH düzeyinde bir kimyasal

olması nedeniyle bakteri ve mantar üremesini engeller. Bu özelliklerinin yanında doku ve organlara penetrasyonun hızlı olması, uygulama sürecinin basit olması, ulaşılabilir ve ekonomik olarak ucuz olması gibi avantajları bulunmaktadır (Hammer vd., 2015:74-85).

Kadavra tespitinde %10-20 oranlarındaki formaldehitin kullanımının yanında farklı teknik ve kimyasal içeriğe sahip kadavra tespit yöntemleri de geliştirilmiştir (Ruhsar ve Demiraslan, 2018:105-108). Geliştirilen başlıca yöntemler ve uygulama yolları şunlardır.

Erskine'nin kadavra tespit yönteminde elde edilen tespit solüsyonu arteria carotis communis'ten perfüzyon seti bağlı basınç ayarlı pompa veya yer çekimi etkisiyle kullanılan tank ile yavaş bir şekilde 6 saatlik sürede uygulanır. Erskine tespit solüsyonu üç ayrı eriyik halinde hazırlanır; 100 gr sodyum arsenat, 2 lt gliserin içerisinde ısıtılarak eritilir ve eriyik 35-40 °C aralığında soğutulmadan önce 175 gr salisilik asit eklenerek ilk eriyik elde edilir. İkinci eriyik 500 gr fenol 1lt etil alkol içerisinde eritilerek elde edilir. Daha sonra 2 lt gliserin-sodyum arsenat-salisilik asit eriyiği 3 lt gliserin, 2,5 lt formaldehit ile karıştırıldıktan sonra 500 gr fenol-1lt etil alkol eriyiği ve klortimol ilave edilerek üçüncü ve son eriyik hazırlanır. Bu yöntemde salisilik asit, klortimol ve sodyum arsenat fungusid etki oluşturur. Salisilik asit otoliz enzimlerini inhibe ederek antioksidan etki de gösterir. Kas ve organlarda gliserin ile sodyum arsenat tuzunun etkisiyle yumuşaklık ve esneklik korunur (Ruhsar ve Demiraslan, 2018:105-108).

Norville'nin yönteminde kullanılan tespit solüsyonu; formaldehit (508.032 gr), boraks (108 gr), sodyum nitrat (108 gr), borik asit (57.99 gr), gliserin (114.307 gr), eosin (14.5 gr) ve sitronel yağın (18.14 gr)'dan oluşmaktadır. Bu bileşime su eklenerek 2275 gr'ye tamamlanır ve arteria carotis communis'ten perfüzyonu yapılır. Bu yöntemde kullanılan borik asit ile boraks proteinlere bağlanarak tespit işleminde rol oynarken aynı zamanda antiseptik olarak da etki eder. Kullanılan sodyum nitrat bakterin gelişimini osmoregulasyon ile durdururken hem de otoliz enzimlerini durdurarak dekompozisyonu ve putrifikasyonu engellemektedir. Kadavrada koku giderici ve antiseptik olarak sitronel (kekik) yağı düşük oranlarda solüsyona eklenmektedir (Brenner, 2014:316-344).

Richins ve ark. (1963:241-243) tarafından geliştirilen tespit solüsyonunu; %0.75 sodyum pentaklorofenol, %4 metanol, %5.4 formaldehit, %1.5 sorbitol, %0.3 tetrapotasyum pirofosfat, %0.1 magnezyum klorid %0.5 sodyum sülfat ve %87.9 oranında su oluşturur. Bu yöntemde kadavralarda aşırı sertlik, eklemlerin esnekliğinin azalması ve gliserinin neden olduğu renk değişimi gibi istenmeyen durumlara karşı magnezyum klorid, sodyum sülfat ile tetrapotasyum pirofosfat gibi tuz bileşiklerini, gliserin yerine de sorbitolü kullanmıştır. Fenol yerine ise kokusu az olan sodyum pentaklorofenol tercih edilmiştir (Richins vd., 1963:241-243).

Janezyk ve diğerleri (2011a:225-227) koyun kadavrası üzerinde uyguladığı tespit yöntemindeki solüsyon; %2 formaldehit, %10 polietilen

glikol, %30 etanol ve %58 oranında sudan oluşmaktadır. Propilen glikol gliserin benzeri higroskopik, antimikrobiyal, yüzey soğutucu özellikleriyle kadavraya esneklik ve yumuşaklık kazandırır. Bu yöntemle elde edilen kadavra taze kadavraninkine benzer yapı, renk, yumuşaklık ve eklemlerde esneklik gibi özellikler gözlemlendiği bildirilmektedir. Ayrıca iç organlarda sertlik ve renk kaybı oluşmamıştır (Janezyk vd., 2011a:225-227).

Thiel'in kadavra tespit yöntemi Walter Thiel tarafından 1992 yılında geliştirilmiştir. Thiel'in bu yönteminde; formaldehitin düşük oranlarının yanında farklı tuz bileşiklerini diğer kimyasallar ile karıştırarak elde ettiği solüsyonlar kullanılmaktadır. Bunlar; arterial ejeksiyon, venöz enjeksiyon, kadavranın daldırılarak korunduğu tank solüsyonu ve kadavra yüzeyine uygulanan nemlendirici solüsyonlardan oluşur (Tablo 1) (Eisma vd., 2013:564-571).

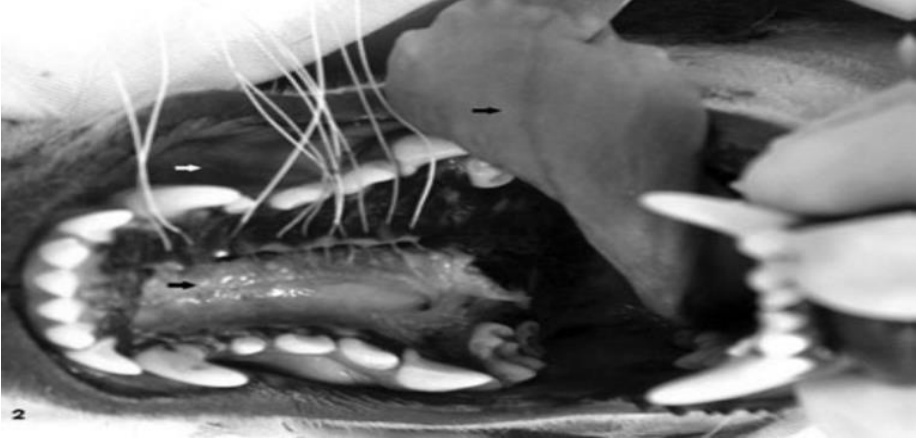
Tablo 1: Thiel'in kadavra tespit solüsyonları ve bileşenleri (Eisma vd., 2013:564-571).

Solüsyon bileşeni	Arterial perzüyon	Venöz perfüzyon	Koruyucu tank solüsyonu	Nemlendirici solüsyon
Sıcak su	6,8 lt	1,45 lt	1250 lt	2 lt
Borik asit	250 gr	80 gr	45 kg	600 gr
Amonyum nitrat	1680 gr	520 gr	150 kg	-
Potasyum nitrat	420 gr	130 gr	75 kg	-
Sodyum sülfat	700 gr	190 gr	105 kg	1 kg
Propilen glikol	2,5 lt	780 ml	150 lt	1 lt
Klorkresol	500 ml	190 ml	30 lt	200 ml
Formaldehit	2,1 lt	1,5 lt	125 lt	-
Morfolin	150 ml	110 ml	-	-
Alkol	1 lt	1,1 lt	-	-

Bu yöntemle hazırlanan solüsyonlar hem arterial perfüzyon hem de venöz perfüzyon olarak uygulanır. Tespit edilen kadavra en az 2 ay süreyle tank solüsyonunda bekletildikten sonra ağzı bağlı plastik torbalar veya nemlendirici solüsyon içerisinde oda sıcaklığında korunur (Eisma vd., 2013:564-571).

Thiel yöntemiyle tespit edilen kadavralarda doğal yapı, renk, yumuşaklık ve esnekliğin korunduğu, kas ve tendoların diseksiyonda kolay bir şekilde ayrılabilirdiği bildirilmektedir. Ancak iç organlarda aşırı derece yumuşama meydana geldiği ve kolay deforme olduğu, damar ve sinirlerin de inceleme esnasında kopma eğilimlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu yöntemin uygulanabilirliği için donanımlı alet, ekipman, laboratuvar gerektirmesi, ekonomik olarak maliyetli olması ve tespit sürecinin karmaşık olması yöntemin uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır (Benkhadra vd., 2011:359-363; Villacorta vd., 2019:12).

Larssen yönteminde tespit solüsyonu; 100 ml %10'luk formalin, 180 gr sodyum klorid, 200 gr sodyum bikarbonat, 200 gr klorhidrat, 200 gr sodyum sülfat, 400 ml gliserin ve 2000 ml distile sudan oluşmaktadır. Bu karışımın 1 birimi 3 birim distile su ile karıştırılarak kullanılır. Bu yöntemde öncelikli olarak arteria carotis communis'ten kadavranın canlı ağırlığının %5'i kadar Larssen solüsyonu verilerek dolaşım sistemi tespit işlemi öncesi temizlenir. Solüsyon vena jugularis'ten berrak olarak geri gelene kadar verilmeye devam edilir. Daha sonra vena jugularis bağlanır. Tespit işlemi için ise kadavranın canlı ağırlığının %10'u kadar solüsyon arteria carotis communis'ten dakikada 10-15 ml gidecek şekilde basınç ayarlı pompa ile verilir. Solüsyonun perfüzyonu tamamlandıktan sonra arter de bağlanır. İşlem sonunda kadavra çengellere asılarak ortalama -18°C'de korunur (Silva vd., 2004:606-608; Zanuto vd., 2019:1-11). Bu yöntem ile tespit edilen kadavralarda putrifikasyon, koku, deride dökülmeler, bozulmalar ve kaslarda renk değişikliği olmadığı bildirilmiştir (Resim 1) (Silva vd., 2007:220-224). Tespit edilen kadvrada esneklik, yumuşaklık, sertlik ve renk taze kadvranınki ile benzerlik göstermektedir (Resim 2) (Zanuto vd., 2019:1-11).



Resim 1: Larssen yöntemiyle tespit edilen köpeğe ait ağız boşluğu, hafif renk açıklığı bulunan damak, yanak ve dil mukozası (oklar) (Silva vd., 2007:220-224).



Resim 2: Larssen yöntemiyle tespit edilmiş köpek kadavrası, deri ve kasık bölgesinin rengi taze kadavranınki ile benzer özellikte (Zanuto vd., 2019:1-11).

### ***Etanol-Gliserin İçeren Tespit Yöntemleri***

Etanol-gliserin içeren tespit solüsyonu kullanılan bir yöntemde solüsyonun içeriğini %95 oranında etanol ve %5 oranında gliserin oluşturur. Solüsyonun arterial perfüzyonu 0.7 lt/kg olarak yapılmaktadır. Vücutta yağ oranın fazla olması durumunda solüsyonun gliserin oranı %2-3 aralığında veya az olmasında ise gliserinin solüsyon oranı %10 oranında kullanılır. Kadavra tespiti bu yöntemle yapıldıktan sonra güçlü bir fungusid olan timol, tespit edilen kadavrayı korumak için kullanılır. Bu amaçla 300 gr timol 1 lt etanol içerisinde çözdürüldükten sonra 10 lt su eklenir. Elde edilen karışım kadavra yüzeyine nemlendirici olarak uygulandıktan sonra kadavra polietilen folyoya sarılarak 3-5 °C 'de muhafaza edilir (Hammer vd., 2012:225-233; Hammer vd., 2015:74-85).

Etanol-gliserin içeren farklı bir tespit yönteminde ise güçlü bir antiseptik özelliği bulunan benzalkonyum klorid kullanılmıştır. Bu yöntemde tespit solüsyonunu %85'ini etanol, %10'unu gliserin ve %5'ini benzalkonyum klorid oluşturur. Tespit yönteminin uygulanması hayvanın canlı ağırlığına göre farklılık gösterir. Küçük cüsseli hayvanlarda uygulanan yöntemde tespit solüsyonu arteria carotis communis'ten perfüzyon pompası ile hayvan vücudunda turgor (sertlik) oluşana kadar verilir. Sertleşme başladıktan sonra perfüzyon bitirilir ve arteria carotis communis bağlanır. Son olarak da kadavra plastik torbaya konularak oda sıcaklığında 15 gün kadar bekletilir. Büyük

cüsseli hayvanlarda ise kas içi, deri altı, göğüs ve karın boşluklarına sistematik bir şekilde tespit solüsyonunun enjeksiyonu ile yapılır. Enjeksiyondan sonra göğüs ve karın boşlukları açılarak %95 etanol içeren kapalı kabın içerisine konulup 15 gün kadar bekletilir. İki kullanım tekniğinde de kadavralar plastik torba içerisinde veya tespit solüsyonu bulunan tank içerisinde oda sıcaklığında korunur. Bu yöntemde kadavraların anatomik yapı, renk ve yumuşaklığının taze kadavra ile benzer olduğu, ayrıca doku ile organlarda istenilen esneklik ve yumuşaklığın elde edildiği bildirilmiştir (Resim 3) (Tamayo-Arango ve Garzón-Alzate, 2018:136-141).



Resim 3: Etanal-gliserin-benzalkonyum içeren solüsyonla tespit edilen köpek böbreği (Tamayo-Arango ve Garzón-Alzate, 2018:136-141).

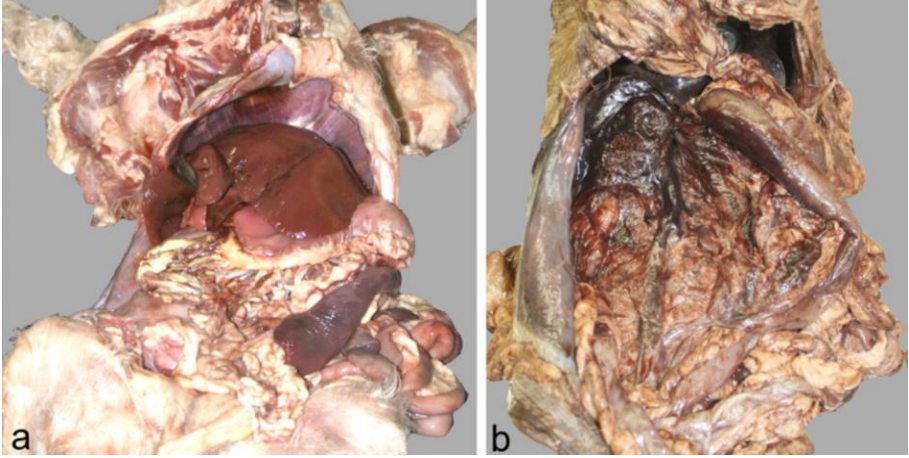
### ***Tuz Bileşikleri Kullanılan Tespit Yöntemleri***

Tuzlar doku ve organlarda pH dengesini değiştirerek bakteri ve mantar üremesini engeller ve diğer kimyasalların dokulara penetrasyon hızını artırır. Hücrelerde dehidrasyon oluşturarak proteinleri denatüre ederler. Ancak tuzların bu özelliklerinin ortaya çıkması kullanıldıkları oranlara göre değişmektedir (Macdonald ve MacGregor, 1997:363-365; Hayashi vd., 2014:1-10; Brenner, 2014:316-344). Tuz bileşikleri %20'ye kadar olan oranlarda kullanıldıklarında kadavra tespitinde ve korumasında etkili olmadıkları ancak %30 ve üzeri kullanılan doymuş çözeltilerinin etkili olduğu bildirilmektedir (Pereira vd., 2019:3099-3106).

Janzky ve diğerleri (2011b:71-75) %26'sı sodyum nitrat, %30'u etanol, %20'si polietilen glikol, % 0.1'i kekik yağı ve %23.9'u sudan oluşan

solüsyonu geliştirmiştir. Bu solüsyon hem tespit hem de koruma amacıyla kullanılmıştır. Bu yöntemde arterial perfüzyonla ile hayvanın canlı ağırlığının %30'u kadar tespit solüsyonu verilir. Perfüzyon işlemi bittikten sonra kadavra solüsyon emdirilmiş kumaşa sarılarak 4-6 °C'de 3-7 gün kadar bekletilir. Bekletildikten sonra kadavranın karın boşluğu linea alba boyunca symphysis pelvis'ten cartilago xiphoide'ye kadar açılır ve solüsyon bulunan tanka içerisine konularak 4-6 °C'de muhafaza edilir (Janczyk vd., 2011b:71-75).

Bu yöntem ile tespit edilen diğer kadavra karın boşluğu açılmadan solüsyon bulunan tankta muhafaza edildiğinde; koruma sağlanamadığı, i organlarda siyahlaşma ve yumuşa olduğu bildirilmiştir (Resim 3b). Tuz bileşikleri ile tespit edildikten sonra karın boşluğu açılarak solüsyon bulunan tankta korunan kadavrada ise 12 aylık diseksiyon uygulamaları süresince kas dokusun yoğun kırmızı renkte olduğu, doğal anatomik yapının korunduğu, doku ile organların esnek ve yumuşak olduğu bildirilmiştir (Resim 3a) (Janczyk vd., 2011b:71-75).



Resim 3: Tuz bileşikleriyle tespiti yapılan köpek kadavrası (a) tespit işlemi yapıldıktan sonra karın boşluğu açılarak yine tuzlu suda saklanan köpek kadavrası, (b) karın boşluğuna herhangi bir işlem uygulanmadan tuzlu suda saklanan köpek kadavrası (Janczyk vd., 2011b:71-75).

Godarzi ve diğerleri (2017:25-30) inko klorür bileşiği içeren tespit solüsyonunu kullanmıştır. Bu yöntemde 400 gr toz çinko klorür 1 litre suda eritilir, sonra elde edilen karışımın her 10 litresine 1 litre gliserin ve 200 gr timol eklenerek tespit solüsyonu elde edilir. Kadavra canlı ağırlığının %10'u kadar arterial yolla perfüzyonu yapılır. Perfüzyon tamamlandıktan sonra kadavra gliserin emdirilmiş kumaşlara sarılarak 4°C'de korunur. Bu yöntemde kas ve eklemlerin yumuşak ve esnek olduğu, ancak renklerinde çok az açılmalar olduğu bildirilmiştir (Resim 4) Ayrıca damar ve sinirlerin doğal bir

görünüşte olduğu ve çevre dokulara yapışmadığı bildirilmiştir (Resim 5) (Goodarzi vd., 2017:25-30).



Resim 4: ZnCl2 ile tespit edilen keçide arka bacak kasları (Goodarzi vd., 2017:25-30).



Resim 5: ZnCl2 ile tespit edilen keçide diseke edilen diseke edilen ön bacağına ait sinir ve damarlar (Goodarzi vd., 2017:25-30).

%30'luk NaCl ve %96'luk etanol'un kullanıldığı farklı bir tespit yönteminde ise ilk olarak hayvanın canlı ağırlığının %10'u miktarında %96'luk etanol arteri carotis communis'ten verilir. Perfüzyon işleminden sonra %30'luk NaCl solüsyonu içerisinde saklanır. Bu yöntemle tespit ve koruması yapılan kadavralarda 120 günlük diseksiyon uygulamaları süresince bozulma, bakteri ve mantar üremesi olmadığı bildirilmiştir (Pereira vd., 2019:3099-3106).

### ***Pronopol Yöntemi***

Pronopol; 2 brom, 2-nitropropan ve 1,3-diol'den oluşan beyaz renkte bir bileşiktir. Bu bileşiğin oda sıcaklığında buharlaşma oranı düşük ve bakterisid özelliği yüksektir (Dissard vd., 2018, Balta vd., 2015:725-734).

Bu yöntemde pronopol ( $\text{CH}_3\text{BrNO}_4$ ) tespit solüsyonu olarak %0,5 - %2,5'i oranında kullanılır. Doku ve organların saklanması ve korunması için saklama solüsyonu olarak kullanılacağında ise %0,1- %0,5 oranında kullanılmaktadır. Ayrıca bu yöntemde %0.1-%0.2 oranında antikoagulant olarak heparin, sodyum sitrat, ETDA, sodyum okzalit veya sodyum borat; %3-%40 oranında higroskopik bir bileşik olarak gliserin, propilen glikol, sorbitol ve ayrıca antibakteriyel ve antifungal etkilerinin yanında hücrelerde dehidrasyon miktarını arttırmak için %2-%45 oranında etanol, metanol gibi alkoller kullanılır. Doku ve organlardaki doğal rengi korumak için de %0,2 oranında amaranth, eozin gibi boyayıcı ajanlardan da faydalanılmaktadır (Dissard vd., 2018).

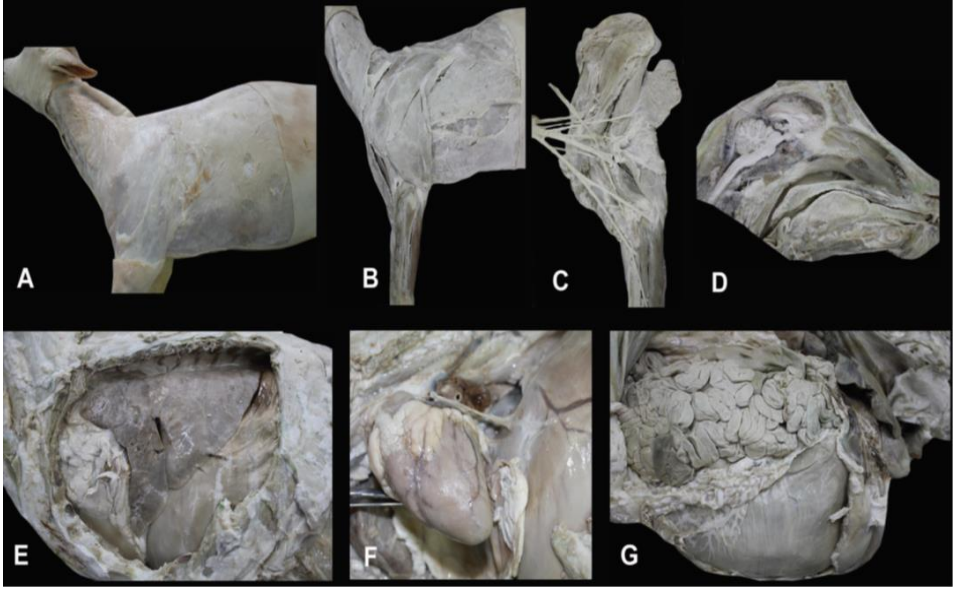
Pronopol kullanılan bu yöntemde ortalama 6 litre kadar solüsyon arterial yolla verildikten sonra pronopol'ün %0,1-%0,5 oranları kullanılarak hazırlanan solüsyonda muhafaza edilir. Koruma solüsyonu 1 lt konsantre solüsyona 5-12 lt arasında su ilavesi yapılarak hazırlanır. Bu tespit yöntemiyle hazırlanan kadavralarda istenilen doku ve organ yumuşaklığı, esnekliği, pembeye yakın doğal renk elde edilmiştir. Kadavrada doku ve organlarda koku, döküntü ve bozulma olmamıştır (Dissard vd., 2018).

### ***Sıvı Sabun Yöntemi***

Bu yöntemde solüsyonun %55'ini sıvı köpük sabun, %35'ini etanol ( $>\%96$ ) ve %10'unu sitrik asit oluşturur. Tespit solüsyonu uygulamadan önce kadavraya ilk olarak arteria carotis communis'ten 300 ml kadar benzalkonyum klorid perfuze edilir. Benzalkonyum klorid'in antiseptik etkinliğini göstermesi için 15 dakika beklenir. Sonra kadavranın canlı ağırlığının %10'u kadar tespit solüsyonu 0,22-0,26 mmHg 'de basınç ayarlı pompa ile yaklaşık 6 saatte arterial yolla verilir. Perfüzyon tamamlandıktan sonra göğüs ve karın boşluklarına 500'er ml sıvı köpük solüsyonu enjekte edilir. Enjeksiyonu takiben kadavra benzalkonyum klorid ile yıkanarak 4

°C’de 24 saat bekletilir. Koruma sıvı köpük solüsyonuyla 4 °C’de sağlanır (Turan vd., 2017:11-17).

Sıvı sabun yöntemi ile tespit edilip korunan kadavralar 1 yıl kadar kullanılabilmiştir. Bu süre içerisinde kadavralarda anatomik yapının ve rengin taze kadavraninkine benzediği (Resim 6), kaslarda sertleşme gözlemlenmediği, doku ve organlarda yapılan analizlerde bakteri ve mantar gelişimi olmadığı bildirilmiştir (Turan vd., 2017:11-17).



Resim 6: Sıvı sabun yöntemiyle hazırlanan keçi kadavrası, (A) deri ve deri kasları, (B) ön bacak kasları, (C) plexus brachialis, arteriea axillaris ve onun kolları, (D) başın sagittal kesit yüzeyi, (E) thorax boşluğu ve organlar, (F) kalp, (G) abdominal boşluk organları. (Turan vd., 2017:11-17).

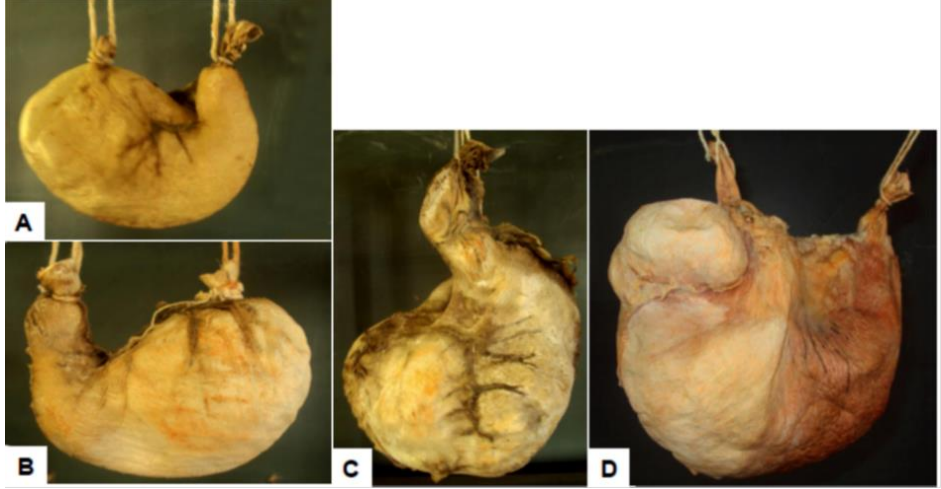
### ***Gliserinleme ve Kriyodehidrasyon Yöntemleri***

Formaldehit ile tespit sonrası formaldehitten arındırılan kadavranın, doku ve organların veya taze anatomik parçaların korunması ve saklanması için gliserinleme ve kriyodehidrasyon teknikleri de kullanılmaktadır. Bu tekniklerde korunan kadavra, doku ve organlar taze kadavraninkine yakın benzerlik gösterir. Ancak kullanılan gliserinin pahalı olması yöntemin büyük kadavralarda kullanımını kısıtlamaktadır (Karam vd., 2016:671-675).

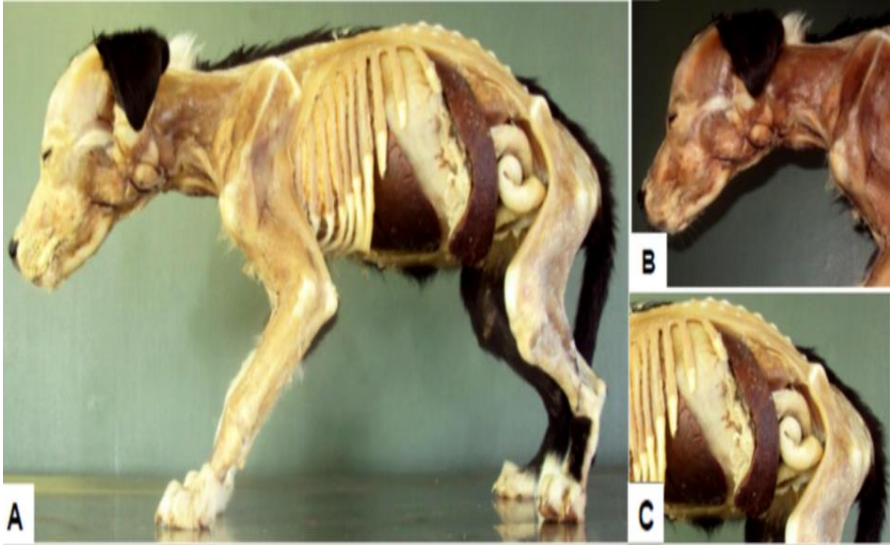
***Kriyodehidrasyon tekniği;*** dondurma-çözdürme işlemiyle hücrelerin genel yapısını bozmadan su kaybı oluşturan yapay yöntem

uygulamalarındandır. Öncelikli olarak formaldehit ile tespit edilmiş veya taze kadavradan elde edilen barsak, mide, uterus gibi boşluklu organlara kompresör ile hava basıldıktan sonra her iki ucundan bağlanıp askıya asılır (Resim 3). Tespiti yapılan kadavralarda kasların diseksiyonu yapılarak göğüs ve karın boşluklarının üzerinde dışarıyla temasını sağlayacak pencereler açılır. Bu işlemlerden sonra kadavra ve organlar -8 °C’de 48 saat bekletildikten sonra oda sıcaklığına alınır ve oda sıcaklığında 24 saat bekletilir. Bu sürelerdeki dondurma-çözdürme işlemi kadavralarda 10 defa tekrarlanırken, organlarda ise 6 ile 8 defa tekrarlanmaktadır. Tekrarlayan dondurma-çözdürme işlemleri ile hücrelerde dehidrasyon sağlanmaktadır (Cury vd., 2013:671-675).

Bu yöntemde aşırı su kaybı oluşmasına bağlı olarak doku ve organlar katı, sert ve hafif bir hale gelmekte, kırılganlıkları artmaktadır. Bu nedenle elde edilen modeller cam kutularda veya üzerleri gliserin ile kaplanarak korunmaktadır. Kriyodehidrasyon tekniği uygulanan bir çalışmada farklı hayvan türlerinin midelerinde; hacimsel küçülme ve yapılarında sertleşme olduğu ancak doğal görümlerinin bozulmadığı bildirilmiştir (Resim 7). Tespit edilen köpek kadavrasında ise aynı yöntem uygulandığında elde edilen kadavranın kas ve diğer yapılarının taze kadavra ile yakın özellikte olduğu bildirilmiştir (Resim 8) (Cury vd., 2013:671-675).



Resim 7: (A) Köpek midesi, (B) köpek midesi, (C) at midesi, (D) domuz midesi (Cury vd., 2013:671-675).

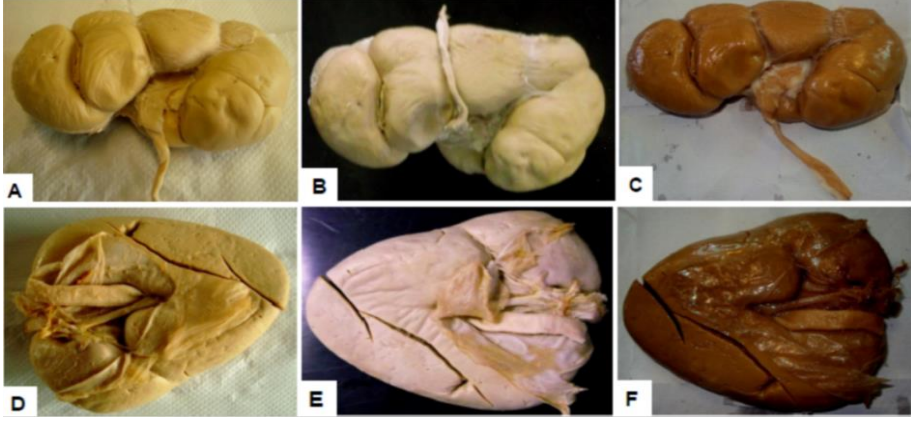


Resim 8: Kriyohidrasyon tekniğiyle hazırlanmış köpek kadavrası, (A) dalak, jejunum, mide ve disekte edilmiş kaslar, (B) kafa bölgesi kasları, timüs ve bezler, (C) disekte edilmiş arka bacak kasları (Cury vd., 2013:671-675).

**Gliserinleme tekniğinde;** gliserinin güçlü higroskopik özelliğinden, alkolün ise dehidrasyon yapıcı, bakterisid ve fungusid özelliğinden yararlanılır. Bu yöntemde formaldehit ile tespit edilen kadavra, doku ve organlar, 48 saat akan suyun altında yıkanarak formaldehitten arındırılır. Yıkama işleminden sonra %10'luk hidrojen peroksit bulunan kapalı tanklara alınır ve 48 saat bekletilir. Daha sonra materyaller su ile yıkanır ve oda sıcaklığında kurutulur. Kurutma işleminden sonra kadavra ve organlar %99'luk alkol bulunan ağzı kapalı tanklara alınıp sonra en az 2,5 ay alkole batırılarak bekletilir. İki buçuk aylık süre boyunca alkol metre ile ölçümler yapılır. Haftalık yapılan ölçümler ile alkolün düşen yüzde oranları alkol eklenerek %99'a tamamlanır. Yapılan ölçümlerde alkol oranı değişmeden %65'te sabit kaldığında materyaller çıkartılır, kurutulur ve %5'lik gliserin bulunan ağzı kapalı tankta 2 ay bekletilir. Gliserinleme işlemi bittikten sonra 8 saat kadar fazla gliserinin süzülmesi beklenir. Süzme işleminden sonra materyaller kapalı cam kutularda muhafaza edilir (Hammer vd., 2012:225-233; Cury vd., 2013:671-675).

Bu yöntemde kullanılan hidrojen peroksit formaldehit kaynaklı renk değişikliklerini doku ve organları beyazlatarak giderir. Alkol ise doku ve organlara su kaybettirerek ve hücrelerdeki yağları uzaklaştırarak, sertlik ve hafiflik kazandırır. Gliserin ise alkol ile hücrelerden uzaklaştırılan yağ ve suyun yerini doldurarak doku ve organlara esneklik ve yumuşaklık sağlar. Gliserinleme yöntemiyle yapılan bir çalışmada doku organların daha hafif,

parlak, doğal renginde, yumuşak ve esnek olduğu bildirilmiştir (Resim 9.) (Cury vd., 2013:671-675).



Resim 9: Gliserinleme tekniğinin böbrek ve kalp üzerindeki uygulanan aşamaları, hidrojen peroksitten çıkartıldıktan sonra; (A) sığır böbreği ve (D) at kalbi, sabit %65 alkol oranı sağlandıktan sonra alkolden çıkarılan; (B) sığır böbreği ve (E) at kalbi, gliserinde 2 ay bekletildikten sonra elde edilen; (C) sığır böbreği ve (F) at kalbi (Cury vd., 2013:671-675).

### ***Plastinasyon***

Plastinasyon yöntemi kadavra ve kadvradan elde edilen doku ve organların korunması amacıyla Dr. Gunther von Hagens tarafından geliştirilmiştir (Hagens, 1979:247-255). Bu yöntemde bükülebilir, sertleşebilir, oda sıcaklığında buharlaşmayan kaynama noktaları yüksek termoset polimerler kullanılır. Kullanılan bileşenlerden bükülebilir özellikte olanlar; jelatin, silikon kauçuk ve lateks iken, sertleşen özellikte olanlar ise; metil metilakrilat, alkid reçine, polyester reçine, epoksi reçine ve poliüretanlar gibi polimerlerdir (Haenssger ve ark., 2014). Termoset polimerler 50- 60 °C'de erimez ve uygun katalizatörü veya çözücüsü ile kullanıldığında polimerleşerek visköz bir hal alır. Visköz bir hal alan bu polimerler belirli sıcaklıklarda kurutulduktan veya sertleştirici ajan uygulandıktan sonra tekrar yumuşamazlar (Hagens, 1979:247-255; Hagens vd., 1987:411-421; Pashaei, 2010:1075-79).

Plastinasyon yöntemi dört aşamadan oluşur. İlk aşama, hayvan ve hayvana ait doku ve organlara formaldehitin %5-20 oranları uygulanarak yapılan tespit aşamasıdır. İlk olarak anatomik parçalardaki deri, fascia ve organ kapsulaları diseke edilerek uzaklaştırılır. Eğer kadvranın plastinasyonu yapılacak ise göğüs, karın boşlukları açılır ve kaslar diseke edilir. Tespit

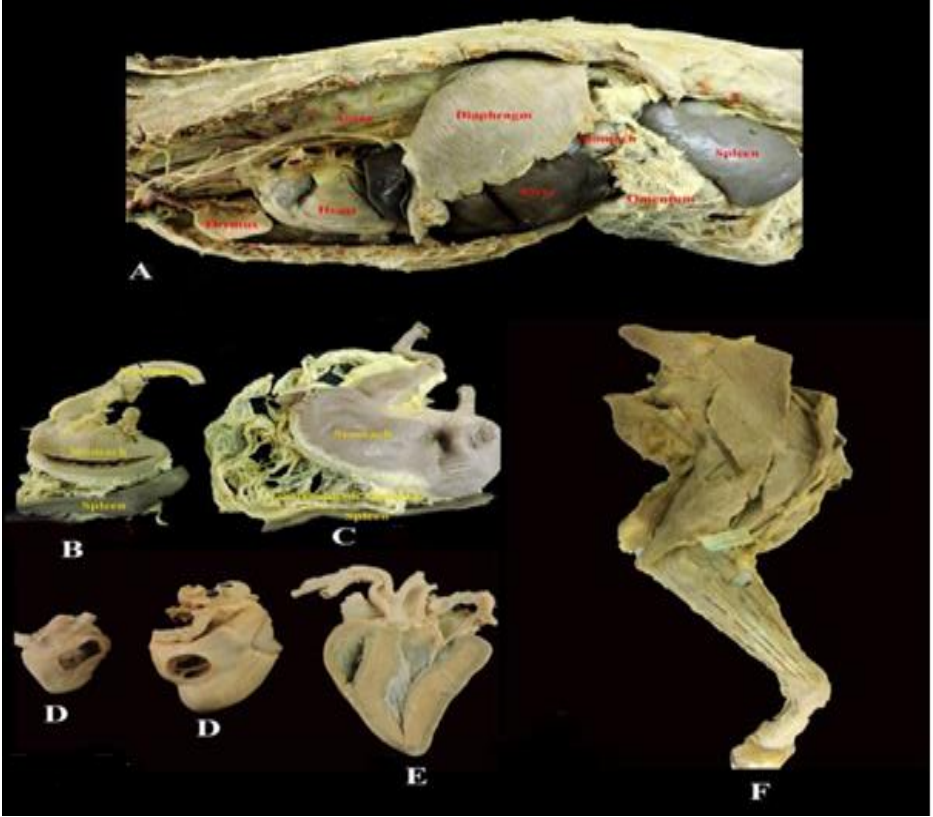
işlemi, doku ve organlar için %5'lik formalin içeren kapaklı kutularda 3 hafta bekletilerek yapılırken, kadavralarda ise %20'ye çıkan oranlarda formaldehit içeren tespit solüsyonunun arteriel yolla verilmesi ile yapılır. Formaldehit ile yapılan tespit işlemi sonucunda, doku ve organlarda sertlik oluşturulurken bunun yanında putrifikasyon ve dekompozisyon da önlemiş olur. İkinci aşama dehidrasyon aşamasıdır. Önce tespit edilen anatomik yapılar 24 saat su içerisinde bekletilerek formaldehitten arındırılır. Yıkamadan sonra etanol, aseton veya metil klorid banyoları içerisinde bekletilir. Bu işlemde %96 'lık etanol kullanıldığı gibi oda sıcaklığında daha kolay buharlaşabilen, kaynama noktası düşük ve güçlü dehidrasyon oluşturma özelliğine sahip %95-100 aseton da kullanılır. Anatomik parçalar %95-100 oranlarında aseton veya etanol içeren banyolara alınarak -25 °C'de dehidrasyon işlemine başlanır. Dehidrasyon işlemi 1-5 hafta kadar sürmektedir. Bu süre boyunca haftada iki defa olmak üzere banyolardaki alkol oranı alkolmetre aracılığı ile ölçülerek eksilen alkolün yerine idamesi yapılır. Ölçüm işlemlerine, alkol oranı %98 - 99 oranlarında sabit kalana kadar devam edilir. Bu oranlara ulaşıldığında dehidrasyon işlemi bitirilir (Hagens vd., 1987:411-421). Üçüncü aşama hücre ve hücreler arasından uzaklaştırılan yağ ve suyun yerine basınç ve vakum altında polimer ürünün emdirilme aşamasıdır. Bu aşamada kullanılan polimer prepolimer bileşen olduğu için uygun katalizatör veya çözücü ile karıştırıldıktan sonra polimerleşir. Kullanılacak polimer miktarı doku ve organın hacmi kadar olmalıdır. Doku ve organlar, polimer karışımı içeren basınç ve vakum pompası bağlı tank içerisine konulduktan sonra emdirilme işlemine başlanır. Bu aşamada vakum ile buharlaşma oranı yüksek olan aseton, doku ve organlardan uzaklaştırılırken, uygulanan basınçla polimer ürün hücre ile hücreler arasına emdirilmiş olur. Polimerize olan ürünün dokulara emdirilme sürecinde; silikon kauçuk polimeri kullanılacak ise -25 °C'de, epoksi reçine, polyester reçine, alkid reçine kullanılacak ise oda sıcaklığında gerçekleştirilir. Basınçla emdirilme işlemine 3 hafta süre ile devam edilir. Dördüncü aşama ise sertleştirme aşamasıdır. Bu işlem anatomik parçaların üzerine polimere özel sertleştirici ajanların gaz şeklinde püskürtülmesi şeklinde yapılır. Ayrıca anatomik parçalar 35-40 °C'de bekletilerek veya ultraviyole ışın uygulamasıyla 3 haftalık sürede de sertleştirilebilir (Hagens, 1979:247-255; Menaka vd., 2015:20-23).

Mohamed ve John (2018:44-52) farklı hayvan türlerinin sindirim, ürogenital ve vücut boşluklarında silikon kauçuk kullanarak plastinasyon yöntemini uygulamışlardır (Resim 10). Anatomik parçalar diseksiyon işlemini takiben %5'lik formaldehit solüsyonu içerisinde 3 hafta bekletilerek tespit edilmiştir. Tespit işlemi tamamlandıktan sonra anatomik parçalar 24-48 saat süre ile su altında yıkanmıştır. Yıkama işleminden sonra fazla suyu süzülen materyaller %90-100 oranlarında aseton içeren kapalı tanklara alınarak -25 °C'de dehidrasyon işlemi gerçekleştirmiştir. Dehidrasyon sürecinde; asetonometre ile tanklardaki aseton oranı 6. ve 7. günlerde ölçülmüştür. Düşen aseton oranı aseton eklenerek yükseltilmiştir. Bu işlem, saf aseton oranına

ulaşana kadar haftalık olarak iki veya daha fazla tekrar edilmiştir. Dehidrasyon işlemi tamamladıktan sonra silikon kauçuk (Biodur S10/S3) karışımı bulanan vakum pompası bağlı tanka alınan materyallere -25 °C’de emdirme işlemi uygulanmıştır. Birinci günde basınç ve vakum uygulanmamıştır. İkinci günde basınç 22 mmHg’ye sabitlenene kadar vakum pompası kapatılmıştır. Polimer karışımın yüzeyinde köpüklenmeler başladığında basınç 22 mmHg’de sabitlenip, vakum pompası çalıştırılmıştır. Köpüklenme kaybolmaya başladığında; üçüncü günde yavaş bir şekilde basınç aynı işlemle 14 mmHg’ye, dördüncü günde 9 mm Hg’ye ve beşinci günde basınç değeri 6 mmHg’ye dışürülmüştür. Günlük dışürülen basınç uygulamalarına, asetonun buharlaşması ve polimer ürüünün dokulara girmeye başlamasıyla oluşan köpüklenmenin polimer yüzeyinde 1 cm yüksekliğinde sabit kalana kadar devam edilmiştir. Bu çalışmada, basınç değeri sabit köpüklenme başlayana kadar en fazla 4 mmHg’ye kadar dışürülmüş ve bu basınçta 3 hafta kadar emdirme işlemine devam edilmiştir. Daha sonra uzun süre (1-2 saat) köpüklenmenin oluşmadığı gözlemlendiğinde, birkaç gün kadar sıfıra yakın basınç uygulanarak emdirme işlemi tamamlanmıştır. Emdirme işlemi toplamda 4 hafta kadar sürmüştür. Bu çalışmada; emdirme işleminden sonra anatomik parçalar kâğıt havlular ile fazla polimerden temizlenmiştir. Daha sonra polimere özel kurutucu ajan olan S6 (CaSO4) kurutma odasına alınan materyaller üzerine 2 hafta süreyle gaz şeklinde uygulanmıştır. İşlem sonunda anatomik parçalar plastik torbalara alınarak oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir (Mohamed ve John, 2018:44-52).

Ottone ve ark. (2014:1430-1435) ratlar üzerinde silikon kauçuğunu kullanarak plastinasyon işlemini uygulamıştır (Resim 11). Dehidrasyon işlemini oda sıcaklığında (20°C) %100 aseton bulunan banyolarda gerçekteşirmiştir. Bu yöntemde oda sıcaklığının anatomik parçalaradaki yağ tabakasının kurummasını sağladığı bildirilmiştir. Dehidrasyon işlemine aseton oranı aynı saflıkta sabit kalana kadar 2 hafta devam edilmiştir. Emdirme işlemi de oda sıcaklığında silikon kauçuk-katalizatör (100:1 oranında) karışımı kullanılarak hem aktif hem de pasif basınç uygulaması altında yapılmıştır. Aktif basınç, vakum pompası kapatılarak karışım yüzeyinde köpüklenme başlayana kadar dışürülmüştür. Köpüklenme başladığı anda basınç sabitlenmiş ve vakum pompası çalıştırılarak 8 saat süreyle emdirme işlemi uygulanmıştır. Pasif basınç uygulamalarında ise vakum pompası kapatılarak aktif basınçta kullanılan basınç kullanılarak emdirme işlemi uygulanmıştır. Bu çalışmada anatomik parçalara birinci gün 760 mmHg altında 24 saat pasif basınç uygulanmıştır. İkinci günde 8 saat süreyle 460 mmHg altında aktif basınç uygulanmıştır. 8 saatlik süre sonunda 460 mmHg altında 16 saat pasif basınç uygulanmıştır. Üçüncü günde ise 160 mmHg 8 saat süreyle aktif basınç uygulandıktan sonra 160 mmHg altında 16 saat pasif basınç uygulanmıştır. Dördüncü günde de 8 saat süreyle 5 mmHg basınç uygulandıktan sonra 760 mmHg’de 24 saat pasif basınç uygulanmıştır. Beşinci günde 12 saat süreyle 760 mmHg pasif basınç uygulanarak, artık köpüklenmenin oluşmadığı anda

emdirme işlemi tamamlanmıştır. Emdirilme işleminden sonra 7 günlük süre boyunca anatomik parçalar üzerindeki fazla polimer ürün kâğıt havlu ile temizlenmiştir. Sonrasında 5 gün süreyle karışıma özel sertleştirici ajan gaz şeklinde uygulanmış ve plastik torbalara alınarak oda sıcaklığında korunmuştur (Ottone vd., 2014:1430-1435).



Resim 10: Plastinasyon işlemi uygulanmış at, köpek ve domuza ait anatomik organlar, (A) köpeğe ait sol göğüs boşluğu, (B) köpeğe ait dalak ve mide, (C) domuza ait dalak ve mide, (D) köpeğe ait kalp, (E) ata ait kalp, (F) köpeğe ait ön bacak (Mohamed ve John, 2018:44-52).

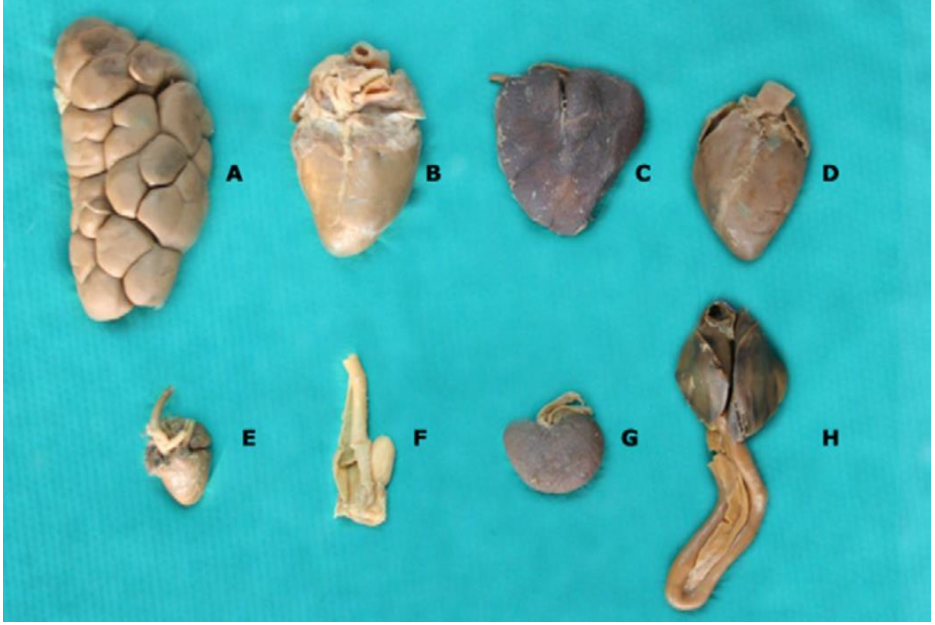


Resim 11: Plastinasyon işlemi uygulanmış rata ait vücut boşlukları ve organları (Ottone vd., 2014:1430-1435).

Standart plastinasyon yöntemlerinde yapılan işlemlerin fazla ekipman gerektirdiği, kullanılan materyallerin maliyetinin yüksek olduğu ve uygulanan yöntemin karmaşık olduğu bildirilmektedir. Bu nedenlerle farklı materyaller ile hazırlanan plastinasyon yöntemleri de geliştirilmiştir (Hagens vd., 1987:411-421).

Arı ve Çınaroğlu (2011:16-19) alkid reçine ile uygulanan plastinasyon yönteminde prepolimer ürün olarak vernik ve tineri kullanmışlardır. Bu yöntemde önceden %10 formalin ile tespit edilen doku ve organlar %50, %60, %70, %80, %90 ve %100 oranlarındaki etil alkol banyolarında 2 gün süreyle bekletilir. Alkol serisinden geçirilen organlar daha sonra %50-%100 aseton serisinde de 2 gün süreyle dehidrasyona tabi tutulur. Dehidrasyon işleminden sonra organlar vakum pompası bağlı desikatördeki gliserin içerisine gömülür. Bu işlemde hızlı buharlaşabilen aseton vakumla uzaklaştırılırken, desikatör aracılığı ile de gliserin asetondan boşalan hücresel boşluklara geçmektedir. Organlardaki fazla gliserin 2 gün süreyle oda sıcaklığında bekletme işlemi ile süzülür. Daha sonra organların üzeri 1 birim vernik 4 birim tiner karışımı ile kaplanarak desikatöre yerleştirilir ve vakum pompası çalıştırılır. Vernik %40 alkid reçine, %8 butanol, %6 aseton ve diğer kimyasallardan oluşurken, tiner ise %66 tolüen, %4 glikol, %10 aseton ve diğer bileşenlerden oluşmaktadır. Desikatör ve vakum altında vernik-tiner karışımındaki alkid reçine, dokulara emdirildikten sonra doku ve organlar oda sıcaklığında asılarak kurutulur ve

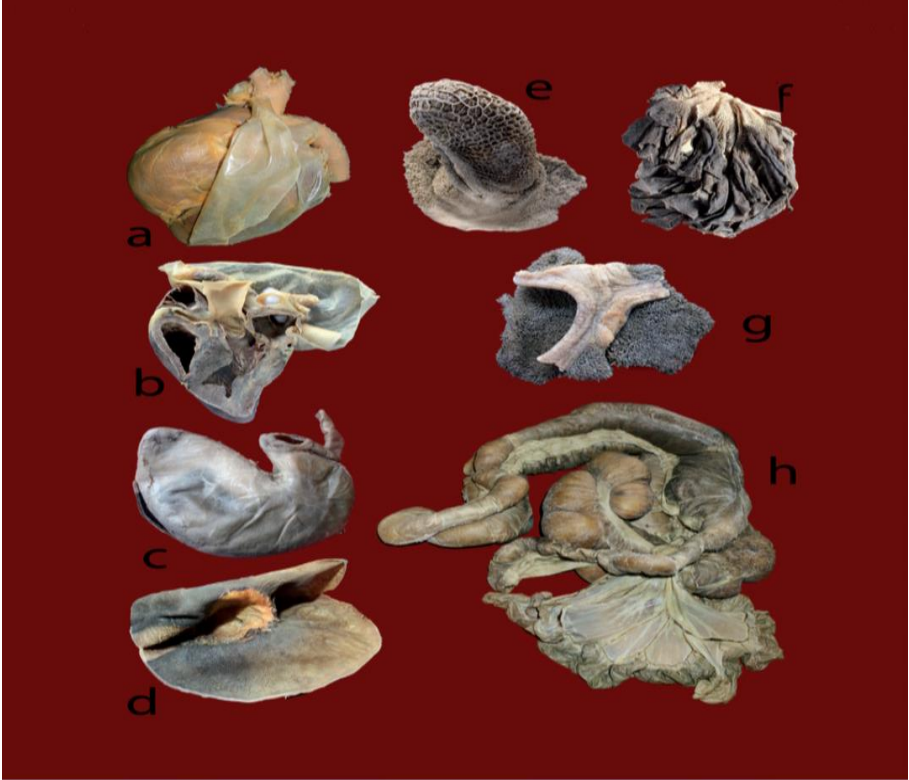
hazır hale gelir (Arı ve Çınaroğlu, 2011:16-19; Çınaroğlu ve Arı, 2015:129-139).



Resim 12: Farklı hayvan türlerine ait alkid reçine ile plastinasyon işlemi uygulanmış organlar, (A) sığır böbreği, (B) sığır kalbi, (C) eşek böbreği, (D) koyun kalbi, (E) hindi kalbi, (F) hindiye ait cloacae ve bursa fabricus, (G) koyun böbreği ve (H) hindiye ait karaciğer, pankreas ve duodenum (Arı ve Çınaroğlu, 2011:16-19).

Elnady plastinasyon yönteminde; %20 oranındaki formalin ile tespit edilen kadavralar veya %5 oranındaki formalinde 3 hafta kadar bekletilerek tespit edilen doku ve organlar, gliserin ve mısır nişastası kullanılarak plastinize edilmektedir (Resim 13). Tespit işleminden sonra kadavra, doku ve organlardaki deri, fascia ve kapsulalar uzaklaştırılır, göğüs ve karın boşlukları açılır. Daha sonra %100 aseton içeren banyolarda aseton oranı %98-99 oranlarında sabit kalıncaya kadar dehidrasyon işlemine devam edilir. Dehidrasyon işlemi takiben doku ve organlar gliserin içerisine gömülerek 1-2 hafta kadar bekletilir, sonra fazla gliserin süzülür. Daha sonra gliserin ile mısır nişastası doyurularak doku ve organların sertleşmesi sağlanır. Bunun için anatomik parçaların yüzeyleri hacimlerinin 2-3 katı kadar mısır nişastasıyla kaplanır. Nişasta ile kaplanan anatomik parçalar bez torbalar içerisine konularak ağızları sıkı bir şekilde bağlanır ve bez torbaların dış yüzü de mısır nişastasıyla kaplanır. Bu işlemde gliserin tarafından mısır nişastası doyurulmakta ve gliserinle doygunluğa ulaşan mısır nişastası anatomik parçalar üzerinde kümelenmeler oluşturmaktadır. Kümelenmeler bu süreçte

takip edilerek azalan mısır nişastasının idamesi yapılır ve yüzeyde bu kümelenmeler oluşmamaya başladığında sertleştirme işlemi tamamlanır. Bu işlem ortalama 1 hafta kadar sürmektedir. İşlem sonunda bez torbalardan çıkarılan anatomik parçalar fazla nişastadan temizlenerek oda sıcaklığında muhafaza edilmektedir (Elnady, 2016:237-242).



Resim 13: Elnady plastinasyon yöntemi ile hazırlanan farklı hayvan türlerine ait organlar, (a) pericardumu ile birlikte at kalbi, (b) at kalbi uzunlamasına kesiti, (c) at midesi, (d) sığır midesinin uzunlamasına kesiti, (e) sığır ağız retikülü, (f) omasum, (g) rumen ve (h) ata ait ince ve kalın barsaklar. (Elnady, 2016:237-242).

## SONUÇ

Formaldehitin ucuz olması, kullanımının fazla donanım gerektirmemesi ve tespit özelliğinin iyi derece olması, bakterisid ve fungusid özelliklerinin güçlü olması gibi nedenlerle %10-20 oranlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak tek başına formaldehit kullanılarak tespit edilen kadavralarda; beyaz lekelenmeler, doku ve organların doğal renklerinde açılmalar, aşırı sertleşmeler, eklemlerde esnekliğin azalması, kaslarda

yapışma ve küf oluşumu gibi olumsuzluklar ile karşılaşmaktadır. Ayrıca formaldehit düşük sıcaklıklarda buharlaşarak laboratuvar ortamını olumsuz etkilemektedir. Bu olumsuzluklar, formaldehitin yanına etanol, gliserin, fenol ve tuz bileşiklerinin eklenerek yapıldığı Erskine, Norville, Thiel ve Larssen gibi kadavra tespit yöntemleri ile giderilmiştir. Ancak kullanılan kimyasalların maliyetli olması, fazla donanım gereksinimi ve uygulama yönteminin karmaşık olması bu yöntemlerin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu yöntemlere alternatif olarak; sıvı sabun yöntemi, tuz bileşiklerinin kullanıldığı yöntemler, alkid reçine ve elnady yöntemiyle yapılan plastinasyon yöntemleri de kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde taze kadvranın özelliklerine yakın özellikler elde edilmektedir. Ayrıca çevre ve insan sağlığı üzerine zararlı etkiler bulunmamaktadır. Ekonomik olarak daha ucuz ve uygulanabilirliği kolaydır. Elde edilen kadvralar ek uygulama gerektirmeden uzun süre doğal yapısında korunmaktadır. Günümüzde hala en uygun çözümü içeren tespit yönteminin geliştirilme çalışmaları sürdürülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Ajayi, I.E., Shawulu, J.C., Ghaji, A., Omeiza, G.K., ve Ode, O.J. (2011). Use of formalin and modified gravity-feed embalming technique in veterinary anatomy dissection and practicals. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*, 3(6), 78-81.
- Arı, H.H., ve Çınaroğlu, S. (2011). A new approach to preservation of some organs using alkyd resin. *Research in Veterinary Science*, 90(1), 16-19.
- Balta, J.Y., Cronin, M., Cryan, J.F., ve O'mahony, S.M. (2015). Human preservation techniques in anatomy: a 21st century medical education perspective. *Clinical Anatomy*, 28(6), 725-734.
- Benkhadra, M., Gérard, J., Genelot, D., Trouilloud, P., Girard, C., Anderhuber, F., ve Feigl, G. (2011). Is Thiel's embalming method widely known? A world survey about its use. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 33(4), 359-363.
- Bhargava, N.V.D., Chawl, R., Goyal, D., Bansal, R., ve Singh, C.U. (2019). Fixation and various fixatives used as an alternative to formalin. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 6(1), 239-242.
- Brenner, E. (2014). Human body preservation—old and new techniques. *Journal of Anatomy*, 224(3), 316-344.
- Cury, F.S., Censoni, J.B., Ambrósio, C.E. (2013). Anatomical techniques in the animal anatomy practice teaching. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 33(5), 688-696.
- Çınaroğlu, S., Arı, H.H. (2015). Investigation of macro anatomy of the ürogenital system organs of Norduz Sheep by using the method of alkyd resin and preparation of their cadavers. *Van Veterinary Journal*, 26(3), 129-139.
- Dissard, D., Jay, J.C., Gilotin, D., Graugnard, H., ve Berka, N. (2015). Composition and method for tissue preservation and embalming. U.S. Patent Application No 14/228,884, U.S. Patent No. 9,861,094. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office. 2018.

- Eisma, R., Lamb, C., ve Soames, R.W. (2013). From formalin to Thiel embalming: What changes? One anatomy department's experiences. *Clinical Anatomy*, 26(5), 564-571.
- Elnady, F.A. (2016). The Elnady Technique: An innovative, new method for tissue preservation. *ALTEX-Alternatives to Animal Experimentation*, 33(3), 237-242.
- Ezugworie, J., Anibeze, C., ve Ozoemena, F. (2009). Trends in the development of embalming methods. *The Internet Journal of Alternative Medicine*, 27(2), 1540-2584.
- Ganguly, S., Shringi, N., Rohlan, K., ve Kumar, V. (2018). Chapter-7 Use of Gravity-Feed Embalming Technique in Veterinary Anatomy Dissection and Practicals. [https://www.researchgate.net/profile/Subha\\_Ganguly/publication/](https://www.researchgate.net/profile/Subha_Ganguly/publication/). 12.02.2018.
- Goodarzi, N., Akbari, G., ve Razeghi Tehrani, P. (2017). Zinc Chloride, A new material for embalming and preservation of the anatomical specimens. *Anatomical Sciences Journal*, 14(1), 25-30.
- Haenssger, K., Makanya, A.N., ve Djonov, V. (2014). Casting materials and their application in research and teaching. *Microscopy and Microanalysis*, 20(2), 493-513.
- Hagens, G.V. (1979). Impregnation of soft biological specimens with thermosetting resins and elastomers. *The Anatomical Record*, 194(2), 247-255.
- Hagens, G.V., Tiedemann, K., ve Kriz, W. (1987). The current potential of plastination. *Anatomy and Embryology*, 175(4), 411-421.
- Hammer, N., Löffler, S., Bechmann, I., Steinke, H., Hädrich, C., ve Feja, C. (2015). Comparison of modified Thiel embalming and ethanol-glycerin fixation in an anatomy environment: potentials and limitations of two complementary techniques. *Anatomical Sciences Education*, 8(1), 74-85.
- Hammer, N., Löffler, S., Feja, C., Sandrock, M., Schmidt, W., Bechmann, I., ve Steinke, H. (2012). Ethanol-glycerin fixation with thymol conservation: A potential alternative to formaldehyde and phenol embalming. *Anatomical Sciences Education*, 5(4), 225-233.
- Hayashi, S., Homma, H., Naito, M., Oda, J., Nishiyama, T., Kawamoto, A., ve Mashiko, K. (2014). Saturated salt solution method: a useful cadaver embalming for surgical skills training. *Medicine*, 93(27), 1-10.
- Janczyk, P., Weigner, J., Luebke-Becker, A., Kaessmeyer, S., ve Plendl, J. (2011b). Nitrite pickling salt as an alternative to formaldehyde for embalming in veterinary anatomy, A study based on histo-and microbiological analyses. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 193(1), 71-75.
- Janczyk, P., Weigner, J., Luebke-Becker, A., Richardson, K.C., ve Plendl, J. (2011a). A pilot study on ethanol-polyethylene glycol-formalin fixation of farm animal cadavers. *Berliner und Munchener tierärztliche Wochenschrift*, 124(5-6), 225-227.
- Karam, R.G., Cury, F.S., Ambrósio, C.E., ve Mançanares, C.A.F. (2016). Glycerin can replace formaldehyde for anatomic conservation. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 36(7), 671-675.
- Macdonald, G.J., ve MacGregor, D.B. (1997). Procedures for embalming cadavers for the dissecting laboratory. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 215(4), 363-365.

- Menaka, R., Kelawala, N.H., ve Vyas, K.N. (2015). Plastination technique represents a life in biological specimens-An overview. *Veterinary Research International*, 3(2), 20-23.
- Mohamed, R., ve John, R. (2018). Production and use of plastinated anatomical specimens as teaching and learning tools in veterinary gross anatomy in the Caribbean. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 5(1), 44-52.
- Ottone, N.E., Cirigliano, V., Lewicki, M., Bianchi, H.F., Aja-Guardiola, S., Algieri, R.D., ve Fuentes, R. (2014). Plastination Technique in Laboratory Rats: an Alternative Resource for Teaching, Surgical Training and Research Development. *International Journal of Morphology*, 32(4), 1430-1435.
- Pabuççuoğlu HU. Makroskopik değerlendirme ve tespit (fiksasyon). [http://www.turkpath.org.tr/files/2\\_makroskopi\\_tespit\\_UP\\_metin.pdf](http://www.turkpath.org.tr/files/2_makroskopi_tespit_UP_metin.pdf). 2019 adresinden alınmıştır.
- Pashaei, S. (2010). A brief review on the history, methods and applications of plastination. *International Journal of Morphology*, 28(4), 1075-79.
- Pereira, N., Cardozo, M.V., de Sá Rocha, T.A.S., Zero, R.C., de Ávila, F.A., ve de Oliveira, F.S. (2019). Microbiological analysis in the fixation and preservation of dog cadavers with ethyl alcohol and sodium chloride solution. *Semina: Ciências Agrárias*, 40(6Supl2), 3099-3106.
- Richins, C.A., Roberts, E.C., ve Zeilmann, J.A. (1963). Improved fluids for anatomical embalming and storage. *The Anatomical Record*, 146(3), 241-243.
- Ruhsar, E., Demiraslan, Y. (2018). Kadavra Hazırlamada Kullanılan Solüsyonlar ve Güncel Yaklaşımlar. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11(2), 105-108.
- Silva, R.M.G.D., Matera, J.M., ve Ribeiro, A.A.C.M. (2004). Preservation of cadavers for surgical technique training. *Veterinary surgery*, 33(6), 606-608.
- Silva, R.M.G.D., Matera, J.M., ve Ribeiro, A.A.C.M. (2007). New alternative methods to teach surgical techniques for veterinary medicine students despite the absence of living animals. Is that an academic paradox? *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 36(3), 220-224.
- Tamayo-Arango, L., ve Garzón-Alzate, A. (2018). Preservation of Animal Cadavers with a Formaldehyde-free Solution for Gross Anatomy. *Journal of Morphological Sciences*, 35(02), 136-141.
- Turan, E., Gules, O., Kilimci, F.S., Kara, M.E., Dilek, O.G., Sabanci, S.S., ve Tatar, M. (2017). The mixture of liquid foam soap, ethanol and citric acid as a new fixative-preservative solution in veterinary anatomy. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 209, 11-17.
- Villacorta, P.R.F., Hernando, H.C.T., Abdulla, A.J.A., ve Barroa, J.K.H. (2019). A Comparative Study of Thiel Soft-embalmed and Formalin Preserved Cadavers for Anatomy Dissection. *Acta Medica Philippina*, 53(1), 12.
- Zanuto, E.D.B.M., Ribeiro, A.A.C.M., ve Matera, J.M. (2019). Cadaver preservation for surgical skill training: comparison of two embalming formulations. *Ciencia Animal Brasileira*, 20, 1-11.



# **Radyolojide Dış Kaynak Kullanımı**

**İbrahim TÜRKMEN<sup>1</sup>**

**Serpil EMİKÖNEL<sup>2</sup>**

**Engin TEKİN<sup>3</sup>**

- 1- Öğr. Gör. Dr. Uşak Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yönetim ve Organizasyon Bölümü, [ibrahim.turkmen@usak.edu.tr](mailto:ibrahim.turkmen@usak.edu.tr), ORCID No: 0000-0002-1558-0736.
- 2- Öğr. Gör. Uşak Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, [serpil.emikonel@usak.edu.tr](mailto:serpil.emikonel@usak.edu.tr), ORCID No: 0000-0002-4645-2454.
- 3- Öğr. Gör. Dr. Uşak Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, [engin.tekin@usak.edu.tr](mailto:engin.tekin@usak.edu.tr), ORCID No: 0000-0002-7073-3301.

## ÖZET

Dış kaynak kullanımı hem sağlık hizmetlerinde hem de radyolojide giderek yaygınlaşan bir uygulamadır. Günümüzde dış kaynak kullanımı, kamu veya özel fark etmeksizin tüm sağlık kuruluşlarında kullanılan bir yönetim stratejisi haline gelmiştir. Bu bölümde radyoloji hizmetlerinin dış kaynak kullanımı üzerine odaklanılmıştır. Kapsamlı bir şekilde literatür incelenerek radyolojide dış kaynak kullanımının, teorik temelleri, nedenleri, riskleri, avantaj ve dezavantajlarının ortaya konulması amaçlanmıştır. Dış kaynak kullanımının teorik temelleri kaynak bağımlılığı yaklaşımı, temel yetkinliklere odaklanma ve işlem maliyeti teorisi, bağlamında incelenmiştir. Dış kaynak kullanımının nedenleri; temel yetkinliklere odaklanmak, hizmet kalitesini artırmak, maliyetleri düşürmek, yüksek tutarlı yatırımları finanse etmek, uzman işgücü eksikliğini gidermek, verimliliği artırmak, hizmeti yaygınlaştırmak ve sürekliliğini sağlamaktır. Dış kaynak kullanımı temel yetkinliklerin kaybedilmesi, hizmet süreci ve kalitesi üzerindeki kontrolün kaybedilmesi, öngörülemeyen maliyetlerin ortaya çıkması, tedarikçiye bağımlı hale gelinmesi, bilgi güvenliğine yönelik riskler, örgüt kültürü ile ilgili farklılıklar ve eğitim sürecindeki aksamalar gibi riskleri barındırmaktadır. Dış kaynak kullanımının nedenleri ve riskleri bağlamında ortaya çıkan avantaj ve dezavantajlar değerlendirilmiştir. Bu bağlamda dış kaynak kullanımı yalnızca bir satın alma, iş birliği veya ortaklık kararı değil, hastanenin tüm unsurlarını etkileme potansiyeline sahip stratejik bir karar olarak değerlendirilmelidir. Dış kaynak kullanımı kararı alınırken maliyet, kalite, verimlilik ve teknolojiye erişim gibi unsurlara odaklanmak yeterli değildir. Bu unsurlara ek olarak dış kaynak kullanımından istenilen faydayı elde edebilmek için süreç ve çalışanların etkili bir şekilde yönetilmesi gereklidir.

*Anahtar Kelimeler – Dış Kaynak Kullanımı, Görüntüleme Hizmetleri, Hizmet Alımı, Radyoloji, Sağlık Hizmetleri*

---

## GİRİŞ

Dış kaynak kullanımı, doğası gereği, belirli faaliyetleri bir örgütten başka bir dış örgüte aktarmak için geliştirilen bir araçtır. Dış kaynak kullanımının temel amacı, örgütün finansal kaynaklarını korumak, verimliliğini artırmak ve diğer faaliyetlere daha fazla kaynak ayrılmasını sağlamaktır. Yönetim bağlamında, dış kaynak kullanımı yalnızca bir ortaklık veya iş birliği biçimi değil, aynı zamanda yönetim stratejisinin bir parçasıdır (Ivanova ve Vodenova, 2019). Diğer bir deyişle dış kaynak kullanımı yalnızca bir satın alma kararı değil, örgütün tüm unsurlarını etkileme potansiyeline sahip stratejik bir karardır (Gilley ve Rasheed, 2000).

Örgütler maliyetleri düşürme, rekabet avantajı elde etme ve hizmet kalitelerini artırma amacıyla giderek daha fazla dış kaynak kullanımına yönelmektedir. Son yıllarda, sağlık hizmetlerinin karmaşıklaşması ve tıbbi teknolojinin hızla gelişmesi, hastaneler başta olmak üzere sağlık kuruluşlarının dış kaynak kullanma stratejilerini benimsemesine neden olmuştur (Berry vd., 2021; Tekin ve Emikönel, 2023). Hastanelerde dış kaynak kullanımı 1990'lü yıllardan itibaren yemek, temizlik ve güvenlik gibi klinik dışı hizmetlerde kullanılmaya başlanmıştır. 2000'li yıllardan itibaren ise sağladığı maliyet avantajı nedeniyle önemli cihaz yatırımı gerektiren tıbbi görüntüleme hizmetlerinde kullanılmaya başlanmıştır. Şu an özellikle Sağlık Bakanlığı'na bağlı kamu hastanelerinde 39 farklı kalemde dış kaynak kullanımı gerçekleştirilmektedir (Çil Koçyiğit, Kadı ve Sorucuoğlu, 2019). Hastaneler bütçelerinin yaklaşık %5'ini dış kaynak kullanımına harcamaktadır (Rahimi, Mizrahi ve Magnezi, 2011).

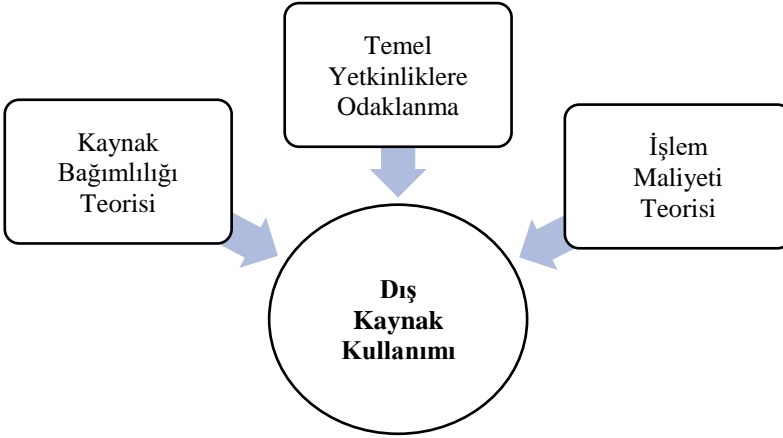
Radyoloji, hastalıkların teşhisinde ve tedavi süreçlerinde kritik bir rol oynaması nedeniyle modern tıbbın temel yapı taşlarından biridir. Bu durum, görüntüleme hizmetlerine olan talebi hızla artırmıştır. Hastaneler görüntüleme hizmetlerinde bekleme sürelerinin azaltılması ve kalitenin artırılması amacıyla radyoloji hizmetlerinde dış kaynak kullanmaya başlamıştır. Ayrıca hastaneler, yüksek teknolojiye sahip görüntüleme cihazlarının maliyetini azaltmak ve görüntüleme sürecini optimize etmek için dış kaynaklardan faydalanmaktadır. Dijital görüntü saklama ve iletişim sistemlerinin (PACS) radyolojide kullanılmaya başlaması dış kaynak kullanımını radyoloji alanında mümkün hale getirmiştir. Birçok hastane, mesai saatleri dışında yapılan radyolojik görüntülemenin zamanında yorumlanmasını sağlamak için elektronik dış kaynak hizmetlerini kullanmaktadır (Dixon ve FitzGerald, 2008; Emikönel, Tekin ve Türkmen, 2023).

Dış kaynak kullanımı, radyolojik hizmetlerin daha verimli, maliyet etkin ve kaliteli bir şekilde sunulmasını sağlamak amacıyla, genellikle uzman radyoloji firmaları veya hizmet sağlayıcıları ile yapılan iş birliklerini ifade etmektedir. Dış kaynak kullanımı, radyoloji hizmetlerinin özellikle gece ve hafta sonları yerine getirilmesi için yeterli radyologların bulunmadığı hastanelerde daha fazla kullanıldığı görülmektedir (Shiels, 2010). Radyolojide dış kaynak kullanımı, sağlık sektörünün ve radyoloji hizmetlerinin geleceğinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu bölümde, literatür kapsamlı bir şekilde incelenerek radyolojide dış kaynak kullanımının teorik temelleri, nedenleri, riskleri, avantajları ve dezavantajları ortaya konularak öneriler geliştirilmeye çalışılmıştır.

## **DIŞ KAYNAK KULLANIMININ TEORİK TEMELLERİ**

Dış kaynak kullanımı, bir işletmenin kendi çalışanlarının yerine getirdiği işleri başka bir işletmeye bir sözleşme kapsamında devretmesidir. Dış kaynak kullanımında işlerin devredildiği işletme söz konusu mal veya

hizmeti üretmede güvenilirlik, kalite ve maliyet açısından rekabet avantajına sahip olması gerekmektedir (Perry, 1997). Dış kaynak kullanımı, bir örgütün ürün veya hizmet tedarikini kendisinden daha etkili ve verimli bir şekilde üretecek dış bir firmaya devrederek rekabet avantajı elde edilmesini amaçlayan bir iş anlaşması ve stratejik yönetim girişimidir (Ishizaka vd., 2019). Bu bağlamda dış kaynak kullanımı kaynak bağımlılığı kuramı, temel yetkinliklere odaklanma ve işlem maliyeti teorisi kapsamında incelemek mümkündür.



Şekil 1: Dış Kaynak Kullanımının Teorik Temelleri

Kaynak bağımlılığı teorisi, örgütlerin dış çevreleriyle olan ilişkilerinde kaynaklara erişimlerinin kritik bir rol oynadığını ve örgütlerin hayatta kalma ve büyüme süreçlerinde bu kaynaklara bağımlı olduklarını savunmaktadır. Kaynak bağımlılığı teorisine göre, örgütlerin hayatta kalmaları ve başarılı olmaları için dış çevrelerinden sağladıkları kaynaklara ihtiyaç duymakta ve bu kaynakların kıt olduğu için örgütlerin üzerinde bir kontrol mekanizması oluşturmaktadır. Bu durum örgütlerin bağımlı oldukları kaynaklara ulaşabilmek için dış çevreleriyle sürekli bir etkileşim içinde olmalarını zorunlu kılmaktadır. Pfeffer ve Salancik'e (1978) göre, örgütler, dış çevrelerinden elde ettikleri kaynaklar aracılığıyla faaliyetlerini sürdürürler. Bu kaynaklar finansal, fiziksel, bilgi, uzmanlık ve insan kaynağı olabilir. Örgütler, dış çevrelerinden gelen sınırlı ve rekabet avantajı kazandıracak bu kaynakları güvence altına alabilmek için çeşitli stratejiler geliştirmişlerdir (Pfeffer ve Salancik, 1978).

Örgütlerin ihtiyaç duyduğu finansal, fiziksel, bilgi, uzmanlık ve insan kaynaklarını temin etmek için geliştirilen başlıca stratejilerden biri de dış kaynak kullanımıdır. Dış kaynak kullanımı, özellikle maliyetleri düşürmek, yüksek yatırım gerektiren kaynaklara erişmek, uzmanlaşmış hizmetlerden yararlanmak ve esneklik sağlamak amacıyla tercih edilen bir stratejidir. Ancak kaynak bağımlılığı teorisine göre dış kaynak kullanımı, örgütleri dış

tedarikçilere bağımlı hale getirmektedir. Bu bağlamda, dış kaynak kullanımı, örgütün ihtiyaç duyduğu kaynaklara erişilmesinde kullanılan yaygın ve etkin bir stratejik yöntemdir. Aynı zamanda örgüt, kaynaklara erişmek için kendi devrederek dış aktörlere bağımlı hale gelmektedir. Örgütler bu bağımlılığı azaltma stratejileri geliştirmelidirler.

Dış kaynak kullanımı, örgütlerin sert rekabet koşullarında hayatta kalmak ve avantaj kazanabilmek için geliştirilen en etkili yönetim araçlarından biridir. Örgütler günümüzde ürün ve hizmetlerini üretmede yer alan her faaliyet ve işlevi dünya standartlarında yapamayacaklarını fark etmiş durumdadırlar. Dolayısıyla örgütler kendilerine rekabet avantajı kazandıran ve rekabet avantajlarını sürdürmelerine yardımcı olan bir dizi bilgi, beceri ve kaynaklarına odaklanma eğilimi göstermektedir. Diğer bir deyişle örgütler temel yetkinliklerine odaklanma ve geliştirme stratejilerini benimsemektedir. Temel yetkinliklere girmeyen faaliyetler ve hizmetler dış kaynak kullanımı ile yerine getirilmektedir. Bu bağlamda dış kaynak kullanımını, işletmelerin belirlemiş olduğu temel yetkinlikleri dışındaki faaliyetlerini bir tedarikçiye devretmesi olarak tanımlamak mümkündür (Sharpe, 1997).

Dış kaynak kullanımı, bir organizasyonun temel yetkinlikleri dışında kalan hizmetlerini bunları yerine getirebilecek profesyonel işletmelere ve uzmanlara devrederek uzmanlığına odaklanmasını sağlayan bir yöntemdir (Rahimi, Mizrahi ve Magnezi, 2011). Temel yetkinlikler, bir işletmenin rekabet avantajı sağlayan ve rakiplerinden üstün olduğu yetkinlikler veya bilgi birikimleridir. Bu yetkinlikler, işletmenin uzun vadede başarılı olmasını sağlayan ve sürdürülebilir rekabet avantajı yaratan özelliklerdir. Temel yetkinlikler, müşteriye özel değer sunan, rakiplerin kolayca kopyalayamayacağı ve çeşitli ürün veya hizmetlere uygulanabilen yetkinliklerdir (Prahalad ve Hamel, 1990). Mabonesho (2022) tarafından yapılan çalışmada yöneticiler, dış kaynak kullanımının kamu sektörünün performanslarını artırmak için ilgili temel yetkinliklerine odaklanmasını sağladığını ifade etmişlerdir. Dış kaynak kullanımı, kamu hizmeti sunumundaki bilgi, beceri, yeterlilik ve kaynak eksikliklerini tamamlamak için gereklidir.

Dış kaynak kullanımının kavramsal temelini oluşturmak için en yaygın kullanılan teorilerden bir diğeri de Williamson'ın (1975) ortaya koyduğu işlem maliyeti teorisidir. İşlem maliyeti teorisi, bir firmanın pazarda geliştirmesi gereken en iyi ilişki türünü (pazardan temin etme, işletme bünyesinde üretme ya da ortaklık kurma) belirlemek için ekonomik teoriyi yönetim teorisiyle birleştirmektedir. Bu teori işletmenin yönetim yapısı, dış kaynak kullanımına karar vermeden önce kendi iç dinamiklerini ve piyasa koşullarını inceler. Ayrıca, üretim maliyetini işlem maliyetleriyle (örn. pazarlık, sözleşme yapma ve denetim maliyetleri) karşılaştırarak dış kaynak kullanımını tercih eder (Hancox ve Hackney, 2001).

İşlem maliyeti teorisine göre, bir firma, bir işlemi içselleştirme ya da dış kaynak kullanma kararını, işlem maliyetlerine dayanarak verir. Eğer dış

çevrede yapılan bir işlemin maliyeti (örneğin, tedarikçilerle pazarlık yapma maliyeti, sözleşmeleri yürütme maliyeti) yüksekse, firma bu faaliyeti kendi bünyesinde yapmayı tercih eder. Diğer yandan, dış kaynak kullanmanın maliyeti daha düşükse, firma bu işlemi piyasadan temin etmeyi tercih eder. Bu bağlamda, dış kaynak kullanımı, işlem maliyetlerini azaltmaya yönelik bir strateji olarak değerlendirilir. Teori, özellikle belirsizlik, varlık özgüllüğü ve işlemin tekrar etme sıklığı gibi faktörlerin işlem maliyetlerini artırabileceğini savunmaktadır. Örneğin, bir tedarikçiye büyük bir yatırım yapıldığında, bu tedarikçiye bağımlı kalma riski artar ve bu da işlem maliyetlerini yükseltebilir. Ayrıca tedarikçilerin fırsatçı davranışlarının engellenmesi ve faaliyetlerinin denetlenmesi işlemlerin koordinasyon maliyetlerini büyük ölçüde artırmaktadır (Williamson, 1979, 1985).

Dış kaynak kullanımında genellikle dikkate alınmayan gizli maliyetler vardır (Aubert vd., 1999):

- *Arama maliyetleri*: uygun tedarikçileri belirlemek ve değerlendirmek için bilgi toplama maliyetleridir.

- *Sözleşme maliyetleri*: dış kaynak kullanımı sözleşmesini müzakere etme ve yazma maliyetidir.

- *Tedarikçi yönetim maliyetleri*: tedarikçilerin sözleşmesel yükümlülüklerini yerine getirmelerini sağlamak için anlaşmayı izleme, tedarikçilerle pazarlık yapma, performans beklentilerini karşılamadıklarında onları cezalandırma, öngörülemeyen durumlarda sözleşme değişikliğini müzakere etme ve maliyet artışını yönetme süreçleri maliyet oluşturmaktadır.

- *Tedarikçi değiştirme maliyetleri*: dış kaynak sözleşmesinin süresinin bitmesi, tedarikçinin sözleşme süresinde devam etmemesi veya tedarikçinin görevlerini yerine getirememesi gibi nedenlerle tedarikçinin değiştirilmesinden kaynaklı oluşan maliyetlerdir.

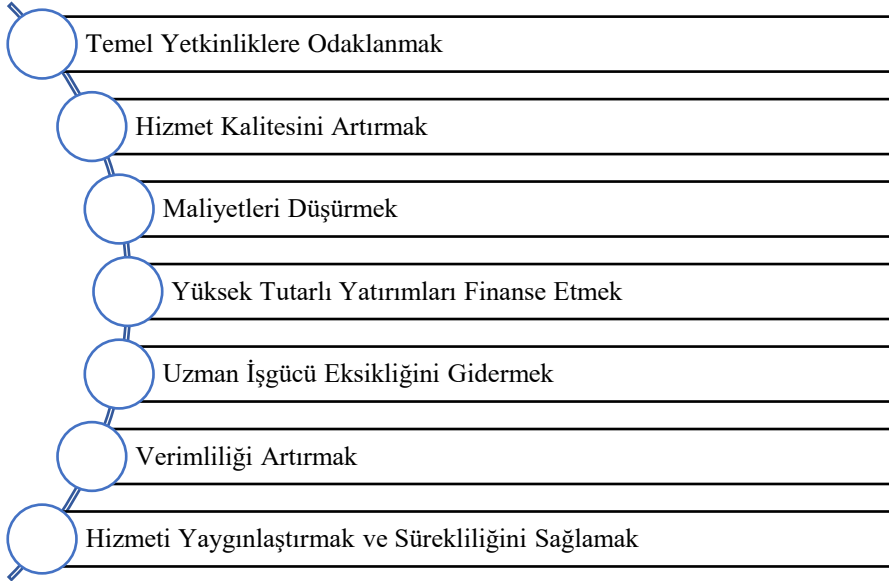
Young (2003) tarafından yapılan araştırmada dış kaynak kullanımı kararı verilirken, yeni cihaz yatırım maliyeti ve insan kaynağı sorunlarının etkili olduğu, ancak işlem maliyetlerinin karara dahil edilmediği tespit edilmiştir. Hastanenin yeni radyoloji ekipmanlarını finanse edememesi ve mevcut radyologlar ile hastane yönetimi ve personeli arasındaki sorunlu ilişki nedeniyle dış kaynak kullanımı kararı verilmiştir (Young, 2003). Örgütlerin faaliyetlerini kendi bünyesinde yürütebilmek için çok büyük tutarlarda yatırım gerektiriyorsa bu faaliyetleri dış kaynak kullanarak yaptırmalıdır (Williamson, 1985). Ancak özellikle radyolojide dış kaynak kullanımı sürecinde, yüklenici tarafından sağlanan ekipmanların yüksek maliyeti, hizmet sağlayıcının değişmesini imkansız hale getirmektedir (Young, 2003).

## **DIŞ KAYNAK KULLANIMININ NEDENLERİ**

Hastaneler başta olmak üzere tüm sağlık kuruluşlarında dış kaynak kullanımı yaygınlaşmaktadır. Hastaneleri dış kaynak kullanımına yöneltten farklı nedenler bulunmaktadır. Sağlık sektöründe dış kaynak kullanımının

yaygınlaşmasının başlıca nedenlerinden biri, sağlık yöneticilerinin klinik mükemmelliğe ulaşırken karlılık ve verimliliği koruyabilmeleridir. Hem sağlık hizmetlerinde hem de sağlık hizmeti dışındaki ortamlarda dış kaynak kullanımının temel mantığı, uzmanlaştıkları belirli bir işlevde uzmanlık ve ölçek ekonomisi sunan firmalarla ortaklık kurmaktır. Amaçlar genellikle maliyetleri düşürmek, üretkenliği artırmak ve kaliteyi iyileştirmektir (Berry vd., 2021).

Birçok sektörde olduğu gibi sağlık kuruluşları da yemek, güvenlik, bilgi işlem, temizlik, hasta kabul ve danışma, çamaşır, sterilizasyon, bahçe işleri gibi destek hizmetlerinde dış kaynak kullanımı gerçekleştirmektedir. Ancak günümüzde bu hizmetlerin yanı sıra laboratuvar ve radyoloji gibi destekleyici tıbbi hizmetlerde de dış kaynak kullanımı yaygınlaşmıştır. Kamu hastaneleri temel sağlık hizmeti (tanı ve tedavi) sürecini destekleyici tıbbi hizmetleri ihale yöntemlerini kullanarak dışarıdan temin etmektedir (Bozdemir ve Öcel, 2016). Literatürdeki araştırma sonuçları bağlamında dış kaynak kullanımının nedenlerini 7 temel başlıkta incelemek mümkündür (Şekil 2).



Şekil 2: Dış Kaynak Kullanımının Nedenleri

*Temel yetkinliklere odaklanma ve geliştirme:* Örgütler kendilerine rekabet avantajı sağlayan uzman oldukları ve rakipleri tarafından kolayca taklit edilemeyen en karlı faaliyetlerine odaklanmak ve geliştirmek istemektedir. Bu nedenle rakiplerine göre zayıf oldukları, rekabet avantajı sağlamayan ve karlı olmayan ya da taklit edilmesi kolay olan faaliyetlerini dış tedarikçilere devretmektedirler. Ömürgönülşen ve Selvi Sarıgül (2021) tarafından yapılan araştırmada yöneticilerin dış kaynak kullanımına gidilmesinin en önemli nedenlerinin temel yetkinliklerine odaklanarak

geliştirmek olduğu tespit edilmiştir. Benzer olarak farklı araştırmalarda yöneticilerin temel işlerine odaklanmak amacıyla dış kaynak kullanma kararı aldıkları sonucuna ulaşılmıştır (Harland vd., 2005; Rahimi, Mizrahi ve Magnezi, 2011).

*Hizmet kalitesini artırmak:* Örgütlerin dış kaynak kullanma nedenlerinden biri de hizmet kalitesini artırmaktır. Hastaneler daha yüksek kalitede radyoloji görüntülerini yorumlama ve raporlama hizmeti sağlamak amacıyla dış kaynak kullanmaktadır (Altman ve Gunderman, 2008). Sağlık yöneticileri üzerinde yapılan bir araştırmada dış kaynak kullanımında en önemli etkenlerden birisinin hizmet kalitesini yükseltmek olduğu belirlenmiştir (Kuşak ve Dülek, 2023). Benzer olarak Ömürgönülşen ve Selvi Sarıgül (2021) ile (Karahana, 2009) tarafından yapılan araştırmalarda yöneticilerin dış kaynak kullanımı kararı almalarında temel motivasyonlardan birinin hizmet kalitesini artırma amacı olduğu tespit edilmiştir. Sözleşmeli bir hizmet sağlayıcıyla iş birliği yapılması, hizmet kalitesini önemli derecede iyileştirmektedir (Moschuris ve Kondylis, 2006).

*Maliyetleri Düşürmek:* Örgütler maliyetleri düşürmek için dış kaynak kullanmaktadır. Hastanelerin maliyetlerinin çok yükselmesi sonucunda maliyet tasarrufu sağlamak için dış kaynak kullanımına yönelmektedir (Moschuris ve Kondylis 2006; Karahana, 2009).

*Yüksek tutarlı yatırımları finanse etmek:* Örgütler yüksek tutar gerektiren yatırımlardan kaçınmak için dış kaynak kullanımına yönelmektedir. Dış kaynak kullanımı, teknolojik yeniliklerin takip edilmesi ve kullanılan cihazların güncellenmesi için önemli bir stratejidir (Moschuris ve Kondylis, 2006; Kılıç ve Koç, 2016). Gözüküçük ve Çelik (2012) tarafından yapılan araştırma sonucuna göre, dış kaynak kullanımı ile hastaneler ulaşamadıkları teknolojiye ulaşma imkanına sahip olmuşlardır. Hastaneler maliyet kısıtlılıkları nedeniyle medikal teknolojiye yatırım yapmak ve güncellemekte zorlanmaktadır. Böyle durumlar hastanelerin dış kaynak kullanımını artırmaktadır (Rahimi, Mizrahi ve Magnezi, 2011). Dış kaynak kullanımında örgütler kısa vadeli finansal faydalar sağlamak, bilançolarını iyileştirmek, finansal kaynaklarını değişen pazar ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde esnek bir şekilde kullanmak gibi çok önemli amaçlar gütmektedir (Harland vd., 2005). Sonuç olarak hızlı teknolojik değişimleri benimsemek için daha çok maliyetlere katlanmadan, modern teknolojileri kullanmalarına olanak tanıdığı için hastanelerin dış kaynak kullanımı artmaktadır (Ivanova ve Vodenova, 2019).

*Uzman işgücü eksikliğini gidermek:* Radyolojik hizmetlerin erişilebilirliğini ve zamanında sunulmasını sağlamak için gerekli uzman profesyonel eksikliklerini gidermek isteyen hastaneler ve sağlık hizmeti kuruluşları dış kaynak kullanımını tercih etmektedir (Moschuris ve Kondylis, 2006; Altman ve Gunderman, 2008). Kamu ve özel hastane yöneticileri üzerinde yapılan bir araştırmada dış kaynak kullanımında özel uzmanlığa,

teknik bilgiye, profesyonel kaynak ve yetkinliklere ulaşılmasının amaçlandığı sonucuna ulaşılmıştır (Kılıç ve Koç, 2016).

*Verimliliği artırmak:* Kamu sağlık kurumlarında verimsiz uygulamalar yöneticilerin dış kaynak kullanımını tercih etmelerine neden olmaktadır. Dış kaynak kullanmanın nedenleri, öncelikle işgücü esnekliğini iyileştirerek maliyetleri düşürme ve verimliliği artırma isteğiyle ilgilidir (Young, 2008). Sağlık yöneticileri üzerinde yapılan araştırmalarda daha verimli hizmet üretmek ve verimliliği artırmak amacının en temel dış kaynak kullanımı nedeni olduğu tespit edilmiştir (Karahana, 2009; Kuşak ve Dülek, 2023).

*Hizmeti yaygınlaştırmak ve sürekliliğini sağlamak:* Sağlık sektörü 7/24 hizmet veren bir sektördür. Özellikle dış kaynak kullanımı mesai sonrası (gece, hafta sonu ve resmi tatiller) radyoloji hizmetlerinde kullanılmasının temel nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca hükümetler ve merkezi yönetimler dış kaynak kullanımını yetersiz hizmet alan nüfuslara hizmet sunmanın bir yolu olarak görmektedirler (Altman ve Gunderman, 2008).

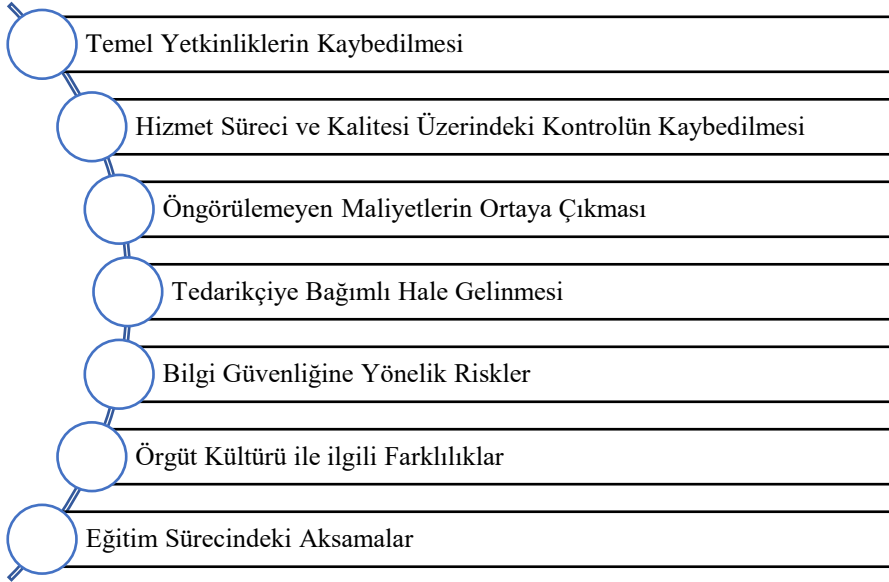
Dış kaynak kullanma nedenleri bakımından özel hastaneler ile kamu hastaneleri arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Kamu hastaneleri personel yetersizliği, finansal kısıtlılıklar ve verimlilik gibi nedenlerden dolayı dış kaynak kullanmaktadır. Özel hastaneler ise hizmet kalitesini artırmak, maliyet tasarrufu sağlamak ve temel yetkinliklere odaklanmak amacıyla dış kaynak kullanmaktadır. Bu durum dış kaynak kullanım alanlarını da kamu ve özel hastanelerde farklılaşmasına neden olmuştur. Özel hastaneler yemek, güvenlik, temizlik ve ambulans hizmetlerinde dış kaynak kullanımına gitmektedir. Kamu hastaneleri bu hizmetlere ek olarak radyoloji, laboratuvar, biyomedikal gibi alanlarda dış kaynak kullanımı gerçekleştirmektedir (Söyler ve Kurtuldu Zekioğlu, 2017).

ABD ve Avrupa’da yapılan bir çalışmada dış kaynak kullanımının 14 nedeni önem derecesine göre yöneticiler tarafından şu şekilde sıralanmıştır (Kakabadse ve Kakabadse, 2002):

- Maliyet disiplini ve kontrolü sağlama
- En iyi uygulamaları elde etme
- Hizmet kalitesini iyileştirme
- Temel yetkinliklere odaklanma
- Yeni ürün/hizmet geliştirme
- Yeni teknolojiye/becerilere erişim
- Çalışan sayısını azaltma
- Yatırım maliyetini azaltma
- Uzmanlığı artırma
- İşlem maliyetlerini azaltma
- Üretim maliyetlerini azaltma
- Teknolojiye yatırım yapma
- Değer zincirindeki konumu geliştirme
- Değişim yeteneğini geliştirme

## DIŞ KAYNAK KULLANIMININ RİSKLERİ

Sağlık sistemi yöneticileri klinik mükemmelliği korurken karlılığı ve verimliliği artırmaya çalıştıkça sağlık hizmetlerinde dış kaynak kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Ancak dış kaynak kullanımı bazı riskleri de beraberinde getirmektedir. Dış kaynak kullanımı maliyetleri düşürmek, performansı iyileştirmek ve temel işe yeniden odaklanmak için güçlü bir araç olsa da dış kaynak kullanımı girişimleri genellikle yönetimin beklentilerini karşılayamamaktadır. Barthélemy (2003), Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yüz dış kaynak kullanımını inceleyerek, başarısız dış kaynak kullanımı çabalarının çoğunun altında yedi "ölümcül günah" bir veya daha fazlasının yattığını tespit etmiştir. Bunlar: (1) dış kaynak kullanılmaması gereken faaliyetlerde dış kaynak kullanılması; (2) yanlış tedarikçi seçimi; (3) kötü sözleşme; (4) personel sorunlarını göz ardı etmek; (5) dış kaynak kullanılan faaliyet üzerindeki kontrolü kaybetmek; (6) dış kaynak kullanımının gizli maliyetlerini göz ardı etmek; (7) dış kaynak kullanımını sonlandırma stratejisi planlamamak. Literatürdeki araştırma sonuçları bağlamında dış kaynak kullanımının riskleri 7 temel başlıkta incelemek mümkündür (Şekil 3).



Şekil 3: Dış Kaynak Kullanımının Riskleri

*Temel yetkinliklerin kaybedilmesi:* Dış kaynak kullanımındaki en önemli risk temel yetkinliklerin yanlış belirlenmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Temel yetkinliklerin dışındaki faaliyetler dış kaynak kullanımına devredilmektedir. Temel yetkinliklerin hatalı belirlenmesi, örgütün rekabet avantajı sağlayan temel yetkinliklerinin dış tedarikçiye devredilmesine neden

olabilir. Bu durumda, örgütün temel yetkinliğini kaybetmesine yol açar. Bir kez temel yetkinlik kaybedildiğinde, yeniden inşa etmek zordur (Harland vd., 2005). Dış kaynak kullanımının uygunsuz kullanımı, birçok Batılı firmanın devam eden rekabetçi düşüşünde önemli bir rol oynamaktadır. Dış kaynak kullanımı kararı ekonomik açıdan mantıklı olabilir, ancak toplu olarak aynı zamanda işletmenin rekabet etme yeteneğinden vazgeçmesini de temsil edebilir. Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'daki firmalarla yapılan araştırmada, dış kaynak kullanımının uygunsuz kullanılması durumunda bir işletmenin rekabet avantajını kaybetme, hayati tehlike yaşama ve temel faaliyetlerini kaybederek “içi boş şirketlere” dönüşme riski bulunmaktadır (Bettis, Bradley ve Hamel, 1992).

*Hizmet süreci ve kalitesi üzerindeki kontrolün kaybedilmesi:* Klinik hizmetlerde dış kaynak kullanıldığında, dış kaynak kullanan sağlık kuruluşu, en önemli hizmet değeri olan yüksek kaliteli hasta bakımı üzerindeki kontrolü kaybetme riskiyle karşı karşıyadır. Sağlık hizmetlerinde bazı faaliyetlerin harici bir hizmet sağlayıcıya devretmenin, bakım standartlarında tutarsızlıklar, zararlı tıbbi hatalar, hasta ve çalışan memnuniyetinde düşüşler, klinisyenlerin moral ve geliri ve sağlık kuruluşunun kültürüne, itibarına ve uzun vadeli mali performansına zarar gibi birçok beklenmeyen sonucu olabilir. Acil tıp, radyoloji, laboratuvar hizmetleri ve çevre hizmetleri alanlarında dış kaynak kullanımıyla ilgili araştırmalar, dış kaynak kullanımının kısa vadeli maliyet endişeleriyle yönlendirildiğinde veya temel klinik ve klinik olmayan hizmetlerin şirket içinde tutulmamasının tüm sonuçları dikkate alınmadan planlandığında potansiyel olarak büyük dezavantajlara yol açacağına dair endişe verici kanıtlar sunmaktadır. Ayrıca dış kaynak kullanımı, bir örgütün dış kaynak sağlayıcısının izin verdiği zaman değil, istediği zaman yeni ürünler/hizmetler sunma konusundaki stratejik esnekliğini azaltabilir (Berry vd., 2021). Özellikle kötü ve belirsiz sözleşmenin hazırlanması, dış kaynak sağlama işlevlerinin yetersiz planlaması, kötü ortak seçimi, dış kaynaklı işlevlerini değerlendirme, yönetme ve izleme becerilerinin olmaması hizmet sağlayıcı üzerindeki kontrolün kaybedilmesine neden olmaktadır (Aygün ve Sevim, 2024). Klinik kalite üzerindeki kontrolün kaybı riskinin yüksek olmasının yanı sıra hatalar ve hastalara yönelik potansiyel zararlar ortaya çıkması muhtemeldir. Ayrıca radyoloji görüntülerinin yorumlanmasında ve raporlanmasında özensizlik ve kalite sorunları bulunmaktadır (Mark, Parslow ve Tomaszewski, 2018).

*Öngörülemeyen maliyetlerin ortaya çıkması:* Kuşak ve Dülek (2023) tarafından yapılan araştırmada dış kaynak kullanımının en önemli risklerinden birisinin öngörülemeyen maliyetlerin ortaya çıkması olarak belirlenmiştir. Dış kaynak kullanımından beklenen maliyet tasarrufu gerçekleşmeyebilir. Dahası dış kaynak kullanımından beklenen faydalar elde edilemediğinde müşteri kaybına bağlı olarak finansal zararlar ortaya çıkabilir (Aygün ve Sevim, 2024). Örgütler, bazı faaliyetlerini kendi bünyesinde tutmayı ve bazılarını ise dış kaynak kullanımına vermeyi tercih etmektedir. “Üret veya dış kaynak

kullan” maliyetlerinin değerlendirilmesi sürecinde dış kaynak ilişkilerini yönetmenin getirdiği ek maliyetlerin yükü dikkate alınmalıdır (Harland vd., 2005). Mark, Parslow ve Tomaszewski (2018) tarafından yapılan araştırmada dış kaynak kullanımından beklenen maliyet tasarruflarının geçici olduğu, zamanla fiyat artışları, sürecin yönetiminden ve kontrolünden kaynaklı maliyet artışlarının olduğu görülmüştür.

*Tedarikçiye bağımlı hale gelinmesi:* Dış kaynak kullanımında örgütler temel faaliyetlerini yürütürken tedarikçinin faaliyetlerinden doğrudan ya da dolaylı olarak etkilenmektedir. Temel faaliyetlerdeki uzmanlık dış kaynak kullanımına devredilen yardımcı ve destek hizmetlerinin başarısından etkilenmektedir. Bu nedenle dış kaynak kullanımı az veya çok örgütleri tedarikçiye bağımlı hale getirmektedir. Kuşak ve Dülek (2023) tarafından yapılan araştırmada yöneticiler en önemli risklerden birinin tedarikçiye bağımlı hale gelme olduğunu tespit etmişlerdir. Özellikle eğitim ve araştırma hastanelerinde dış kaynak kullanımı asistan eğitimini olumsuz etkilemektedir (Gözüküçük ve Çelik, 2012)

*Bilgi güvenliğine yönelik riskler:* Örgütlerin üretmiş olduğu veri, belge ve bilgiler tek bir çatı altında tutulduğunda güvendedir. Dış kaynak kullanımı, örgütün ve müşterilerin verilerinin dış kaynaklı hizmeti sağlayan harici kuruluşla paylaşılmasını gerektirebilir. Bu durumda veri ihlalleri ve diğer yetkisiz kullanımlar nedeniyle potansiyel olarak hassas veriler için güvenlik riski bulunmaktadır (Berry vd., 2021). Kuşak ve Dülek (2023) tarafından yapılan araştırmada yöneticiler tedarikçiden kaynaklanan bilgi güvenliğine yönelik tehditlerin bulunduğunu belirtmişlerdir. Aygün ve Sevim (2024) sağlık kurumlarında dış kaynak kullanımı sürecinde stratejik ve operasyonel bilgi sızıntısı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

*Örgüt kültürü ile ilgili farklılıklar:* Her ne kadar dış kaynak kullanımı sürecinde tedarikçi ve çalışanları arasındaki ilişkiler resmi sözleşmelere bağlı olsa da kültürel farklılıklar nedeniyle sorunlar ortaya çıkabilmektedir (Aygün ve Sevim, 2024). Sağlık sektöründe dış kaynak kullanımı genellikle farklı önceliklere ve uygulamalara sahip tedarikçilerin kültürleri ile sağlık hizmetinin kamu hizmeti doğası ve sağlık profesyonellerinin kurumsal mantıkları ile çelişmektedir (Weaver vd., 2013; Türkmen ve Özkara, 2023). Özellikle dış kaynak kullanımına giden kamu hastanelerinde kamu çalışanları ile özel sektör çalışanları arasında ortaya çıkan uyumsuzluklar verimsizliği artırmaktadır (Gözüküçük ve Çelik, 2012). Kılıç ve Güdük (2017) tarafından yapılan araştırmada dış kaynak kullanımı kapsamında çalışan personelin tam anlamıyla kurum kültürünü benimsemediği sonucuna ulaşılmıştır.

*Eğitim sürecindeki aksamalar:* Hastanelerin sağlık hizmeti sunmanın yanı sıra sağlık eğitimi verme yükümlülükleri bulunmaktadır (Arslan ve Kaya, 2023). Temel motivasyonu finansal kazanç elde etmek olan özel dış kaynak sağlayıcılarının sağlık hizmeti sunumu sürecinde gelir getirmeyen eğitim faaliyetlerini önemsemeyebilir. Bu nedenle dış kaynak kullanımı hastanelerin eğitim verme fonksiyonunu aksatabilir veya engelleyebilir. Mark, Parslow ve

Tomaszewski (2018) tarafından yapılan araştırmada katılımcılar dış kaynak kullanımı düzenlemelerinin eğitim programları ve akademik klinik patoloji öğretim üyeleri üzerinde önemli olumsuz etkileri olduğunu bildirmişlerdir.

## **DIŞ KAYNAK KULLANIMININ AVANTAJ VE DEZAVANTAJLARI**

Örgütlerin dış kaynak kullanma nedenleri ve riskleri aslında dış kaynak kullanımının avantajlı ve dezavantajlı yönlerini ortaya çıkarmaktadır. Dış kaynak kullanımının avantaj ve dezavantajları incelendiğinde dış kaynak kullanımına yönelik kararın alınmasından önce başlayan, kullanma ve çıkış sürecini de kapsayan tüm faaliyetlerin planlanması, örgütlenmesi, yürütülmesi, koordinasyonu ve kontrolündeki eksiklikler ve aksamalardan kaynaklandığı görülmektedir. Bu süreçteki eksiklik ve aksamalar bir avantajın dezavantaja dönüşmesine neden olmaktadır. Tablo 1'de literatürdeki araştırma sonuçları incelenerek dış kaynak kullanımının avantaj ve dezavantajları özetlenmeye çalışılmıştır.

*Temel yetkinlikler:* Dış kaynak kullanımı, firmanın asıl faaliyet alanına ve en kritik konulara yoğunlaşmasını sağlar (Barthélemy, 2003). Sağlık hizmetlerinde dış kaynak kullanımının faydalarını anlamak için, sağlık hizmeti sağlayıcılarının temel yetkinlikler kavramını anlamak önemlidir. Temel yetkinlikler, bir örgüt veya firma için olmazsa olmaz olan süreçler, hizmetler ve fikirlerdir. Sağlık hizmeti kuruluşları yardımcı ve destek faaliyetlerinde dış kaynak kullanarak, temel yetkinliklerine daha fazla enerji ve kaynak ayırabilirler. Genel olarak, temel yetkinliklerde dış kaynak kullanılmamalıdır. Çünkü bunlar firmanın var olma nedenidir. Bu tür faaliyetlerde dış kaynak kullanıldığında, işletme zamanla rekabet avantajını kaybedecek ve varlığını tehlikeye atacaktır (Altman ve Gunderman, 2008). Faaliyetlerinde aşırı derecede dış kaynak kullanan firmalar rekabet tabanlarını boşaltmaktadır. Faaliyetler bir kez dış kaynak kullanıldığında, bir firmanın ürünlerini bu faaliyetler temelinde farklılaştırmak zorlaşır. Ayrıca, bir firma tedarikçilerine karşı pazarlık gücünü kaybedebilir (Mol, 2007). Brant-Zawadzki, (2007) dış kaynak kullanımı ile radyolojinin tüm uzmanlığı piyasa güçleri tarafından tehdit edildiğini belirtmektedir.

*Maliyet:* Dış tedarikçiler genellikle belirli bileşenlerin veya ürünlerin üretiminde oldukça uzmanlaşmıştır. Bu uzmanlık, dış tedarikçinin dış kaynak kullanan firmadan daha düşük maliyetlerle üretim yapmalarına olanak tanımaktadır (Mol, 2007). Dış kaynak kullanımı, girdi maliyetlerini düşürerek ekonomik olarak etkin ve verimli üretimi sağlamaktadır (Gözüküçük ve Çelik, 2012; Bozdemir ve Öcel, 2016; Karaca, Daş ve Şengül, 2022). Dış kaynak kullanımı kısa vadeli doğrudan maliyetleri ve uzun vadeli yatırımları azaltmaktadır (Gilley ve Rasheed, 2000; Harland vd., 2005).

Tablo 1: Dış Kaynak Kullanımının Avantaj ve Dezavantajları

DKK	Avantaj	Dezavantaj
<b>Temel Yetkinlikler</b>	Temel stratejik iş süreçlerine daha fazla odaklanabilir.	Örgütler temel yetkinliklerini yanlış belirlemesi durumunda kendi yeteneklerini zamanla kaybedebilir.
<b>Maliyet</b>	Dış kaynak kullanımı genellikle iş gücü maliyetlerini düşürür.	Eğer iyi bir sözleşme yapılmamışsa, zamanla maliyetleri artabilir.
<b>Verimlilik</b>	Dış kaynak sağlayıcılar genellikle belirli alanlarda uzmanlaşmıştır ve bu uzmanlıkları sayesinde işleri daha verimli şekilde gerçekleştirebilirler.	Dış kaynak sağlayıcının iş süreçleri tam olarak şirketin ihtiyaçlarına uygun değilse ya da yeterli uzmanlığa sahip değilse verimlilik elde edilemeyebilir.
<b>Uzmanlığa Erişim</b>	Daha uzman ve profesyonel çalışanlardan hizmet almayı sağlar.	Uzmanlaşmış firmalarla çalışırken, şirketin kendi bilgi ve becerileri geride kalabilir.
<b>Kalite</b>	Daha kaliteli hizmet üretilmesini sağlar.	Yeterli denetim ve kontrol sağlanmazsa kalite standartlarında düşüşler yaşanabilir.
<b>Teknoloji</b>	Örgütlerin pahalı teknolojilere yatırım yapmasına gerek kalmaz.	Dış kaynak sağlayıcılarının teknolojileri ve süreçleri, şirketin ihtiyaçlarıyla tam olarak uyumlayabilir.
<b>Esneklik</b>	Dış kaynak kullanımı, örgütlere iş süreçlerinde esneklik sağlar.	Uzun vadeli sözleşmeler, şirketin dış kaynak sağlayıcısına bağlı kalmasına ve iş gereksinimlerinde ani değişiklikler veya acil durumlarda esnekliği kaybetmesine neden olabilir.
<b>Risk Paylaşımı</b>	Dış kaynak kullanımında, operasyonel riskler hizmet sağlayıcıya devredilir.	Dış kaynak sağlayıcısı hizmetini yerine getirmezse, bu durum şirketin operasyonlarını olumsuz etkileyebilir.
<b>Gizlilik ve Güvenlik</b>	İyi düzenlenmiş güvenlik protokolleri ve gizlilik sözleşmeleri ile bu risk minimize edilebilir.	Bilgi ve veri paylaşımı, güvenlik açıklarına neden olabilir.
<b>Kontrol</b>	Sözleşme, performans kriterleri ve denetim ile süreç üzerinde kontrol sağlanabilir.	Dış kaynak kullanımı, bazı iş süreçlerinin doğrudan kontrolünü kaybetmek anlamına gelir.
<b>Kültür</b>	Net kurallar ve sağlıklı iletişim ile kültürel farklılık sorunları aşılabılır.	Kültürel farklılıklar nedeniyle amaç, beklenti ve bakış açıları çelişebilir.
<b>İletişim</b>	Teknolojik araçlarla iletişim zorlukları azaltılabilir.	Dış kaynak sağlayıcılarla iletişim ve koordinasyon sorunları ortaya çıkabilir.
<b>Eğitim</b>	Sağlık kuruluşları, teknik ve güncel bilgiye erişim sağlayabilir.	Dış kaynak kullanımı hastanelerin eğitim verme fonksiyonunu aksatabilir veya engelleyebilir.

**Kaynak:** Literatür kapsamında araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur.

Uğurlu ve Bozdemir (2022) tarafından yapılan araştırmada manyetik rezonans görüntüleme (MR) hizmetinin dış kaynak kullanımı ile verilmesinin hastanenin kendi imkânlarından verilmesinden daha karlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Benzer olarak Tavakol ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan

araştırmada MR görüntülerinin dış kaynak kullanımı ile incelenmesi ve raporlanması, hastanenin kendi bünyesinde yapılmasından daha düşük maliyetli olduğu tespit edilmiştir. Bir radyolojik görüntüleme hizmetinde dış kaynak kullanımı ile ücreti daha düşük olarak sağlanabiliyorsa, yöneticiler daha düşük ücreti benimseme yönünde karar alacaktır (Dixon ve FitzGerald, 2008). Dış kaynak kullanımı ile maliyetler düşürülmekte ve personel sayısında %1-10 oranında azalma meydana gelmektedir (Rahimi, Mizrahi ve Magnezi, 2011).

Ayrıntılı özelliklere sahip şartname ve sözleşmenin bulunmaması ve gerekli hizmetler için detaylı bir plan yapılmadan dış kaynak kullanımı daha yüksek maliyetlere yol açacaktır (Olofsson vd., 2019). Teleradyoloji kullanan kuruluşlarda çalışan doktorlar, dış kaynaklı raporların klinik doğruluğuna daha az güvenmektedir. Bu da raporları kontrol etmek için ekstra zaman harcamalarına neden olmaktadır. Böylece dış kaynak kullanımından beklenen finansal tasarruflar kısmen aşınmaktadır (Bardy ve Becker, 2019). Dış kaynak kullanımına karşı bir argüman, işlem maliyeti ekonomisi literatüründen çıkarılabilir. Dış tedarikçiler, teşvik yapıları dış kaynak kullanan firmalarınkinden önemli ölçüde farklı olduğu için fırsatçı davranabilirler. Tedarikçi, fırsatçı davranarak daha fazla kazanç elde etmek için ürün kalitesini düşürebilir. Bu sorunlar, dış kaynak kullanan firmaların performansı izlemeleri ve tedarikçilere işbirliği yapmaları ve bilgi paylaşımları için teşvikler sağlamaları gerektiği anlamına gelir ki bu da maliyetli bir iş olabilir (Mol, 2007).

*Verimlilik:* Dış kaynak kullanımı hastanelerde maliyetlerin düşürülmesine, personel ve kaynak verimliliğinin artırılmasına önemli katkı sağlamaktadır (Karahana, 2009). Dış kaynak kullanımı hastanelerde yardımcı ve destek hizmetlerinde personel etkililiğini ve verimliliğini artırmıştır (Gözüküçük ve Çelik, 2012). Eriş (2017) tarafından yapılan araştırmada hastane yöneticilerinin %71'inin dış kaynak kapsamında görev yapan çalışanların performansından memnun oldukları belirlenmiştir.

*Uzmanlığa erişim:* Hızla değişen pazarlarda, dış kaynak kullanımı firmaların, dış tedarikçilerin yatırımlarından, yeniliklerinden ve uzmanlaşmış profesyonel yetkinliklerinden faydalanabilir (Berry vd., 2021). Dış kaynak kullanımının temel faydalarından biri örgütlerin uzmanlaşmış becerilerden uygun maliyetli bir şekilde yararlanmasına olanak tanımasıdır (Sharpe, 1997; Altman ve Gunderman, 2008). Dış kaynak kullanımı, radyologların yerel uzman klinisyenleriyle birlikte daha karmaşık uzman çalışmaları yapmalarına ve giderek daha önemli hale gelen klinik-radyolojik ve multidisipliner ekip toplantılarına katılmalarına olanak tanıyabilir. Ayrıca uzman eksikliği bulunan bir radyoloji bölümü, özellikle geceleri ve personel üyelerinin hastalık veya izin zamanlarında rutin işlerin bir kısmının dış kaynak kullanımına verilmesini de faydalı bulabilir. Ancak radyologların tüm alt uzmanlık alanlarında güvenle raporlama yapamayacağının farkında olunmalıdır (Dixon ve FitzGerald, 2008). Bu durum dış kaynak kullanımı ile raporlanan radyolojik görüntülerin

yeniden değerlendirilmesine ve ek maliyetlere neden olabilir (Tavakol vd., 2011). Dış kaynak hizmeti sunan radyoloji firmaların yeterli uzman radyologu istihdam ettiğinden emin olunmalıdır (Khorsand ve Dubinsky, 2017).

*Kalite:* Dış kaynak kullanımı, kamu sektöründe hizmet sunumunun kalitesini artırma potansiyeline sahiptir. Karar vericiler dış kaynak kullanımını ekonomik, verimli, etkili ve eşit hizmet sunumu sağlamak için bir araç olarak görmektedirler (Mabonesho, 2022). Hastane yöneticilerin %80'inden fazlası dış kaynak kullanımının hizmet kalitesini artırdığını belirtmektedir (Kuşak ve Dülek, 2023). Yunanistan'daki kamu hastaneleri yöneticilerinin üçte ikisi, dış kaynak kullanımı ile hizmet kalitesi düzeyinde iyileşmenin sağlandığını düşünmektedir (Moschuris ve Kondylis, 2006). Ancak raporlama yapan teleradyologların önceki raporlara ve görüntülere erişimi olmadığında kaçınılmaz olarak hatalara ve hizmet kalitesinin zarar görmesine neden olabilir (Dixon ve FitzGerald, 2008). Dış kaynak şirketlerinden gelen raporların güvenilirliğine dair oluşan şüphe, klinisyenlerin raporu okumak yerine görüntüleri kendileri incelemek durumunda kalmaktadır. Görüntünün tekrar klinisyen tarafından incelenmesi hastanın anamnezi, muayenesi ve tedavisi için gereken sürenin kısıtlanmasına neden olmaktadır (Karavas ve Hirik, 2019).

*Teknoloji:* Dış kaynak kullanımı faaliyetleri yoluyla bir firma, üretim ve diğer ilgili tesis ve teknolojilerdeki toplam varlık yatırım seviyesini azaltabilir. Bu firmanın gelecekteki gelir akışları için oldukça stratejik görülen faaliyetlere daha fazla yatırım yapılabileceği anlamına gelmektedir (Mol, 2007). Hastaneler dış kaynak kullanımı ile önemli yatırım gerektiren tıbbi cihazlara ulaşabilmektedir. Ayrıca tıbbi cihazların kalibrasyonu, bakım onarımı, yedek parça ve sarf malzeme temini konusuna para ve kaynak ayırmamaktadır (Gözüküçük ve Çelik, 2012). Dış kaynak kullanımı, örgütlerin doğrudan yatırım yapmadan veya üstlenmek istediklerinden daha fazla riske girmeden en son beceri ve teknolojilerin avantajlarından yararlanmalarını sağlamaktadır (Sharpe, 1997). Özellikle çok pahalı radyoloji cihazlarının temin edilmesinde hastaneler dış kaynak kullanımına yönelmektedir.

*Esneklik:* Dış kaynakları kullanarak, bir tedarikçiden diğerine geçmek kısmen daha kolaydır (Mol, 2007). Kılıç ve Koç (2016) tarafından yapılan araştırmada dış kaynak kullanımının hastanelerin esnekliğini artırdığı bulunmuştur.

*Risk paylaşımı:* Sağlık hizmetlerinde riskler genellikle finansal, operasyonel, yasal ve hasta güvenliği ile ilgili olabilir. Dış kaynak kullanımı, bu risklerin bir kısmını dış hizmet sağlayıcılara aktararak hastane üzerindeki yükü hafifletebilir. Ayrıca hastaneler, dış tedarikçi tarafından devralınan işlevleri yönetme sorumluluğundan kurtulur. Ancak, doğru yönetilmediğinde bu süreç, yeni riskler doğurabilir ve risk paylaşımı dengesiz hale gelebilir (Berry vd., 2021).

*Gizlilik ve güvenlik:* Sağlık hizmetlerinde kullanılan verilerin çoğu, kişisel ve hassas bilgileri içermektedir. Dış kaynak kullanımında, hastanenin bilgi sistemlerine dış hizmet sağlayıcılarının erişimi söz konusu olduğunda, bu verilere yetkisiz kişilerce erişilme riski artar. Bu nedenle, dış kaynak kullanımı sırasında hastaların tıbbi kayıtlarının, kişisel bilgilerinin ve diğer kritik verilerin güvenli bir şekilde korunması büyük önem taşımaktadır (Berry vd., 2021; Kuşak ve Dülek, 2023; Aygün ve Sevim, 2024).

*Kontrol:* Hastane yönetimi, dış kaynak sağlayıcılarına belli görevleri devrettiklerinde bu süreçler üzerindeki doğrudan kontrolü kaybetmektedirler. Özellikle klinik hizmetlerde dış kaynak kullanıldığında, dış kaynak kullanan kuruluş en önemli hizmet değeri olan yüksek kaliteli hasta bakımı üzerindeki kontrolü kaybetme riskiyle karşı karşıyadır (Berry vd., 2021). Özellikle kötü ve belirsiz sözleşmenin hazırlanması, dış kaynak sağlama işlevlerinin yetersiz planlanması, kötü ortak seçimi, dış kaynaklı işlevlerini değerlendirme, yönetme ve izleme becerilerinin olmaması hizmet sağlayıcı üzerindeki kontrolün kaybedilmesine neden olmaktadır (Aygün ve Sevim, 2024). Klinik kalite üzerindeki kontrol kaybı riskinin yüksek olmasının yanı sıra hatalar ve hastalara yönelik potansiyel zararlar ortaya çıkması muhtemeldir (Mark, Parslow ve Tomaszewski, 2018).

*Kültür:* Hastanelerde dış kaynak kullanımı, kurumsal kültür açısından çeşitli çatışmalara yol açma riskini barındırmaktadır. Bu kültürel çatışmalar, hastane içi çalışanlar ile dış kaynak sağlayıcıların farklı değerler, iş yapma biçimleri ve beklentileri nedeniyle ortaya çıkabilir. Sağlık sektörü gibi yüksek hassasiyet ve koordinasyon gerektiren bir alanda, bu çatışmalar hasta bakımı kalitesini ve genel verimliliği olumsuz etkileyebilir (Weaver vd., 2013; Aygün ve Sevim, 2024). Kılıç ve Güdük (2017) tarafından yapılan araştırmada dış kaynak kullanımı kapsamında çalışan personelin tam anlamıyla kurum kültürünü benimsemediği sonucuna ulaşılmıştır.

*İletişim:* Avrupa Radyoloji Derneği, radyologların, sevk eden doktorlarla doğrudan konsültasyon için müsait olduklarında ve hizmetlerinin sağlandığı klinik bağlamı anladıklarında hastalara daha fazla değer sağladıklarını belirtmektedir (Bardy, 2021). Radyoloji hizmetleri dış kaynak kullanıldığında iletişim ve bilgi paylaşımı özellikle zordur. Dahası, kurum dışı radyologlar genellikle hastaların önceki görüntüleme kayıtlarına veya tıbbi geçmişine erişemezler. Sevk eden doktor ile kurum dışı bir radyolog arasındaki zayıf veya hiç olmayan iletişim, etkili ve güvenli bakımı tehlikeye atabilir (Dixon ve FitzGerald, 2008; Graham vd., 2019; Berry vd., 2021).

Radyolojik hizmetlerin giderek artan bir yüzdesi dış kaynaklı hale geldikçe, radyologlar hasta temasını ve hasta-hekim ilişkileri kurma fırsatını kaybetmektedir. Ayrıca bir hastanın devam eden radyolojik çalışmalarının her biri farklı bir radyolog tarafından yorumlanabilir ve hiçbirisi sürecin zamanla evrildiğini görmez. Başka bir iletişim sorunu ise radyologlar ve diğer sağlık profesyonelleri arasındaki ilişkilerle ilgilidir. Özellikle endişe verici bir husus, radyologlar ve diğer sağlık profesyonelleri arasındaki kişisel temastan

faaydalanan saygı ve güven düzeyiyle ilgilidir.       bazı durumlarda sevk eden hekim ile radyologların, hastalarının radyolojik bulgularını tartışması elzemdir (Boland, 2007; Altman ve Gunderman, 2008).  etin ve diğ rleri (2023) tarafından yapılan araştırmada muhtemel iletişim eksikliğı ve denetim sorunları nedeniyle dış raporlamanın etkinliğinin i  raporlamadan daha d ş   olduğu bulunmuştur.

*Eğitim:* Eğer firma kendisi bir faaliyeti ger ekleştirmiyorsa, o zaman bundan nasıl bir öğrenme elde edebilir veya faaliyetten kaynaklanabilecek yenilikleri nasıl benimseyebilir? Zımnı bilgi edinmek için özellikle önemli kabul edilen bir öğrenme biçimi, yaparak öğrenmedir. Bu nedenle dış kaynak kullanımı öğrenmeye ve yeniliğı sınırlandırabilir (Mol, 2007). Mark, Parslow ve Tomaszewski (2018) tarafından yapılan araştırmada katılımcılar dış kaynak kullanımı düzenlemelerinin eğitim programları ve akademik klinik patoloji  ğretim  yeleri üzerinde önemli olumsuz etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Radyoloji görüntüleme hizmetinin sürekli dış kaynaklı sağlayıcılara devredilmesi, hastanede görevli radyoloji personelin “becerilerinin azaltılmasına” neden olmaktadır. Beklenmeyen veya belirsiz anormalliklerin tanınması, çok sayıda normal vakanın ve geniş bir normal varyasyon yelpazesinin görülmesine bağlıdır (Dixon ve FitzGerald, 2008).

## SONUÇ VE  NER LER

Son yıllarda hastaneler, temel yetkinliklere odaklanmak, hizmet kalitesini artırmak, maliyetleri düşürmek, yüksek tutarlı yatırımlardan kaçınmak, uzman işgücü eksikliğini gidermek, verimliliğı artırmak, hizmeti yaygınlaştırmak ve sürekliliğini sağlamak gibi amaçlarla dış kaynak kullanımına yönelmektedir. Ancak dış kaynak kullanımına yönelik bu amaçlara ulaşmak her zaman mümkün olmamaktadır. Dış kaynak kullanımı, temel yetkinliklerin kaybedilmesi, hizmet süreci ve kalitesi üzerinde kontrolün kaybedilmesi, öngörülemeyen maliyetlerin ortaya çıkması, dış tedarikçiye bağımlı hale gelinmesi, bilgi gizliliğı ve güvenliğı ile ilgili risklerin ortaya çıkması, kültürel farklılıkların sorunlara yol a ması ve eğitim sürecindeki aksamalar gibi birçok farklı riskleri bünyesinde barındırmaktadır.

Dış kaynak kullanma nedenleri ile riskleri bağlamında hastaneler dış kaynak kullanımından en iyi şekilde yararlanmak için doğru süreçleri belirlemeli, güvenilir ve deneyimli tedarikçilerle çalışmalı, etkili sözleşmeler yapmalı ve sürekli kalite kontrolü sağlamalıdır. Bu adımlar, dış kaynak kullanımının avantajlarını en üst düzeye çıkarırken dezavantajlarını minimize etmeye yardımcı olacaktır. Hastane yöneticileri dış kaynak kullanımı kararı alırken dikkatli değerlendirme yapmalı ve özellikle hangi iş süreçlerinin dışarıdan sağlanacağını stratejik olarak planlamalıdır. Hastaneler, dış kaynak kullanımını verimli bir şekilde yönetmek, potansiyel avantajlardan fayda sağlamak ve dezavantajlardan kaçınmak için stratejik bir yaklaşım benimsemelidir. Hastanelerin dış kaynak kullanımında avantaj elde etmek ve

dezavantajlardan kaçınmak için uygulayabileceği stratejilere yönelik ilgili literatürden (McIvor, 2000; Altman ve Gunderman, 2008; Dixon ve FitzGerald, 2008; Young, 2008; Andersen ve Jakobsen, 2010; Mousavi vd., 2015; Olofsson vd., 2016; Graham vd., 2019; Berry vd., 2021; Ömürgönülşen ve Selvi Sarıgül, 2021) geliştirilen öneriler şunlardır:

- Hastaneler, dış kaynak kullanımı için hangi iş süreçlerinin uygun olduğunu dikkatlice belirlemelidir. Kritik klinik süreçler ve hasta bakım hizmetleri gibi alanlarda dış kaynak kullanımı, kalite kontrolünü zorlaştırabileceği için bu tür hizmetlerde dış kaynak kullanımından kaçınılmalıdır.

- Hastaneler, dış kaynak sağlayıcılarının deneyim, kalite standartları, güvenilirlik ve sektörel uzmanlıklarını dikkatle değerlendirmelidir.

- Dış kaynak kullanımı süreci, iyi yapılandırılmış bir sözleşme ile ölçülebilir detaylı performans standartları ve göstergeleri net bir şekilde belirlenmelidir.

- Hastaneler, dış kaynak sağlayıcılarının performansını belirli kalite standartlarına ve performans ölçütlerine göre düzenli olarak takip etmeli ve değerlendirme yapılmalıdır.

- Hastaneler, dış kaynak sağlayıcılarla zorunlu ve acil durumlarda esnekliği sağlayabilecek sözleşmeler yapmalıdır.

- Hastaneler ile dış kaynak sağlayıcılar arasındaki sürekli ve açık bir iletişim mekanizması kurulmalıdır.

- Kültürel farklılıklar veya farklı yönetim anlayışları nedeniyle yaşanabilecek iletişim sorunlarının önüne geçmek için düzenli toplantılar ve raporlama sistemleri kullanılmalıdır.

- Hastaneler, dış kaynak kullanırken hasta verileri gibi hassas bilgilerin korunmasına özen göstermelidir. Sağlık hizmetlerinde veri gizliliği kritik öneme sahip olduğundan, dış kaynak sağlayıcılarının veri güvenliği standartlarını karşılaması gerekir.

- Beklenmeyen radyolojik bulgularla karşılaşıldığında radyolog ile klinisyen arasında iletişimi sağlayacak yolların belirlenmesi mutlaka gereklidir.

- Dış kaynak kullanımı ile alınan radyolojik raporlar, hastanede düzenlenen raporlarla aynı tarzda olmalıdır. Aksi takdirde, sevk eden klinisyenler bazı raporların içeriğini anlamayacaktır. Bu konuda standartlaştırılmış raporlama metodolojisi kullanılmalıdır.

- Raporlama yapan radyoloğun veya ilgili meslektaşın iletişim bilgileri (telefon, e-posta vb.) rapor nerede oluşturulursa oluşturulsun her raporda sağlanmalıdır.

Sağlık hizmetlerinde dış kaynak kullanımı, hasta bakımını doğrudan etkilemeyen hizmetler için en uygundur. Sağlık hizmeti kuruluşları, klinik uzmanlıkları, hasta merkezli hizmete bağlılıkları ve yüksek kaliteli bakım sunmada, güçlü kanıtlar olmadan klinik kalitenin kontrolünü diğer kuruluşlara devretme konusunda özellikle dikkatli olmalıdır (Andersen ve Jakobsen,

2010). Radyolojik hizmetlerinde dış kaynak kullanımı organize edilirken sevk eden hekimlerin ihtiyaçlarını göz önünde bulundurmalı ve uygun sözleşmeler geliştirmelidir (Olofsson vd., 2016). Dış kaynaklı raporlarla ilgili klinisyenlerin sorularını tartışmak için disiplinlerarası toplantılar planlanmalıdır (Graham vd., 2019).

Dış kaynak kullanımı kararları nadiren tamamen stratejik bir bakış açısıyla alınmaktadır. Birçok firma kısa vadeli bir bakış açısı benimsemekte ve öncelikli olarak kısa vadeli maliyet azaltma arayışıyla motive olmaktadır. Bu durum uzun vadede birçok riski barındırmakta ve önlenemez sorunlara yol açmaktadır. Dış kaynak kullanımı stratejik bir bakış açısıyla gerçekleştirilmesi ve örgütün genel stratejisine entegre edilmesi gerekmektedir (McIvor, 2000). Çoğu zaman yöneticiler, yalnızca giderleri azaltmayı gerekçe göstererek bireysel ve kurumsal boyutları ve özellikleri dikkate almadan dış kaynak kullanımını gerçekleştirmektedir. Bu nedenle, yetkililerin dış kaynak kullanımı sözleşmelerini ve düzenlemelerini belirlerken yalnızca ekonomik yönleri değil, aynı zamanda bireysel ve insani yönleri de dikkate almaları önemlidir (Mousavi vd., 2015). Dış kaynak kullanımı bir değişim yönetimi stratejisidir. Ancak finansal, kalite ve çalışma uygulamaları sorunlarına çare değildir. Başarıyı sağlamak için süreç ve insanların etkili bir şekilde yönetilmesi hala gereklidir (Young, 2008).

## REFERANSLAR

- Altman, D. J., ve Gunderman, R. B. (2008). Outsourcing: A primer for radiologists. *Journal of the American College of Radiology*, 5(8), 893-899. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2008.03.005>
- Andersen, L. B., ve Jakobsen, M. (2010). Does ownership matter for the provision of professionalized services? Hip Operations at Publicly and Privately Owned Clinics in Denmark. *Public Administration*, 89(3), 956-974. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9299.2010.01881.x>
- Arslan, A., ve Kaya, R. R. (2023). Sağlık alanı öğrencilerinin mesleki uygulama derslerine yönelik metaforik algılarının değerlendirilmesi. *SDÜ Sağlık Yönetimi Dergisi*, 5(2), 147-159.
- Aubert, B. A., Dussault, S., Patry, M., ve Rivard, S. (1999). Managing the risk of it outsourcing. *Proceedings of the 32nd Annual Hawaii International Conference on Systems Sciences* (s. 1-11). Maui, HI, USA: IEEE. <https://doi.org/10.1109/HICSS.1999.772972>
- Aygün, S., ve Sevim, B. (2024). Türkiye'de üniversite hastanelerinde dış kaynak kullanımı (outsourcing) sürecinde karşılaşılan risklerin belirlenerek ahp metodu ile önceliklendirilmesi. *Anadolu Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 25(2), 285-304. <https://doi.org/10.53443/anadoluibfd.1378251>
- Bardy, A. P. (2021). The vanishing radiologist—an unseen danger, and a danger of being unseen. *European Radiology*, 31, 5998-6000. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07723-1>

- Bardy, A. P., ve Becker, C. D. (2019). Teleradiological outsourcing—compromises and hidden costs. *European Radiology*, 29, 1647-1648. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-6014-5>
- Barthélemy, J. (2003). The seven deadly sins of outsourcing. *Academy of Management Perspectives*, 17(2), 87-98. <https://doi.org/10.5465/ame.2003.10025203>
- Berry, L. L., Letchuman, S., Ramani, N., ve Barach, P. (2021). The high stakes of outsourcing in health care. *Mayo Clinic Proceedings*, 96(11), 2879-2890. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.07.003>
- Bettis, R. A., Bradley, S. P., ve Hamel, G. (1992). Outsourcing and industrial decline. *Academy of Management Perspectives*, 6(1), 7-22. <https://doi.org/10.5465/ame.1992.4274298>
- Boland, F. W. (2007). The radiology world is flat: problems or solutions for radiologists? *Journal of the American College of Radiology*, 4(11), 754-757. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2007.04.012>
- Bozdemir, E., ve Öcel, Y. (2016). Hastanelerde dış kaynak kullanımının maliyet minimizasyonu açısından analizi: bolu izzet baysal eğitim ve araştırma hastanesi manyetik rezonans (mr) cihazı örneği. *Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 20(3), 1051-1070.
- Brant-Zawadzki, M. N. (2007). Special focus—outsourcing after hours radiology: one point of view—outsourcing night call. *Journal of the American College of Radiology*, 4(10), 672-674. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2007.04.011>
- Çetin, M., Solak, N., Türk, İ., ve Güreşçi, K. (2023). Efficiency of Outsourcing Reporting in Thorax Computed Tomography Evaluation: Retrospective Analysis of 350 Thoracic Surgery Cases. *Thoracic Research and Practice*, 24(1), 34-39. <https://doi.org/10.5152/ThoracResPract.2023.22100>
- Çil Koçyiğit, S., Kadı, Z., ve Sorucuoğlu, A. (2019). Sağlık bakanlığı hastanelerinin dış kaynaktan yararlanma durum analizi: ankara ili örneği. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 22(2), 325-344.
- Dixon, A. K., ve FitzGerald, R. (2008). Outsourcing and teleradiology: potential benefits, risks and solutions from a uk/european perspective. *Journal of the American College of Radiology*, 5(1), 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2007.09.010>
- Emikönel, S., Tekin, E., ve Türkmen, İ. (2023). Radyoloji derneklerinin radyoloji uzmanlarının yaşadıkları sorunlara yönelik sağladığı destekler: türkiye bağlamında bir inceleme. Editör A. Mısırlıoğlu, *Yöntemden Yönetime: Sağlıkta İlerleme Haritası* (s. 196 -230). Ankara: Bidge Yayınevi.
- Eriş, H. (2017). Hastanelerde dış kaynak kullanımı yöntemiyle istihdam edilen personelin performansları hakkında yöneticilerin görüşleri: şanlıurfa örneği. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, 3(2), 1-13.
- Gilley, K. M., ve Rasheed, A. (2000). Making more by doing less: an analysis of outsourcing and its effects on firm performance. *Journal of Management*, 26(4), 763-790. [https://doi.org/10.1016/S0149-2063\(00\)00055-6](https://doi.org/10.1016/S0149-2063(00)00055-6)
- Gözüküçük, M., ve Çelik, Y. (2012). Sağlık bakanlığı hastanelerinde dışarıdan sağlık hizmeti alımı: karşılaşılan sorunlar ve çözüm önerileri. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 15(2), 1-25.
- Graham, Y., Hayes, C., Mehrotra, P., Spratt, J., Siddle, K., ve Cox, J. (2019). Clinicians' perceptions of the quality of outsourced radiology and actions

- taken around perceived imaging errors in practice. *European Radiology*, 29, 1649-1654. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5873-5>
- Hancox, M., ve Hackney, R. (2001). IT Outsourcing: Frameworks for conceptualizing practice and perception. *Information Systems Journal*, 10(3), 217-237. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2575.2000.00082.x>
- Harland, C., Knight, L., Lamming, R., ve Walker, H. (2005). Outsourcing: Assessing the risks and benefits for organisations, sectors and nations. *International Journal of Operations ve Production Management*, 25(9), 831-850. <https://doi.org/10.1108/01443570510613929>
- Ishizaka, A., Bhattacharya, A., Gunasekaran, A., Dekkers, R., ve Pereira, V. (2019). Outsourcing and offshoring decision making. *International Journal of Production Research*, 57(13), 4187-4193. <https://doi.org/10.1080/00207543.2019.1603698>
- Ivanova, D., ve Vodenova, P. (2019). Outsourcing in design-process-problems and opportunities. *Innovation in Woodworking Industry and Engineering Design*, 15, 93-100.
- Kakabadse, A., ve Kakabadse, N. (2002). Trends in outsourcing: Contrasting USA and Europe. *European Management Journal*, 20(2), 189-198. [https://doi.org/10.1016/S0263-2373\(02\)00029-4](https://doi.org/10.1016/S0263-2373(02)00029-4)
- Karaca, M., Daş, M. Ö., ve Şengül, A. (2022). Dış kaynak kullanımının maliyet minimizasyonu bakımından incelenmesi: bir sağlık kurumunda çamaşırhane hizmetleri örneği. *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 32(1), 203-214. <https://doi.org/10.18069/firatsbed.996360>
- Karahan, A. (2009). Dış kaynak kullanımının verimlilik üzerine etkisi (hastane yöneticileri üzerine bir araştırma). *Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 12(21), 185-199.
- Karavas, E., ve Hirik, E. (2019). Diagnostic errors in computed tomography outsourcing: analysis of a single center. *Annals of Medical Research*, 26(6), 968-972. <https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2019.03.150>
- Khorsand, D., ve Dubinsky, T. (2017). The commoditization of radiology: are we our own worst enemy? *Ultrasound Quarterly*, 33(1), 3-5. <https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000279>
- Kılıç, C. H., ve Güdük, Ö. (2017). Sağlık hizmetlerinde dış kaynak kullanımının kurumsal kültür bağlamında değerlendirilmesi: bir hastane örneği. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 4(2), 81-89. <https://doi.org/10.5455/sad.13-1490969429>
- Kılıç, T., ve Koç, Ö. (2016). Hastaneleri dış kaynak kullanımına yönelten nedenler üzerine bir araştırma. *Aydın Sağlık Dergisi*, 2(1), 67-81.
- Kuşak, Y., ve Dülk, B. (2023). Dış kaynak kullanımına dair yöneticilerin algılarının değerlendirilmesi: kamu hastaneleri üzerine bir uygulama. *Van Yüzcü Yıl Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 8(16), 317-336. <https://doi.org/10.54831/vanyuiibfd.1383866>
- Mabonesho, E. F. (2022). Accounting for outsourcing of non-core services in tanzania public sector: The perception of managers. *Journal of Service Science and Management*, 15(6), 613-640. <https://doi.org/10.4236/jssm.2022.156035>
- Mark, R. E., Parslow, T. G., ve Tomaszewski, J. E. (2018). Outsourcing of academic clinical laboratories: experiences and lessons from the association of

- pathology chairs laboratory outsourcing survey. *Academic Pathology*, Apr 2(5), 2374289518765435. <https://doi.org/10.1177/2374289518765435>
- McIvor, R. (2000). A practical framework for understanding the outsourcing process. *Supply Chain Management*, 5(1), 22-36. <https://doi.org/10.1108/13598540010312945>
- Mol, M. J. (2007). Outsourcing design, process, and performance. *Cambridge: Cambridge University Press*.
- Moschuris, S. J., ve Kondylis, M. N. (2006). Outsourcing in public hospitals: a Greek perspective. *Journal of Health Organization and Management*, 20(1), 4-14. <https://doi.org/10.1108/14777260610656534>.
- Mousavi, H., Khodamoradi, F., Zarinabadi, C. R., Saadati, H. M., Mohammadi, M., Mahboubi, M., ve Mousavi, N. (2015). The effect of radiology services outsourcing on patients' satisfaction in tehran city hospitals. *Journal of Medicine and Life*, 8(Spec Iss 3), 31-35.
- Olofsson, P. T., Blomqvist, L., Fridell, K., ve Aspelin, P. (2016). Referring physicians' experiences of outsourcing radiological examinations – A variety of views on the consequences. *Radiography*, 22(1), 64-68.
- Olofsson, P., Aspelin, P., Bohlin, J., ve Blomqvist, L. (2019). The impact of contracts on outsourcing computed tomography examinations from a swedish public university hospital to a private radiology unit. *Radiography*, 25(2), 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2018.12.014>
- Ömürganülşen, M., ve Selvi Sarıgül, S. (2021). Tedarik zinciri yönetiminde yöneticilerin dış kaynak kullanımı konusunda algılarının değerlendirilmesi: sağlık sektöründe bir uygulama. *Verimlilik Dergisi*, 1, 17-34. <https://doi.org/10.51551/verimlilik.700895>
- Perry, C. R. (1997). Outsourcing and union power . *Journal of Labor Research*, 18(2), 521-534.
- Pfeffer, J., ve Salancik, G. (1978). The external control of organizations: a resource dependence perspective. New York: Harper ve Row.
- Prahalad , C. K., ve Hamel, G. (1990). The core competence of the corporation. *Harvard Business Review*, 68(3), 79-93.
- Rahimi, B., Mizrahi, R., ve Magnezi, R. (2011). The challenges and opportunities of implementing outsourcing in private and public hospitals in Israel. *Harefuah*, 150(1), 56-60.
- Sharpe, M. (1997). Outsourcing, organizational competitiveness, and work. *Journal of Labor Research*, 18(4), 535-549.
- Shiels, W. E. (2010). Pediatric teleradiology outsourcing: Downside considerations. *Pediatric Radiology*, 40, 1349–1352. <https://doi.org/10.1007/s00247-010-1666-y>
- Söyler, S., ve Kurtuldu Zekioğlu, A. (2017). Sağlık hizmetlerinde dış kaynak kullanımı: bir alan araştırması. *Sağlık Yönetimi Dergisi*, 1(1), 11-20.
- Tavakol, P., Labruto, F., Bergstrand, L., ve Blomqvist, L. (2011). Effects of outsourcing magnetic resonance examinations from a public university hospital to a private agent. *Acta Radiologica*, 52(1), 81-85. <https://doi.org/10.1258/ar.2010.090320>.
- Tekin, E., ve Emikönel, S. (2023). Comparison of mobile health application examples in turkey and the world. Editör U. Akkücü, *Handbook of Research*

- on *Quality and Competitiveness in the Healthcare Services Sector* (s. 223 - 236). Hershey: IGI Global.
- Türkmen, İ., ve Özkara, B. (2023). Kutsalın yıkımı: Hekimlik mesleğine ilişkin toplumsal algıdaki değişimin değerlendirilmesi. Editör E. Kaya, *Sosyolojik, Felsefi ve Tarihi Yönleriyle Hekimlik* (s. 119 -142). Ankara: Nobel Yayınevi.
- Uğurlu, K. M., ve Bozdemir, E. (2022). Klinik manyetik rezonans görüntüleme hizmetlerinde dış kaynak kullanımının maliyet-fayda analizi: düzce üniversite hastanesi örneği. *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 32(2), 593-604. <https://doi.org/10.18069/firatsbed.1027159>
- Weaver, S. J., Lubomski, L. H., Wilson, R. F., Pfoh, E. R., Martinez, K. A., ve Dy, S. M. (2013). Promoting a culture of safety as a patient safety strategy: A systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 158, 369-374.
- Williamson, O. E. (1975). Markets and hierarchies. New York: Free Press.
- Williamson, O. E. (1979). Transaction-cost economics: The governance of contractual relations. *The Journal of Law and Economics*, 22(2), 233-261. <https://doi.org/10.1086/466942>
- Williamson, O. E. (1985). The economic institutions of capitalism: firms, markets and relational contracting. New York: Free Press.
- Young, S. (2008). Outsourcing in public health: A case study of contract failure and its aftermath. *Journal of Health Organization and Management*, 22(5), 446-464. <https://doi.org/10.1108/14777260810898688>.
- Young, S. H. (2003). Outsourcing and benchmarking in a rural public hospital: does economic theory provide the complete answer? *Rural Remote Health*, 3(1), 1-14. <https://doi.org/10.22605/RRH124>



# Tip 1 Diyabette İskemik Kalp Hasarı ve Endoplazmik Retikulum Stresinin Rolü

**Zerrin KUTLU<sup>1</sup>**

---

1- Doç. Dr.: Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. ORCID No: 0000-0002-6279-9810 [kutluzerrin@atauni.edu.tr](mailto:kutluzerrin@atauni.edu.tr)

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin (BAP) TCD-2024-13019 numaralı proje desteğiyle gerçekleştirilmiştir. Sağladıkları kıymetli katkılar için şükranlarımızı sunarız

## GİRİŞ

Tip 1 diyabet, pankreasta bulunan  $\beta$  hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu oluşan ve kronik seyir gösteren bir hastalıktır. (Quattrin, Mastrandrea, & Walker, 2023) Diyabetli bireylerin %9,5 ile %55'inde kalp hastalıkları gelişmekte olup, bu hastalarda en yaygın ölüm nedenlerinden biri kardiyovasküler (KV) hastalıklardır. (Jeddi, Gheibi, Kashfi, Carlström, & Ghasemi, 2020; Smigoc Schweiger, Battelino, & Groselj, 2021) Dünya genelinde en yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip KV hastalıklardan biri iskemik kalp hastalığıdır. (Y. Yu et al., 2016) Diyabetik miyokardiyumda oksidatif stres, iskemik hasarını daha da ağırlaştırabilir. İskemi sonrasında artan reaktif oksijen türleri (ROT), reperfüzyon sırasında daha da yükselir ve bu süreçte kalbin sarkoplazmik retikulumuna zarar vererek, kalp hücrelerindeki proteinlerin yapısını ve fonksiyonunu bozarak endoplazmik retikulum (ER) stresinin gelişmesine neden olur. ROT artışının tetiklediği bu süreç, iskemik hasar sonrası endoplazmik retikulum stresine yol açar. (Lai et al., 2020)

### 1. İSKEMİK KALP HASTALIĞI ve DİYABET ARASINDAKİ İLİŞKİ

Kalp ve kan damarlarının bozukluğu sonucu oluşan iskemik kalp hastalığı (İKH), KV hastalıklar arasında dünyada en sık görülen ölüm nedenlerinden biridir. KV risk faktörlerinden bazıları İKH'nın patogenezinde de önemli rol oynamaktadır. Diyabet, İKH için en güçlü risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir. Diyabetli hastalarda KV hastalık riski iki kat daha fazla olup en sık görülen ölüm nedenlerinden biri de İKH'dır. (Severino et al., 2018) Diyabette uzun süreli hiperglisemi, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açar. Mikrovasküler hasar, özellikle retinayı, böbrekleri, hem otonom hem de periferik sinir sistemini etkilerken,

kalp, beyin ve alt ekstremiteler hem mikro hem de makrovasküler bozukluklardan etkilenir. (Schnell et al., 2013)

## 2. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ

### *Tanımı ve Mekanizmaları*

ER stresi, kardiyovasküler ve diyabet dahil olmak üzere çok sayıda hastalıkla ilişkili olan evrimsel olarak korunmuş bir hücre stres tepkisidir.(Ruan et al., 2020; E. M. Wang et al., 2019; Zhang et al., 2019) ER, fizyolojik koşullar altında proteinlerin katlanması, birleştirilmesi, modifikasyonu ve  $Ca^{2+}$  depolanması gibi hücresel süreçlerde önemli rol oynayan bir organeldir. ROT aşırı üretimi gibi stres uyaranlarına maruz kalan ER'un homeostazı bozulur ve bu da katlanmamış/yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olur. Bu değişikliklerin sonucunda ER işlev bozukluğuna neden olan ve ER stresi olarak bilinen bozukluğa yol açar. (Ruan et al., 2020; L.-M. Yu et al., 2019)

Endoplazmik retikulum (ER) stresi, katlanmamış proteinlerin birikmesiyle tetiklenir ve PERK, ATF6 ve IRE1 adlı üç transmembran sensör tarafından algılanır. Bu sensörler, ER şaperonları ve bozunma bileşenlerinin üretimini artırarak katlanmamış protein yanıtını (UPR) başlatır. Normalde GRP78 adlı protein bu sensörlere bağlıdır ve onları inaktif halde tutar. ER stresi başladığında, GRP78 bu sensörlerden ayrılarak yanlış katlanmış proteinlerle etkileşir. Bu süreç, protein sentezini azaltarak ER'nin fonksiyonunu yeniden kazanmasına yardımcı olur. Ancak, ER fonksiyonu geri kazanılamazsa hücre apoptoz yoluyla ölür. (Fajardo, Meijer, & Kruyt, 2016; Ruan et al., 2020)

PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4-CHOP yolu, endoplazmik retikulum (ER) stresinde önemli bir hücresel yanıt mekanizmasıdır. (Brewer & Diehl, 2000; Ruan et al., 2020) PERK proteini, normalde GRP78 ile bağlıdır, ancak ER stresinde serbest kalarak aktif hale gelir. Bu aktivasyon, eIF2 $\alpha$ 'nın fosforilasyonuna

yol açar, bu da genel protein sentezini azaltır ve yalnızca ATF4 ve CHOP gibi spesifik proteinlerin üretimini destekler. (Oyadomari et al., 2002; Ruan et al., 2020)ATF4, CHOP'un ifadesini artırarak hücreyi apoptoza yönlendirir. Böylece, PERK yolu ER stresine karşı hücrel savunmada ve gerektiğinde hücre ölümünü başlatmada kritik rol oynar. (Ruan et al., 2020; Yao et al., 2017)

ATF6 sinyal yolu, yanlış katlanmış proteinlerin birikimini algılayarak ATF6 proteininin aktivasyonuna yol açar. (Correll et al., 2019; Ruan et al., 2020)ATF6, Golgi aygıtına taşınarak burada site-1 ve site-2 proteazları tarafından kesilir. Kesilen N-terminal parçası çekirdeğe geçer ve burada, protein katlanma ve kalite kontrolüyle ilgili genlerin transkripsiyonunu düzenler. Bu süreç, ER stresine yanıt vererek protein katlanmasını iyileştirmeye yardımcı olur. (Korennykh & Walter, 2012; Ruan et al., 2020)

IRE1, iki alt türü olan bir transmembran glikoproteindir: IRE1 $\alpha$  ve IRE1 $\beta$ . IRE1 $\alpha$ , çeşitli dokularda bulunurken, IRE1 $\beta$  yalnızca bağırsak epitel hücrelerinde ifade edilir. (Ruan et al., 2020; Tsuru et al., 2013)IRE1 $\alpha$ , katlanmamış proteinlerin birikimini algılayarak GRP78/BIP ile ayrıştır ve aktivasyon süreci başlar. (Han, Yan, & Shi, 2013; Ruan et al., 2020; Tsuru et al., 2013; B. Yu, Wen, Xiao, Han, & Shi, 2014) Ardından, dimerize olur ve kendini trans-otofosforile ederek endonükleaz alanını aktif hale getirir. Bu alan, Xbp1 genini etkileyerek 26 nükleotid çıkarımı yapar ve bu süreç, UPR hedef genlerinin transkripsiyonunu artıran bir mRNA üretir. (Ruan et al., 2020; Walter & Ron, 2011)IRE1 $\alpha$  ve Xbp1'in aktivasyonu, protein katlanmasını destekleyen şaperonların transkripsiyonunu da artırır. Ayrıca, IRE1 $\alpha$ -Xbp1 sinyal yolunun aktivasyonu apoptozu inhibe ederek hücre çoğalmasını destekleyebilir. (Palam, Baird, & Wek, 2011; Ruan et al., 2020)

### **3. TİP1 DİYABET ve ER STRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Endoplazmik retikulum (ER), proteinlerin salgı yoluna girdiği ve endomembran sistemine eklenmesi veya hücre dışı boşluğa salınması için

gerekli olan doğal 3B yapılara katlandığı önemli bir hücre içi organelidir. ER'nin protein katlanması, hücre içi  $Ca^{2+}$  depolanması ve düzenlenmesi ve de lipid biyosentezi gibi ana işlevleri bulunmaktadır. Hücrenin hayatta kalabilmesi için, ER homeostazı, uygun protein katlanması, birleştirilmesi ve salgılanması gerekmektedir. (S. Wang & Kaufman, 2012) Hepatositler, B lenfositleri ve pankreas  $\beta$ -hücreleri gibi profesyonel salgı hücreleri, salgı yoluna giren yüksek miktarda protein nedeniyle ER stresine diğer hücrelerden daha duyarlıdır. Bu hücrelerde dengeli bir ER ortamının korunması, stresin önlenmesi için özellikle önemlidir. Proinsülin sentezinde ani artış ve/veya ER'de  $Ca^{2+}$  dengesinin bozulması gibi durumlar ER homeostazını bozarak, ER lümeninde katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olur. Bu durum, hücre içi katlanmamış protein tepkisi (UPR) olarak bilinen sinyal yollarını harekete geçirir. (Yong, Johnson, Arvan, Han, & Kaufman, 2021)  $\beta$  hücrelerinde ER homeostazının sürdürülememesi, fonksiyon kaybına ve hücre ölümüne yol açar ve ayrıca insanlarda iki ana gruba ayrılabilen diyabet mellitusa neden olur. Pankreas  $\beta$ -hücreleri, kan glikoz seviyelerindeki artışla proinsülin sentezi ve insülin salgılanmasını artıracak şekilde doğal olarak duyarlıdır. (Arunagiri et al., 2019; Liu et al., 2018) Ancak, uzun süre yüksek kan glikoz seviyeleri  $\beta$ -hücrelerine zarar verebilir. Bunun yanı sıra, diyabete ilerlerken, periferik dokularda insülin direnci gelişir. Bu duruma yanıt olarak,  $\beta$ -hücreleri daha fazla insülin üretmeye çalışarak telafi eder ve bu da ER stresini artırır. (Arunagiri et al., 2019)

#### **4. İSKEMİK KALP HASARINDA ER STRESİNİN ROLÜ**

Endoplazmik retikulum (ER), kardiyomiyositlerde protein sentezi ve katlanması için hayati önem taşır; bu süreçler, kalbin düzgün çalışması için gereklidir. (Minamino, Komuro, & Kitakaze, 2010) ER'de stres başladığında, Hücresel Yanıt (UPR) devreye girer. Ancak UPR, stresi hafifletmekte yetersiz kalırsa, PERK, ATF6 ve IRE1 gibi UPR'nin ana

şinyal proteinlerinin sürekli aktivasyonu, hücre ölümüne yol açabilecek ek şinyal yollarını tetikleyebilir. (Yoneda et al., 2001) UPR, iskemik kalp hasarında hem koruyucu hem de zararlı etkiler gösterebilir (Szegezdi et al., 2006) ve bu etkiler, ER stresinin niteliği ve ATF6, PERK ve IRE1 gibi proteinlerin aktivasyon seviyesine bağlıdır. Örneğin, ATF6 koruyucu proteinlerin üretimini desteklerken, PERK apoptotik şinyalleri tetikleyebilir. Kısa süreli iskemi, koruyucu protein değişikliklerine yol açabilirken, uzun süreli iskemi hücre hasara neden olabilir. (Martindale et al., 2006; Ruan et al., 2020) Patolojik ER stresi, bozulmuş  $Ca^{2+}$  dengesi, artmış apoptotik şinyalleme ve protein salgılanma bozuklukları ile ilişkilidir. (Ruan et al., 2020; X. Wang, Xu, Gillette, Jiang, & Wang, 2018; Yang & Paschen, 2016) Xbp1 ve ATF6,  $Ca^{2+}$  aşırı yüklenmesi veya iskemiyeye bağlı hücre ölümünü hafifletebilir.  $Ca^{2+}$  aşırı yüklenmesi, I/R hasarında önemli bir rol oynar ve ATP azalması ile şiddetlenir. ATP azaldığında, ER’de depolanan hücre içi  $Ca^{2+}$  seviyeleri düşer ve bu da ek hücre stresine yol açar. (Ruan et al., 2020)

## KAYNAKLAR

- Arunagiri, A., Haataja, L., Pottekat, A., Pamenan, F., Kim, S., Zeltser, L. M., . . . Itkin-Ansari, P. (2019). Proinsulin misfolding is an early event in the progression to type 2 diabetes. *Elife*, 8, e44532.
- Brewer, J. W., & Diehl, J. A. (2000). PERK mediates cell-cycle exit during the mammalian unfolded protein response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(23), 12625-12630.
- Correll, R. N., Grimes, K. M., Prasad, V., Lynch, J. M., Khalil, H., & Molkenin, J. D. (2019). Overlapping and differential functions of ATF6 $\alpha$  versus ATF6 $\beta$  in the mouse heart. *Scientific reports*, 9(1), 2059.
- Fajardo, N. M. P., Meijer, C., & Krut, F. A. (2016). The endoplasmic reticulum stress/unfolded protein response in gliomagenesis, tumor progression and as a therapeutic target in glioblastoma. *Biochemical pharmacology*, 118, 1-8.
- Han, F., Yan, S., & Shi, Y. (2013). Single-prolonged stress induces endoplasmic reticulum-dependent apoptosis in the hippocampus in a rat model of post-traumatic stress disorder. *PLoS One*, 8(7), e69340.
- Jeddi, S., Gheibi, S., Kashfi, K., Carlström, M., & Ghasemi, A. (2020). Protective effect of intermediate doses of hydrogen sulfide against myocardial

- ischemia-reperfusion injury in obese type 2 diabetic rats. *Life Sciences*, 256, 117855.
- Korennykh, A., & Walter, P. (2012). Structural basis of the unfolded protein response. *Annual review of cell and developmental biology*, 28(1), 251-277.
- Lai, L., Liu, Y., Liu, Y., Zhang, N., Cao, S., Zhang, X., & Wu, D. (2020). Role of endoplasmic reticulum oxidase 1 $\alpha$  in H9C2 cardiomyocytes following hypoxia/reoxygenation injury. *Molecular medicine reports*, 22(2), 1420-1428.
- Liu, M., Weiss, M. A., Arunagiri, A., Yong, J., Rege, N., Sun, J., . . . Arvan, P. (2018). Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20, 28-50.
- Martindale, J. J., Fernandez, R., Thuerauf, D., Whittaker, R., Gude, N., Sussman, M. A., & Glembotski, C. C. (2006). Endoplasmic reticulum stress gene induction and protection from ischemia/reperfusion injury in the hearts of transgenic mice with a tamoxifen-regulated form of ATF6. *Circulation research*, 98(9), 1186-1193.
- Minamino, T., Komuro, I., & Kitakaze, M. (2010). Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Circulation research*, 107(9), 1071-1082.
- Oyadomari, S., Koizumi, A., Takeda, K., Gotoh, T., Akira, S., Araki, E., & Mori, M. (2002). Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 109(4), 525-532.
- Palam, L. R., Baird, T. D., & Wek, R. C. (2011). Phosphorylation of eIF2 Facilitates Ribosomal Bypass of an Inhibitory Upstream ORF to Enhance CHOP Translation\* $\diamond$ . *Journal of Biological Chemistry*, 286(13), 10939-10949.
- Quattrin, T., Mastrandrea, L. D., & Walker, L. S. (2023). Type 1 diabetes. *The lancet*, 401(10394), 2149-2162.
- Ruan, Y., Zeng, J., Jin, Q., Chu, M., Ji, K., Wang, Z., & Li, L. (2020). Endoplasmic reticulum stress serves an important role in cardiac ischemia/reperfusion injury. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(6), 1-1.
- Schnell, O., Cappuccio, F., Genovese, S., Standl, E., Valensi, P., & Ceriello, A. (2013). Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 12, 1-10.
- Severino, P., D'Amato, A., Netti, L., Pucci, M., De Marchis, M., Palmirotta, R., . . . Fedele, F. (2018). Diabetes mellitus and ischemic heart disease: the role of ion channels. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 802.
- Smigoc Schweiger, D., Battelino, T., & Groselj, U. (2021). Sex-related differences in cardiovascular disease risk profile in children and adolescents with type 1 diabetes. *International journal of molecular sciences*, 22(19), 10192.
- Szegezdi, E., Duffy, A., O'Mahoney, M. E., Logue, S. E., Mylotte, L. A., O'Brien, T., & Samali, A. (2006). ER stress contributes to ischemia-induced cardiomyocyte apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 349(4), 1406-1411.
- Tsuru, A., Fujimoto, N., Takahashi, S., Saito, M., Nakamura, D., Iwano, M., . . . Kohno, K. (2013). Negative feedback by IRE1 $\beta$  optimizes mucin production in goblet cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(8), 2864-2869.

- Walter, P., & Ron, D. (2011). The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*, 334(6059), 1081-1086.
- Wang, E. M., Akasaka, H., Zhao, J., Varadhachary, G. R., Lee, J. E., Maitra, A., . . . Katz, M. H. (2019). Expression and clinical significance of protein kinase RNA-Like endoplasmic reticulum kinase and phosphorylated eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$  in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*, 48(3), 323-328.
- Wang, S., & Kaufman, R. J. (2012). The impact of the unfolded protein response on human disease. *Journal of Cell Biology*, 197(7), 857-867.
- Wang, X., Xu, L., Gillette, T. G., Jiang, X., & Wang, Z. V. (2018). The unfolded protein response in ischemic heart disease. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 117, 19-25.
- Yang, W., & Paschen, W. (2016). Unfolded protein response in brain ischemia: a timely update. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(12), 2044-2050.
- Yao, Y., Lu, Q., Hu, Z., Yu, Y., Chen, Q., & Wang, Q. K. (2017). A non-canonical pathway regulates ER stress signaling and blocks ER stress-induced apoptosis and heart failure. *Nature communications*, 8(1), 133.
- Yoneda, T., Imaizumi, K., Oono, K., Yui, D., Gomi, F., Katayama, T., & Tohyama, M. (2001). Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress. *Journal of Biological Chemistry*, 276(17), 13935-13940.
- Yong, J., Johnson, J. D., Arvan, P., Han, J., & Kaufman, R. J. (2021). Therapeutic opportunities for pancreatic  $\beta$ -cell ER stress in diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(8), 455-467.
- Yu, B., Wen, L., Xiao, B., Han, F., & Shi, Y. (2014). Single prolonged stress induces ATF6  $\alpha$ -dependent endoplasmic reticulum stress and the apoptotic process in medial frontal cortex neurons. *BMC neuroscience*, 15, 1-11.
- Yu, L.-M., Dong, X., Zhang, J., Li, Z., Xue, X.-D., Wu, H.-J., . . . Wang, H.-S. (2019). Naringenin Attenuates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury via cGMP-PKG1 $\alpha$  Signaling and In Vivo and In Vitro Studies. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019(1), 7670854.
- Yu, Y., Sun, G., Luo, Y., Wang, M., Chen, R., Zhang, J., . . . Sun, X. (2016). Cardioprotective effects of Notoginsenoside R1 against ischemia/reperfusion injuries by regulating oxidative stress-and endoplasmic reticulum stress-related signaling pathways. *Scientific reports*, 6(1), 21730.
- Zhang, L., Wang, Y., Zhang, L., Xia, X., Chao, Y., He, R., . . . Zhao, W. (2019). ZBTB7A, a miR-663a target gene, protects osteosarcoma from endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis by suppressing LncRNA GAS5 expression. *Cancer letters*, 448, 105-116.



# **Avasopasem Manganeze: Süperoksit Dismutaz Mimetik Etkisi ve İskemik Kalp Hasarında Rolü**

**Zerrin KUTLU<sup>1</sup>**

---

1- Doç. Dr.: Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. ORCID No: 0000-0002-6279-9810 kutluzerrin@atauni.edu.tr

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin (BAP) TCD-2024-13019 numaralı proje desteğiyle gerçekleştirilmiştir. Sağladıkları kıymetli katkılar için şükranlarımızı sunarız

## 1. OKSİDATİF STRES ve SÜPEROKSİT DİSMUTAZ

Oksidatif stres (OS), hücrelerin hayatta kalmasını ve sağlığını tehdit eden sürekli bir risktir. Bu riski azaltmaya yönelik temel savunma mekanizmalarından biri süperoksit dismutaz (SOD) enzimleridir. SOD'lar, oksidatif dengenin korunmasında hayati bir rol oynar. İnsan hücrelerinde üç farklı SOD tipi bulunur: sitoplazmada Cu/ZnSOD (SOD1), mitokondride MnSOD (SOD2) ve ekstraselüler alanda EcSOD3 (SOD3). Bu SOD'lar, süperoksit radikallerinin iki aşamalı enzimatik yıkımı yoluyla etkisiz hale getirilmesini sağlar. İlk aşamada süperoksit radikalleri ( $O_2^{\bullet-}$ ) SOD'lar aracılığıyla hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene dönüştürülür. Ardından,  $H_2O_2$  diğer enzimlerle daha zararsız bileşiklere parçalanır. (Sonis, 2021a)

Süperoksit radikalleri, birçok hastalığın gelişimi ve ilerlemesi üzerinde etkili olan oksidatif stresin başlıca sebeplerindendir. OS kontrolünde, SOD enzimleri ve diğer antioksidan mekanizmalar serbest radikallerin belirli bir düzeyde tutulmasını sağlar. Ancak, süperoksit radikalleri aşırı üretildiğinde, bu doğal antioksidan savunma sistemi yetersiz kalabilir. Bu durum, süperoksitlerin doku hasarını tetikleyen kritik bir faktör haline gelmesine yol açar. (Sonis, 2021a, 2021b)

Ayrıca, inflamasyon sırasında nitrik oksit ( $\bullet NO$ ), süperoksit ( $O_2^{\bullet-}$ ) ve peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) gibi moleküller önemli rol oynar. Süperoksit, nitrik oksit ile hızlıca reaksiyona girerek  $ONOO^-$  oluşturur; bu da proteinlerin nitrasyonuna, DNA hasarına ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. Normalde, mitokondriyal MnSOD, bu reaksiyonları kontrol altında tutar. Ancak yüksek inflamasyon durumlarında, süperoksit düzeyi MnSOD'nin kapasitesini aştığında,  $ONOO^-$  oluşumu hızlanır ve MnSOD geri dönüşü olmayan şekilde inhibe olabilir. Bu durum inflamasyonun daha da artmasına yol açar. (Karlsson, Jynge, & Ignarro, 2020)

## 2. İSKEMİK KALP HASARINDA OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

İskemik kalp hasarında oksidatif stresin rolü, reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNT) etkileri üzerinden etkilidir. ROT, süperoksit anyonu ( $O_2^{\bullet-}$ ), hidroksil radikali ( $\bullet OH$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), tekli oksijen ( $^1O_2$ ) ve hipokloröz asit ( $HClO$ ) gibi bileşenleri içerir. RNT ise nitroksil anyonu ( $NO^-$ ), nitrosonyum katyonu ( $NO^+$ ), nitrojenin daha yüksek oksitleri, peroksinitrit ve dinitrosil demir komplekslerini kapsar. (Kurian, Rajagopal, Vedantham, & Rajesh, 2016; Navarro-Yepes et al., 2014) Peroksinitrit,  $\bullet NO$  ile reaksiyona girerek biyomoleküllerin oksitleyici ve nitratlayıcı etkileşimlerini başlatır. (Camara, Lesnefsky, & Stowe, 2010; Kurian et al., 2016; Stowe & Camara, 2009)

Wolff'un araştırmasına göre, kalpteki oksijen iletimi ile tüketimi arasındaki oran diğer dokulardan 1,6 ila 1,8 kat daha yüksektir; bu durum, miyokarda aşırı oksijen tüketimini gösterir. Elektron kabul eden moleküler oksijen, NADPH oksidaz ve ksantin oksidaz enzimleri gibi enzimatik yollarla veya mitokondriyal elektron taşıma zincirinde semiubikinon gibi redoks aktif bileşikler aracılığıyla tek değerlikli indirgeme yoluyla süperoksit anyonuna dönüşebilir. (Kurian et al., 2016; Wolff, 2008) Bu süperoksit, SOD enzimi veya kendiliğinden dismutasyon yoluyla hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) dönüşür. (Camara et al., 2010; Kurian et al., 2016)

$H_2O_2$ ,  $Fe^{2+}$  ile Fenton reaksiyonuna girerek oldukça reaktif bir radikal olan hidroksil radikalini ( $\bullet OH$ ) oluşturur. Ayrıca, nötrofiller ve makrofajlar gibi lökositlerin salgıladığı miyeloperoksidaz (MPO) enzimi,  $H_2O_2$ 'yi kullanarak hipoklorit ( $HOCl$ ) üretir ve bu güçlü oksidan, lipitler, proteinler ve DNA gibi biyomoleküllere zarar verebilir. (Ho, Galougahi, Liu, Bhindi, & Figtree, 2013; Kurian et al., 2016)

Miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarı sırasında, ROT üretimi ve salınımı artar. İskemik kalp hasarında oksidatif stresin temel kaynağı, hücrelerin oksijen algılama kabiliyeti nedeniyle mitokondrilerde gerçekleşir.

Sağlıklı miyokardda, mitokondriyal solunumun yan ürünü olarak düşük seviyede ROS üretimi olur ve bu seviyeler SOD tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Ancak iskemik durumlarda ve reperfüzyon sürecinde, mitokondrideki elektron taşıma zincirinin (ETS) kompleks I ve III'ünden elektron sızıntısı artar. Bu sızıntı, mitokondriyal fosfolipit kardiyolipine zarar verir, bu da ATP üretiminin azalmasına ve ADP/ATP taşıyıcılarının işlev bozukluğuna yol açar. Kalpte, interfibriller (IFM) ve subsarkolemmal mitokondriler (SSM) gibi iki farklı mitokondri tipi vardır. Yapılan araştırmalar, bu mitokondri türlerinin oksidatif strese farklı tepkiler verdiğini ve özellikle reperfüzyon fazında SSM'nin daha fazla ROS ürettiğini göstermiştir.  $H_2O_2$  gibi bazı oksidanlar mitokondriyel zar boyunca sitoplazmaya yayılabilirken, mitokondrilerde üretilen diğer radikallerin sitoplazmaya kaçması daha zordur. (Kurian et al., 2016)

### 3. AVASOPASEM MANGANESE

Avasopasem manganez (GC4419), yakın zamanda baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu (HNSCC) için standart sisplatin ve radyoterapi alan hastalarda oral mukozitin şiddetinde önemli bir azalma gösteren bir Faz 3 klinik çalışmasını (NCT03689712) tamamlayan seçici bir süperoksit dismutaz mimetidir. (Christensen et al., 2023)

#### *Avasopasem Manganez'in Süperoksit Dismutaz Mimetik Etkisi ve İskemik Kalp Hasarında Rolü*

Avasopasem manganez (GC4419), SOD mimetik bir bileşik olarak süperoksiti  $H_2O_2$  dönüştürerek inflamatuvar yanıtları düzenler ve oksidatif hasarı azaltır. Bu etkinin mekanizması, süperoksitin nitrik oksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) oluşumunu engellemesine dayanır; böylece protein nitrasyonu, DNA hasarı ve çoklu organ yetmezliği gibi oksidatif stres kaynaklı hasarlar azalır. Avasopasem, MnSOD enzimatik kapasitesini aşan yüksek inflamatuvar stres koşullarında,  $O_2^-$  seviyelerini kontrol altında tutar ve böylece MnSOD'un geri dönüşümsüz şekilde

engellenmesini önler. (Karlsson et al., 2020) Radyasyon tedavisi esnasında kanserli hastaların sağlıklı dokularında toksisiteyi sınırlama kabiliyeti nedeniyle dikkat çeken bu bileşik, özellikle baş boyun kanserlerinde radyasyona bağlı mukozitin hafifletilmesinde etkili bir seçici SOD mimetiği olarak araştırılmaktadır. Avasopasem, kanser hücrelerini yüksek doz radyasyona karşı daha duyarlı hale getirirken, terapötik olarak normal dokuları koruma potansiyeli sunmaktadır. Üstün farmakokinetik özellikleri ve güvenlik profili sayesinde, avasopasem mangan, oksidatif stresle ilişkili çeşitli patolojilerde etkili bir tedavi seçeneği olarak klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. (Sonis, 2021a)

Çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda en yaygın etyolojiler oksidatif stresin artmış seviyesidir, bunun için önemli kanıtlar serbest radikallerin bu sağlık bozukluklarının patofizyolojisine dahil olduğunu göstermektedir. Kalpte düşük ROT seviyelerinin normal kardiyak sinyalleme, büyüme adaptasyonları ve matris değişikliklerinde, yüksek ROT seviyeleri ise, patofizyolojik yeniden şekillendirme, apoptoz ve odacık disfonksiyonunda önemli bir rol oynar. (Saxena, Selvaraj, Khare, & Chaudhary, 2022; Tseng et al., 2020)

SOD, vasküler dokularda üretilen süperoksiti nötralize ederek oksidatif stresin önemli bir düzenleyicisi olarak rol oynar ve endotel hücreleri üzerinde koruyucu bir etki sağlar. SOD türlerinin yeterli seviyede olması, damar duvarlarındaki ROT biyoaktivitesini düzenler ve bu da kardiyovasküler sağlığı korur. SOD, süperoksiti hidrojen peroksit'e dönüştürerek pH dengesini korur, inflamasyonu azaltır ve trombosit-endotel hücre yapışmasını önler. (Rajendran et al., 2014; Saxena et al., 2022; Srivastava, Singh, Patel, & Singh, 2017) Bu süreç, oksidatif stres kaynaklı vasküler yeniden şekillenmeyi engeller ve böylece iskemik kalp hasarını azaltmaya katkıda bulunur. Ayrıca, avasopasem gibi SOD mimetikleri, ROS

seviyesini kontrol altında tutarak yüksek inflamatuvar stresin neden olduğu kalp hastalıklarına karşı koruyucu bir etki gösterebilir. (Saxena et al., 2022)

## KAYNAKLAR

- Camara, A. K., Lesnefsky, E. J., & Stowe, D. F. (2010). Potential therapeutic benefits of strategies directed to mitochondria. *Antioxidants & redox signaling*, 13(3), 279-347.
- Christensen, K. A., Tarabichi, O., Sho, S., Hernández, H., Hunger, B., Fath, M. A., . . . Spitz, D. R. (2023). Small molecule superoxide dismutase mimetic avasopasem manganese for the mitigation of cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Research*, 83(7\_Supplement), 5062-5062.
- Ho, E., Galougahi, K. K., Liu, C.-C., Bhindi, R., & Figtree, G. A. (2013). Biological markers of oxidative stress: applications to cardiovascular research and practice. *Redox biology*, 1(1), 483-491.
- Karlsson, J. O. G., Jynge, P., & Ignarro, L. J. (2020). May mangafodipir or other SOD mimetics contribute to better care in COVID-19 patients? *Antioxidants*, 9(10), 971.
- Kurian, G. A., Rajagopal, R., Vedantham, S., & Rajesh, M. (2016). The role of oxidative stress in myocardial ischemia and reperfusion injury and remodeling: revisited. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016(1), 1656450.
- Navarro-Yepes, J., Burns, M., Anandhan, A., Khalimonchuk, O., Del Razo, L. M., Quintanilla-Vega, B., . . . Franco, R. (2014). Oxidative stress, redox signaling, and autophagy: cell death versus survival. *Antioxidants & redox signaling*, 21(1), 66-85.
- Rajendran, P., Nandakumar, N., Rengarajan, T., Palaniswami, R., Gnanadhas, E. N., Lakshminarasiah, U., . . . Nishigaki, I. (2014). Antioxidants and human diseases. *Clinica chimica acta*, 436, 332-347.
- Saxena, P., Selvaraj, K., Khare, S. K., & Chaudhary, N. (2022). Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme: Role in human diseases. *Biotechnology letters*, 1-22.
- Sonis, S. T. (2021a). Superoxide dismutase as an intervention for radiation therapy-associated toxicities: Review and profile of avasopasem manganese as a treatment option for radiation-induced mucositis. *Drug Design, Development and Therapy*, 1021-1029.
- Sonis, S. T. (2021b). Treatment for oral mucositis—current options and an update of small molecules under development. *Current Treatment Options in Oncology*, 22(3), 25.
- Srivastava, S., Singh, D., Patel, S., & Singh, M. R. (2017). Treatment of rheumatoid arthritis by targeting macrophages through folic acid tailored superoxide dismutase and serratiopeptidase. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 41, 431-435.
- Stowe, D. F., & Camara, A. K. (2009). Comprehensive Invited Review Mitochondrial Reactive Oxygen Species Production in Excitable Cells: Modulators of Mitochondrial and Cell Function. *Antioxidants & redox signaling*, 11(6).

- Tseng, V., Ni, K., Allawzi, A., Prohaska, C., Hernandez-Lagunas, L., Elajaili, H., . . . Triggs-Raine, B. (2020). Extracellular superoxide dismutase regulates early vascular hyaluronan remodeling in hypoxic pulmonary hypertension. *Scientific reports*, 10(1), 280.
- Wolff, C. B. (2008). Normal cardiac output, oxygen delivery and oxygen extraction. In *Oxygen transport to tissue XXVIII* (pp. 169-182): Springer.



# Fermente Gıdalar ve Sağlık

**Zeynep KİLCİ<sup>1</sup>**

1- Öğr. Gör. Dr.; Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Gıda Bilimi ve Teknolojisi,  
[znale@bandirma.edu.tr](mailto:znale@bandirma.edu.tr) ORCID No: 0000-0003-1700-859

## ÖZET

Fermente gıdalar, neredeyse 10.000 yıldır insan beslenmesinin bir parçası olmuş ve 21. yüzyılda çeşitlilik düzeyleri oldukça artmıştır. Fermente gıdaların sağlık faydaları yoğun bir şekilde araştırılmış; insan sağlığını olumlu yönde etkileyebilecek biyoaktif peptitler ve mikrobiyal metabolitlerin belirlenmesi bu ilginin artmasına neden olmuştur. Her bir fermente gıda genellikle kendine özgü bir mikroorganizma popülasyonuna ev sahipliği yapar. Tüketildiğinde fermente gıdalardan gelen besinler ve mikroorganizmalar bağırsak mikrobiyotası ile etkileşime girebilir ve günümüzde metagenomik teknikler sayesinde tür ve suş düzeyinde incelenebilir. Fermente gıda suşlarının bağırsakta geçici veya uzun süreli kolonizasyonu ya da fermente gıdaların yerli bağırsak mikroorganizmaları üzerindeki etkileri bu sayede belirlenebilir. Bu derleme temel gıda fermentasyon yollarını ve ilgili mikroorganizmaları, sağlık üzerine potansiyel faydalarını ve bu gıdaların fermentasyon sürecinde üretilen bileşikler veya gastrointestinal geçişte hayatta kalabilen fermente gıda mikroorganizmaları ile etkileşim yoluyla bağırsak mikrobiyotasını nasıl etkileyebileceğini ele almaktadır. Bu inceleme, fermente gıdaların kısa ve uzun vadede bağırsak mikrobiyotasını etkileyebileceğini açıkça göstermektedir ve bu gıdaların insan diyetinde önemli bir bileşen olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

*Anahtar Kelimeler – Fermentasyon, fermente gıdalar, gıda mikrobiyotası, diyet*

## GİRİŞ

Fermente gıdalar, antik çağlardan beri insan beslenmesinin bir parçası olmuştur. Fermentasyonun bilinçli uygulanmasına dair en eski kanıtlar M.Ö. 7000 yılına tarihlenen ve pirinç, bal ve meyve fermente etmek için kullanılan seramik kaplarda Çin'de bulunmuştur (McGovern vd., 2004). Ancak yiyecekler depolandığında kendiliğinden fermentasyona maruz kaldığı için, fermente gıdaların kazara üretimi ve tüketimi büyük olasılıkla bundan çok öncesine dayanmaktadır (Tamang vd., 2020). 1670'lerde Antonie Philips van Leeuwenhoek tarafından keşfedilen mikroorganizmalar başlangıçta gıda bozulması ve hastalık etkenleri olarak dikkat çekmişse de, kısa sürede patojen bakterilere karşı antibiyotik üretme yetenekleri ve insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri gibi faydalı uygulamaları da keşfedilmiştir. Ancak, mikroorganizmaların insanlık tarihi boyunca oynadığı muhtemelen en önemli rol, fermentasyon yoluyla gıda koruma prosesine katılımları olmuştur (Vitorino & Bessa, 2017; Macor & Cotter, 2018). Fermentasyon, mikroorganizmaların, genellikle şekerlerden ve çoğunlukla anaerobik koşullar altında enerji üretmek için alkol, karbondioksit ve/veya organik asitler ürettikleri bir süreç olarak tanımlanabilir. Fermentasyon sürecinde

alkollerin ve organik asitlerin birikimi ile buna bağılı olarak gıda substratlarının asitliğinin artması, diğerk mikroorganizmaların büyümesini ve gıda sistemindeki enzimlerin aktivitesini engelleyerek bozulma hızını azaltır ve uzun raf ömrüne sahip gıdaların elde edilmesini sağlar (Chilton vd., 2015; Kilci & Korkmaz, 2024).

Gıda fermentasyonunun birincil fonksiyonu artırılmış gıda güvenliği ve uzatılmış raf ömrü etrafında dönerken, fermente gıdalar çeşitli sağlık yararları ile de ilişkilendirilmektedir (Korkmaz vd., 2023). Bu hipotezin en erken savunucularından biri, yaşam süresinin uzatılmasında gıdanın potansiyeli ile ilgilenen Élie Metchnikoff'tur. Metchnikoff bir makalesinde, Bulgar köylülerinin uzun ömürlerini o dönemde ülkenin temel gıdalarına, özellikle ekşimisüte bağlar. Deneylerinde, fermente gıdalardaki laktik asit bakterilerinin (LAB) insan konakçısına faydalı 'dezenfekte edici yapılar' ürettiğini bulmuştur (Metchnikoff, 2004). Dolayısıyla, fermente gıdalar, 1900'lerin başlarından itibaren insan sağlığıyla olumlu bir şekilde ilişkilendirilmeye başlanmış olup bu gıdaların sağlığı nasıl iyileştirebileceği teorik olarak aşağıdaki başlıklar halinde özetlenmiştir:

- i. Fermentasyon süreci sonucunda üretilen biyoaktif bileşikler dahil fermente gıdaların doğrudan artan besin değeri,
- ii. Yerli bağırsak mikro florasının büyümesini teşvik edecek besin maddelerinin sağlanması,
- iii. Fermente gıdalardaki mikroorganizmaların bağırsak mikrobiyomunun bir bileşeni haline gelmeleri

Sonuç olarak araştırmacılar fermente gıdaların diyet yönergelerine dahil edilmesini önermektedir. Chilton vd. (2015), fermente gıdaların insan beslenmesinin uzun süredir doğal bir bileşeni olması, mevcut ve yeni ortaya çıkan besinsel ve terapötik faydaları ile bu gıdaların düzenli tüketilmesi ve gıda tüketim yönergelerine dahil edilmesi gerektiğini savunmaktadır. Ayrıca en temel haliyle “yaşayan mikroorganizmalar” olarak tanımlanan probiyotik bakteriler, yeterli miktarlarda tüketildiğinde konakçının sağlığına fayda sağlayabilen fermente gıda mikrobiyomunun bir parçası olabilmektedir (Gilliland, 2001). Birçok fermente gıda, üretim sürecinde eklenen veya peynirde bulunan ve fermente gıdalarda büyüüp gelişebilen non-starter laktik asit bakterileri gibi probiyotik potansiyele sahip bakteriler içermektedir (Leroy & De Vuyst, 2004). “Fonksiyonel Gıdalar” Japonya'da türetilmiş yasal bir terimdir ve 1999 yılında Avrupa'da, yeterli besinsel etkilerinin ötesinde vücutta bir veya daha fazla hedef fonksiyonu olumlu yönde etkileyebileceğini tatmin edici bir şekilde gösteren gıdalar olarak tanımlanmıştır. Bu da sağlığın ve iyilik halinin iyileştirilmesi ve/veya hastalık riskinin azaltılmasıyla ilgili bir şekilde gerçekleşmektedir. Fermente gıdaların bağırsak mikrobiyomu üzerinde olumlu etkiler yaratma potansiyeli ile fermente gıdaların gerçekten de fonksiyonel gıdalar olarak tanımlanıp tanımlanamayacağını belirlemek için bu konunun araştırılmaya devam edilmesi önerilmektedir (Shimizu, 2003).

Bu derleme çalışmasında fermente gıdalara ve bunların potansiyel sağlık yararlarına ilişkin bir bilgilendirmenin ardından fermente gıdaların bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Fermente gıdaların bağırsak sistemine potansiyel faydaları; gıdada bulunan canlı mikroorganizmaların sindirim sistemi ve özellikle mide geçişi süresince hayatta kalarak bağırsak mikrobiyomunun bir parçası şeklinde geçici ya da kalıcı olarak yerleşmesi yoluyla veya yerli bağırsak mikrobiyotası büyümesini destekleyen besin maddelerinin sağlanması yoluyla gerçekleşebilir. İlerleyen başlıklarda bu yollar üzerine daha detaylı açıklamalara yer verilecektir.

## **FERMENTE GIDALAR**

Yiyeceklerin fermente edilmesi ile ilgili en eski kanıtlar, M.Ö. 7000 civarında Neolitik döneme ve Çin'e kadar uzanmaktadır. Bu dönem nispeten nispeten kıtlık dönemlerinin ardından gelip görece bol gıda bulunan mevsimler ve tarımın gelişimiyle çakışmaktadır (McGovern vd., 2004). Tarım uygulamalarının M.Ö. 9000 civarında Güneybatı Asya'da başladığına ve bu dönemde keçi, koyun ve sığırların evcilleştirildiğine dair kanıtlar bulunmuştur. M.Ö. 6500'lerde sütün fermente edilerek peynir yapımına yönelik ilkel süreçlerin ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bu sürecin en önemli avantajı ürünün raf ömrünü uzatmasıdır; böylece bol gıda bulunan bir dönemdeki yiyecekler, kıtlık dönemlerinde saklanmak üzere korunmuştur. Ayrıca yine peynir yapımının ek avantajları;

- i. Sütün halihazırda içerdiği yağ, protein ve mineral madde miktarlarını yoğunlaştırarak enerji açısından zengin ve besleyici bir gıda üretilmiş olması,
- ii. Laktozun giderilmesi sayesinde o dönemde net olarak bilinmese dahi genellikle laktoz intoleransı yaşayan ve bebeklik döneminden sonra süt tüketemeyen yetişkinler için sütün dönüştürülerek tüketilebilir hale gelmesidir (Kindstedt, 2012).

Fermentasyon süreci hemen hemen tüm halklar tarafından kullanılmış ve farklı bölgelerde mevcut olan temel gıdalara yansıyan bitkisel malzemelere (meyveler, tohumlar ile diğer bitkisel ve bitkisel olmayan malzemeler) ve hayvansal malzemelere (et, süt, balık ve yumurta dahil) uygulanmıştır (Voidarou vd., 2020).

### ***Fermente Gıda Çeşitliliği***

Dünya genelinde üretilen fermente gıdaların sayısını kesin olarak belirlemek zor olmakla birlikte mevcut tahminler 5000'den fazla farklı tür olduğunu göstermektedir (Tamang, 2010). Ancak yerel ve bölgesel varyasyonlar dikkate alındığında bu sayının önemli ölçüde artması beklenmektedir.

Örneğin peynirin sınıflandırılmasında farklı sistemler kullanılabilir ve bazı yaklaşımlar yalnızca on sekiz temel peynir türü önerirken, üretim süreçlerinde kullanılan mikroorganizmalar ve süt türlerindeki yerel modifikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda dünya genelinde 1000'den fazla peynir çeşidinin bulunduğu genel kabul görmektedir (Beresford vd., 2001). Fermente gıdaların karakterize edilmesi veya gruplandırılması için farklı yaklaşımlar kullanılmıştır. Bunların en yaygınları hammadde/fermente edilmemiş gıda substratına dayanan ve fermente gıdaları aşağıdaki gibi gruplar halinde toplanmasına yol açan sınıflandırmadır;

- i. Tahıllar
- ii. Sebzeler
- iii. Baklagiller
- iv. Kökler/yumurta bitkileri
- v. Süt
- vi. Et
- vii. Balık
- viii. Alkollü içecekler

Antik kökenleri nedeniyle farklı fermente gıdaların dağılımında ve popüleritesinde güçlü bir bölgesel önyargı bulunmaktadır. Örneğin Doğu ve Güney Asya ile Hindistan'ın güney bölgelerinde fermente baklagiller, özellikle soya fasulyesi, sebzeler, balık ve et, diyetin yaygın bileşenleridir. Batı Asya, Kuzey Hindistan, Avrupa ve Kuzey Amerika'da ise, buğday, arpa ve yulaf gibi tahıllar ekmek yapmak için kullanılmakta olup fermente süt ve et ürünlerinin daha yaygın olduğu söylenebilir. Afrika ve Güney Amerika'da ise sorgum, mısır, darı, maniok ve baklagiller gibi tane ve tohumlar diyetin önemli bir bileşenini oluştururken fermente süt ve et ürünleri de yine önemli bir yer tutmaktadır (Tamang vd., 2016).

### ***Fermente Gıdalar ve Fermantasyon Süreci***

Fermentasyon substratların ağırlıklı olarak anaerobik koşullarda alkollere, karbondioksit ve/veya organik asitlere dönüştürüldüğü bir süreçtir (Chilton vd., 2015). Mikroorganizmalar açısından bakıldığında fermentasyonun amacı enerji üretimidir (Madigan vd., 2009). Çeşitli ortamlara uyum sağlamış mikroorganizmalar farklı fermentasyon yolları izlemektedir. Fermente gıdalarla ilgili fermente yollar ve mikroorganizmalara yönelik bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Fermente gıdalarla ilgili temel fermentasyon yolları, bu süreçlerin ana ürünleri ve bu ürünlerin üretiminden sorumlu mikroorganizmalara ilişkin kısa bir özet

Fermentasyon Tipi	Substrat	Son Ürün	İlgili Mikroorganizma	Kaynakça
Laktik Asit	Şeker		<i>Lactococcus lactis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Pediococcus</i> spp	(Wang vd., 2021)
Homolaktik		Laktik Asit		
			<i>Leuconostoc</i> spp, <i>Fructilactobacillus sanfranciscensis</i> , <i>Levilactobacillus brevis</i> , <i>Limosilactobacillus fermentum</i> , <i>Limosilactobacillus reuteri</i> , <i>Lacticaseibacillus casei</i> , <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> , <i>Latilactobacillus curvatus</i>	(Wang vd., 2021)
Heterolaktik		Laktik Asit, Etanol, CO <sub>2</sub>		
Etanol	Şeker	Etanol, CO <sub>2</sub>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	(Eram vd., 2013)
Asetik Asit	Etanol	Asetik Asit	<i>Acetobacter</i>	(Lynch vd., 2019)
Propionik Asit	Laktik Asit	Propionik Asit, Asetik Asit, CO <sub>2</sub>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	(Gonzalez-Garcia vd., 2017)
		Asetat, Etanol, 2,3-Butandiol, Diasetil, Asetoin, CO <sub>2</sub> , Laktat	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> biovar <i>diacetylactis</i>	(Behera vd., 2021)
Sitrik Asit	Sitrik Asit			
Malolaktik	Malik Asit	Laktik Asit, CO <sub>2</sub>	<i>Oenococcus oeni</i>	(Lasik-Kurdys vd., 2018)

Laktik asit ve alkol fermentasyonu için temel substrat, gıda maddelerinde mevcut olan şekerlerdir. Bu şekerler arasında (sadece bununla sınırlı olmamakla birlikte) süt ürünlerinde bulunan laktoz ve bitkisel

ürünlerdeki nişastanın parçalanmasından elde edilen glikoz yer alır. Her iki yolun ürünleri fermente gıdaların duysal özelliklerini etkilemenin yanı sıra, birikmiş laktik asit veya alkol, istenmeyen bozulma ve/veya patojen mikroorganizmaların büyümesini inhibe ederek ürünün raf ömrünü uzatmada kritik bir rol oynamaktadır. Propiyonik veya asetik asit fermentasyonu, esasen ikinci bir fermentasyon olup, substrat, sırasıyla laktik veya alkol fermentasyonunun ürünüdür. Bu durum, raf ömrünün uzamasına katkıda bulunurken, nihai ürünün duysal özelliklerini etkileyen kritik bir faktördür. Sitrik ve malolaktik fermentasyonlar, ham gıda maddelerinde mevcut olan substratları kullanarak, fermente gıdaların duysal özelliklerini etkileyen ürünler üretirler. Gıda fermentasyonu sürecinde, mevcut mikroorganizmaların proteinlerden amino asitler ve şifreli biyoaktif peptitler saldığı, yağları konjuge linoleik asit gibi daha sağlıklı formlara dönüştürdüğü ve kısa zincirli yağ asitleri, vitaminler, ekzosakkaritler ve gama-aminobütirik asit gibi geniş bir metabolit çeşitliliği ürettiğı önemli bir noktadır; bu bileşikler nihai fermente gıda ürününün duysal özelliklerini ve sağlık destekleyici potansiyelini etkilemektedir (Beermann & Hartung, 2013).

### ***Fermente Gıdaların Mikroflorası***

Gıda fermentasyonunda rol oynayan başlıca mikroorganizmalar Tablo 1'de sunulmuştur. Geleneksel olarak gıda fermentasyonu, ham gıda materyalinde doğal olarak bulunan mikrofloraya veya daha önce fermente edilmiş ürünlerden aktarılan mikrofloraya dayanıyordu. Ancak modern büyük ölçekli ticari gıda üretim sistemlerinde standart kaliteye sahip ürünlerin sürekli üretimini sağlamak amacıyla iyi tanımlanmış veya karakterize edilmiş başlatıcı kültürler yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu mikroorganizmaların kullanımındaki güvenlik durumu tüketici güvenliğini sağlamak için belirlenmektedir (Hill vd., 2017).

Bununla birlikte Tablo 1'de listelenen bakterilere ek olarak farklı fermente gıdalarda *Arthrobacter*, *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Brachybacterium*, *Brevibacterium*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Haloanaerobium*, *Halobacterium*, *Halococcus*, *Klebsiella*, *Kocuria*, *Micrococcus*, *Pseudomonas* ve *Staphylococcus* türleri kaydedilmiştir (Tamang vd., 2017). Tanımlanan maya cinsleri arasında *Brettanomyces*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Debaryomyces*, *Dekkera*, *Galactomyces*, *Geotrichum*, *Hansenula*, *Hanseniaspora*, *Hyphopichia*, *Issatchenkia*, *Kazachstania*, *Kluveromyces*, *Metschnikowia*, *Pichia*, *Rhodotorula*, *Rhodospiridium*, *Saccharomyces*, *Saccharomycodes*, *Saccharomycopsis*, *Schizosaccharomyces*, *Sporobolomyces*, *Torulasporea*, *Torulopsis*, *Trichosporon*, *Yarrowia* ve *Zygosaccharomyces* yer alırken; filamentöz küfler arasında *Actinomucor*, *Amylomyces*, *Aspergillus*, *Monascus*, *Mucor*, *Neurospora*, *Parcilomyces*, *Penicillium*, *Rhizopus* ve *Ustilago* bulunmaktadır (Tamang vd., 2016).

Fermente gıdaların mikrobiyal çeşitliliğini değerlendirerek bunların fermentasyon potansiyelini daha güvenilir bir şekilde anlamak mümkün olacaktır. Böylece her fermente gıdanın sağlık üzerindeki potansiyel etkilerinin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılması sağlanacaktır.

Fermente gıda mikrofloraları arasındaki çeşitlilik, peynir örneğiyle somutlaşmaktadır. Peynir olgunlaşması sırasında gelişen mikroflora peynir yapımında kullanılan süt ve diğer bileşenlerden, üretimin başlangıcında eklenen başlatıcı kültürlerden, peynir yapım ve olgunlaşma odası ortamlardan kaynaklanmaktadır. Çoğu peynir inek sütünden üretilirken koyun, keçi, manda, deve ve hatta eşek sütünden peynirler de üretilmektedir (Cotter & Beresford, 2017). Taze sütlerde yaygın olarak bulunan cinsler arasında *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Streptococcus* ve *Enterococcus* bulunmaktadır; belirli çeşitler bu tiplerden biri ile daha güçlü bir şekilde ilişkilendirilebilir ve bu durum nihai ürünün mikroflorasını etkileyebilir (Nikoloudaki vd., 2021). Örneğin, inek sütünde baskın olan cinsler *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Lactococcus* ve *Acinetobacter* iken ham deve sütünde en yaygın olan cinsler *Enterococcus*, *Lactococcus* ve *Pediococcus*'tur. Peynir yapım sürecinin başlangıcında süte eklenen başlatıcı ve yardımcı kültürler gıda mikroflorasını etkilemektedir. Hem bakteriyel hem de maya/küf türlerinin karakteristik organoleptik özelliklerin gelişiminde gerektiği durumlar söz konusudur (Rahmeh vd., 2019).

Ayrıca birçok fermente gıda işlenmeden veya hazırlanma sırasında tüketilebilmektedir ve bu nedenle mikroorganizmaların  $10^8$  kob/g kadar yüksek popülasyon değerlerini içermektedir. Bu değerlere sahip canlı mikroorganizmalar insan gastrointestinal sistemine girebilir ve burada etkileşime geçerek ya da bağırsak mikroflorasının bir parçası olarak yerleşebilirler (Rezac vd., 2018).

## FERMENTE GIDALARIN SAĞLIK ÜZERİNE FAYDALARI

Fermente gıdaların güvenli bir kullanım alanı olduğuna dair uzun bir tarihi vardır ve fermente gıdaların tüketiminin olumlu sağlık etkileri sağladığına dair artan bir popüler konsensüs mevcuttur. Bu durum, genel olarak fermente gıdaların işlenmemiş ham maddeler kullanması, eklenmiş koruyucu, renk veya tatlandırıcı içermemesi, uzun süredir var olan sürdürülebilir ve birçok durumda geleneksel teknolojilerle üretilmesinin gözlemlenen faydalarından kaynaklanmaktadır. Tüketiciler, bu gıdaların doğal ve çeşitli mikroorganizmaları içeren "canlı gıdalar" olduğu fikrini cazip bulduğu belirtilmektedir (Korkmaz, Ürek & Dolu, 2024; Marco vd., 2017).

Bu tür gıdaların faydalarını netleştirmenin ve tanımlamanın yanı sıra güncel gelişmelerin de takip edilmesi gerekmektedir. Fermente gıda tüketiminin insan sağlığı üzerine etkilerini inceleyen araştırma sayısı günden güne artmaktadır. Fermente süt ürünleri tüketimi ile kilo yönetimi arasında

güçlü ilişkiler ortaya koyan (Mozaffarian vd., 2011), yoğurt tüketiminin kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve ölüm riskini azalttığını gösteren (Chen vd., 2014; Tapsell, 2015), fermente süt tüketiminin ani direnç egzersizini takiben glukoz metabolizmasını artırdığı ve kas ağrısını azalttığını gösteren (Iwasa vd., 2013) çalışmalar fermente gıdalar ile ilgili olarak dikkatleri çeken ilk araştırmalar arasında yer almaktadır. Farklı fermente gıdaların tüketiminin ruh hali ve beyin aktivitesindeki olumlu değişikliklerle (Tillisch vd., 2013) ve bağırsak mikroflorası üzerindeki arzu edilen değişimlerle (Taylor vd., 2020) bağlantılı olarak değerlendirilmiştir. Tüm bu faydaların ve araştırmaların yanı sıra sunulan raporlar yeterli klinik denemelerin eksikliğini, araştırılan farklı fermente gıdalar arasındaki değişkenliği ve tüketici gruplar arasındaki tutarsızlıkları vurgulayarak fermente gıda tüketiminin potansiyel faydalarını doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu önermektedir (Sivamaruthi vd., 2018).

Fermentasyonun kompleks karbonhidratlar ve proteinlerin sindirilebilirliğini artırabileceği, nişastanın oligosakkaritlere ve polipeptitlerin amino asitlere parçalanması yoluyla iyi bir şekilde kanıtlanmıştır (Çabuk vd., 2018). Fermentasyon süte bulunan bakterilerin kazein misellerinin stabilitesini bozmasına olanak tanır, bu da süt proteinlerinin sindirilebilirliğini artırır (Beermann & Hartung, 2013). Özellikle peynir ile ilgili olarak fermentasyon suyun uzaklaştırılması yoluyla temel besin maddelerinin yoğunlaşmasını sağlamakta ve iskelet sağlığı için önemli olan kalsiyumun biyoyararlanımını artırmaktadır (Rozenberg vd., 2016).

Ayrıca fermentasyon ham gıdalarda dönüşümleri kolaylaştırarak bu gıdaların orijinal ham ürüne intoleransı olan tüketiciler tarafından tolere edilmesini sağlar. Bunun iyi bir örneği laktoz intoleransı olan bireylerin fermente süt ürünlerini özellikle de Cheddar gibi olgunlaşmış peynirleri tüketme becerisidir. Bunun nedeni fermentasyon ve peynir olgunlaşması sırasında laktik asit bakterilerinin (LAB) laktozu metabolize etmesi ve sonuçta meydana gelen fermente gıda ürünündeki laktoz seviyesini önemli ölçüde azaltmasıdır. Ayrıca, fermente matris içinde bulunan bakteriler tarafından üretilen laktaz enzimi herhangi bir kalıntı laktozun sindirim sırasında daha da azaltılmasına yardımcı olmaktadır (Granato vd., 2010). Yine fermentasyon süreciyle sağlanan başka bir avantaj ham gıdalardaki anti-besleyici bileşenlerin konsantrasyonunun fermentasyon sürecinde azalmasının sağlanması olarak ifade edilebilir. Örneğin soya fasulyesi fermentasyonu sırasında zararlı tripsin inhibitörlerinin miktarı azalmaktadır (Hong vd., 2004).

Fermentasyon süreci sırasında üretilen mikrobiyal metabolit çeşitliliğinden kaynaklanmak üzere ve proteinlerin, lipidlerin, karbonhidratların yıkımı yoluyla biyoaktif bileşikler üretilir. Birçok laktik asit bakterisi (LAB) türü, özellikle yeni marka adıyla *Lactobacillaceae* ailesi üyeleri gıda fermentasyonu sırasında vitamin ve antioksidan üretimi ile

rapor edilmiştir (Kamal-Eldin, 2012; Samaranayaka & Li-Chan, 2011). Fermente gıda tüketimiyle birlikte tüketicide kan basıncı ve kolesterolün düşürülmesi, metabolik sendromların iyileştirilmesi, anti-kanser etkiler ve bağışıklık fonksiyonunun artırılması gibi biyoaktiviteler gözlemlendiği belirtilmiştir (Şanlı vd., 2019). Fermente süt ürünlerinde *Lactobacillaceae* (örneğin *Lactiplantibacillus plantarum*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Limosilactobacillus reuteri*), *Propionibacterium*, *Bifidobacterium* ve birkaç *Streptococcus* türü tarafından B<sub>7</sub>, B<sub>11</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminlerinin üretildiği rapor edilmiştir (Fernández vd., 2015). Fermente gıdalar vitaminleri sentezleyen mikroorganizmalar içerebilmektedir. Şalgam, siyah havuç ve turplardan oluşan bir Türk fermente içeceğidir. Bu içecekte yer alan mikroflora ağırlıklı olarak *Lactobacillaceae*, *Leuconostoc* ve *Pediococcus*'tan oluşmaktadır. Bu içecek A, B ve C vitaminlerinin yanı sıra diğer mineraller ve polifenoller açısından zengin bir kaynaktır (Altay vd., 2013). Antioksidanlar gıdada yararlı işlevler sunan, serbest radikal zararlarına karşı korunma sağlayan, mikrobiyal esterazlar tarafından fermente gıdalarda üretilen önemli bir madde grubudur (Kamal-Eldin, 2012). Şekerli fermente bir çay olan Kombucha, nörodejeneratif hastalıkların, diyabetin ve belirli kanserlerin ilerlemesine karşı antagonistik etkiler dahil olmak üzere sağlığa olumlu etkileri olan birçok antioksidan içerir (Baschali vd., 2017). Diğer birçok fermente gıdanın, insan sağlığının farklı yönlerine olumlu katkıda bulunduğu gösterilmiştir; örneğin, fermente bir lahana olan kimchi, aktif bileşen 3-(4'-Hidroksi-3',5'-dimetoksifenil) propiyonik asit (HDMPPA) tarafından tetiklenen anti-aterojenik etkiler gösterebilmektedir (Kim vd., 2018).

## FERMENTE GIDALAR VE BAĞIRSAK MİKROFLORASININ MODÜLASYONU

Fermente gıdaların bağırsak mikroflorasını modüle edebilme yeteneği çeşitli araştırmalarda belgelenmiştir. Yakın zamanda toplamda yaklaşık 7000 katılımcı ile yapılan bir çalışmada fermente gıda tüketen ve tüketmeyen katılımcılar arasında mikrobiyal ve metabolik olarak önemli ölçüde farklılıklar olduğu belirtilmiştir. Fermente ürünleri tüketen kişilerin mikrobiyom florası, *Bacteroides* spp., *Pseudomonas* spp., *Dorea* spp., *Lachnospiraceae*, *Prevotella* spp., *Alistipes putredinis*, *Oscillospira* spp., *Enterobacteriaceae*, *Fusobacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Achromobacter* spp., *Clostridium clostridioforme*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides uniformis*, *Clostridiales* ve *Delftia* spp. ile ilişkilendirilmiştir. Farklı sıklıklarda fermente gıda tüketen 115 ayrı katılımcının dört hafta süresince incelendiği bir araştırmada fermente gıda tüketicilerinde tespit edilen mikroorganizmaların hem fermente gıdayla ilişkili mikroorganizmalardan (örneğin, *Lactobacillus acidophilus*, *Levilactobacillus brevis*, *Lactobacillus kefiranofaciens*, *Lentilactobacillus parabuchneri*, *Lactobacillus helveticus* ve *Latilactobacillus sakei*) hem de fermente gıdalarla ilişkili olmayan

mikroorganizmalardan (*Streptococcus dysgalactiae*, *Prevotella melaninogenica*, *Enorma massiliensis*, *Prevotella multiformis*, *Enterococcus cecorum* ve *Bacteroides paurosaccharolyticus* dahil) olduğu bulunmuştur (Taylor vd., 2020). On sekiz katılımcı ile on yedi hafta süren bir araştırmada fermente süt ürünleri, sebzeler ve alkolsüz içecekler içeren fermente gıdalar açısından zengin bir diyetin etkileri incelenmiş ve zaman ilerledikçe katılımcıların bağırsak florasının çeşitliliğinde artış gözlemlendiği belirlenmiştir (Wastyk vd., 2021).

Fermente gıdaların bağırsak mikrobiyal popülasyonlarına etkisi sadece fermente süt ürünleriyle sınırlı değildir. Obezite hastalarının bağırsak mikrofloraları üzerinde taze ve fermente kimçi tüketiminin etkisi incelendiği bir araştırmada her iki kimçi türünün de mikrobiyal popülasyonlarda artış sağladığı belirtilmekle birlikte özellikle fermente kimçi tüketen katılımcılarda *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroides* ve *Prevotella* sayısının arttığı ve vücut yağı ile negatif korelasyon gözlemlendiği belirtilmiştir (Han vd., 2015). Fermente soya sütü tüketiminin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada soya fasulyesinde bulunan oligosakkaritleri kullanabilme yeteneği olan *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli* türlerinde artış gözlenirken *Clostridia* türlerinde azalma gözlemlendiği belirtilmiştir (Inoguchi vd., 2012). Fermente bitki ekstraktı tüketen hiper kolesterolmik hastaların dışkı örneklerinin incelendiği bir araştırmada, fermente bitki tüketiminin yararlı *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli* türlerinde artış, zararlı *Escherichia coli* ve *Clostridium perfringens* sayılarında azalma sağladığı belirtilmiştir (Chiu vd., 2017).

Fermente gıdaların bağırsak mikroorganizma popülasyonu üzerine etkilerinin olduğu gösterilmiş olmakla birlikte araştırmalarda hasta ve sağlıklı bireyler gibi değişken parametrelerin kullanımı nedeniyle sonuçlar doğrudan karşılaştırılamamaktadır. Fermente gıdalar, kendi mikrobiyotası veya matrisinde bulunan besinler yoluyla bağırsak mikroflorasını etkileyebilir. Bu nedenle fermente gıdaların insan bağırsak mikrobiyotasını gerçekten modüle edip etmediğini açıkça gösteren nesnel kanıtlar sağlamak amacıyla daha ayrıntılı ve iyi tanımlanmış insan beslenme çalışmaları yapılmalıdır. Bu çalışmalarda hem fermente gıdanın hem de insan bağırsak mikrobiyotasının en gelişmiş ve hassas araçlar kullanılarak belirlenmesi gerekmektedir, böylece hem cins hem de tür düzeyinde değişikliklerin tespit edilmesine olanak tanınabilir.

## SONUÇ

Fermente gıdalar, insanlık tarihinde önemli bir yere sahiptir ve başlangıçta temel işlevleri mevsimlik gıdaların raf ömrünü uzatmak olsa da tüketimleriyle ilişkilendirilen sağlık faydaları uzun zamandır kabul edilmektedir. İnsanlar tarafından tüketilen hemen hemen tüm temel gıda maddeleri fermente edilebilir. Bunların birçoğu, farklı bölgelerde üretilen önemli gıdalarla bağlantılı olarak yerel kökenlere sahiptir. Fermentasyon

sürecinin yerel modifikasyonu ve adaptasyonu, peynir örneğinde olduğu gibi, fermente gıdaların çeşitliliğine büyük katkı sağlamıştır. Metchnikoff tarafından orijinal olarak belgelenen fermente gıdalar, sağlık faydaları sağlayabilme yetenekleri açısından araştırılmaktadır. Bu iddiayı destekleyen bilimsel kanıtlar giderek artmaktadır ve fermentasyon sırasında kısmi protein sindirimi nedeniyle fermente gıdaların daha kolay sindirilebildiğini gösteren verilerle birlikte belirli vitaminler ve antioksidanlarla zenginleştirilebileceğine dair göstergeler de bulunmaktadır. Son yıllarda insan bağırsak mikrobiyotası hem fiziksel hem de zihinsel sağlığı etkilediğine dair artan kanıtlarla birlikte büyük ilgi görmektedir ve birçok metabolik bozukluğun bağırsak mikrobiyotasındaki bozulma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları gibi faktörler bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir. Fermente gıdalar, bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkileme fırsatı sunar. Bu bağırsak mikrobiyotası üyelerini teşvik etmek veya engellemek için besin maddeleri sağlamak veya gıda mikrobiyotasının üyelerinin bağırsakta yerleşmesi ve/veya yerleşik bağırsak mikrobiyota ile etkileşime girmesi yoluyla gerçekleşebilir. Bununla birlikte, bugüne kadar fermente gıda tüketiminin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisini özellikle inceleyen çok az çalışma yapılmıştır. Yiyeceklerdeki mikroplar tarafından üretilen polifenoller ve kısa zincirli yağ asitleri gibi bazı biyoaktif bileşikler, tüketildiklerinde yararlı etkiler gösterebilir. Gıdalarda bulunan belirli mikrobiyal suşlar sindirimi atlatabilme yeteneğine sahip olup, fermente gıdalar, probiyotik suşları güvenle bağırsaklara taşıyan yararlı araçlar olarak işlev görebilir. Fermente gıdaların bağırsak mikroflorasını olumlu etkileme olasılığı ilgi çekici olup, bu konuda daha fazla çalışma ve ince bağırsak araştırmalarını da içeren ek araştırmalar gerekmektedir.

## REFERANSLAR

- Altay, F., Karbancıoğlu-Güler, F., Daskaya-Dikmen, C., & Heperkan, D. (2013). A review on traditional Turkish fermented non-alcoholic beverages: Microbiota, fermentation process and quality characteristics. *International journal of food microbiology*, 167(1), 44-56.
- Baschali, A., Tsakalidou, E., Kyriacou, A., Karavasiloglou, N., & Matalas, A. L. (2017). Traditional low-alcoholic and non-alcoholic fermented beverages consumed in European countries: A neglected food group. *Nutrition Research Reviews*, 30(1), 1-24.
- Beermann, C., & Hartung, J. (2013). Physiological properties of milk ingredients released by fermentation. *Food & function*, 4(2), 185-199.
- Behera, B.C.; Mishra, R.; Mohapatra, S. Microbial citric acid: Production, properties, application, and future perspectives. *Food Front*. **2021**, 2, 62–76.
- Beresford, T. P., Fitzsimons, N. A., Brennan, N. L., & Cogan, T. M. (2001). Recent advances in cheese microbiology. *International dairy journal*, 11(4-7), 259-274.

- Chen, M., Sun, Q., Giovannucci, E., Mozaffarian, D., Manson, J. E., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2014). Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC medicine*, 12, 1-14.
- Chilton, S. N., Burton, J. P., & Reid, G. (2015). Inclusion of fermented foods in food guides around the world. *Nutrients*, 7(1), 390-404.
- Chiu, H. F., Chen, Y. J., Lu, Y. Y., Han, Y. C., Shen, Y. C., Venkatakrishnan, K., & Wang, C. K. (2017). Regulatory efficacy of fermented plant extract on the intestinal microflora and lipid profile in mildly hypercholesterolemic individuals. *Journal of food and drug analysis*, 25(4), 819-827.
- Cotter, P. D., & Beresford, T. P. (2017). Microbiome changes during ripening. In *Cheese* (pp. 389-409). Academic Press.
- Çabuk, B., Nosworthy, M. G., Stone, A. K., Korber, D. R., Tanaka, T., House, J. D., & Nickerson, M. T. (2018). Effect of fermentation on the protein digestibility and levels of non-nutritive compounds of pea protein concentrate. *Food technology and biotechnology*, 56(2), 257.
- Eram, M.S.; Ma, K. Decarboxylation of pyruvate to acetaldehyde for ethanol production by hyperthermophiles. *Biomolecules* **2013**, 3, 578–596.
- Fernández, M., Hudson, J. A., Korpela, R., & de los Reyes-Gavilán, C. G. (2015). Impact on human health of microorganisms present in fermented dairy products: an overview. *BioMed research international*, 2015(1), 412714.
- Gilliland, S. E., Morelli, L., & Reid, G. (2001). Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk With Live Lactic Acid Bacteria. *Cordoba, Argentina: WHO*.
- Gonzalez-Garcia, R.A.; McCubbin, T.; Navone, L.; Stowers, C.; Nielsen, L.K.; Marcellin, E. Microbial propionic acid production. *Fermentation* **2017**, 3, 21.
- Granato, D., Branco, G. F., Nazzaro, F., Cruz, A. G., & Faria, J. A. (2010). Functional foods and nondairy probiotic food development: trends, concepts, and products. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 9(3), 292-302.
- Han, K., Bose, S., Wang, J. H., Kim, B. S., Kim, M. J., Kim, E. J., & Kim, H. (2015). Contrasting effects of fresh and fermented kimchi consumption on gut microbiota composition and gene expression related to metabolic syndrome in obese Korean women. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(5), 1004-1008.
- Hill, D., Sugrue, I., Arendt, E., Hill, C., Stanton, C., & Ross, R. P. (2017). Recent advances in microbial fermentation for dairy and health. *F1000Research*, 6.
- Hong, K. J., Lee, C. H., & Kim, S. W. (2004). *Aspergillus oryzae* GB-107 fermentation improves nutritional quality of food soybeans and feed soybean meals. *Journal of medicinal food*, 7(4), 430-435.
- Inoguchi, S., Ohashi, Y., Narai-Kanayama, A., Aso, K., Nakagaki, T., & Fujisawa, T. (2012). Effects of non-fermented and fermented soybean milk intake on faecal microbiota and faecal metabolites in humans. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 63(4), 402-410.
- Iwasa, M., Aoi, W., Mune, K., Yamauchi, H., Furuta, K., Sasaki, S., ... & Higashi, A. (2013). Fermented milk improves glucose metabolism in exercise-induced muscle damage in young healthy men. *Nutrition journal*, 12, 1-7.

- Kamal-Eldin, A. (2012). The role of fermentation in providing biologically active compounds for the human organism. *Fermentation: effects on food properties*, 151-168.
- Kilci, Z., & Korkmaz, N. (2024). “Yenilikçi teknolojik uygulamalar ve fonksiyonel gıdaların geleceği”, *Mühendislikte popüler yaklaşımlar*, s. 86-104, Ed. S. CENGİZ, Duvar Yayınları, İzmir.
- Kim, H. J., Noh, J. S., & Song, Y. O. (2018). Beneficial effects of kimchi, a korean fermented vegetable food, on pathophysiological factors related to atherosclerosis. *Journal of medicinal food*, 21(2), 127-135.
- Kindstedt, P. (2012). *Cheese and culture: a history of cheese and its place in western civilization*. Chelsea Green Publishing.
- Korkmaz, N., Nale, Z., Çetin, R. Ü., & Narlı, M. B. (2023). Meslek yüksekokulu öğrencilerinin temel gıda analizlerini anlama düzeylerinin belirlenmesi. *Üniversite Araştırmaları Dergisi*, 6(2), 161-170. <https://doi.org/10.32329/uad.1260513>
- Korkmaz, N., Ürek, H. & Dolu, G. (2024). Improving students’ nutritional knowledge and conceptual understanding: An online course design supported by videos and images. *Journal of Formative Design in Learning*, 8, 47–61. <https://doi.org/10.1007/s41686-024-00087-x>
- Lasik-Kurdys, M.; Majcher, M.; Nowak, J. Effects of different techniques of malolactic fermentation induction on diacetyl metabolism and biosynthesis of selected aromatic esters in cool- climate grape wines. *Molecules* **2018**, 23, 2549.
- Leroy, F., & De Vuyst, L. (2004). Lactic acid bacteria as functional starter cultures for the food fermentation industry. *Trends in Food Science & Technology*, 15(2), 67-78.
- Lynch, K. M., Zannini, E., Wilkinson, S., Daenen, L., & Arendt, E. K. (2019). Physiology of acetic acid bacteria and their role in vinegar and fermented beverages. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(3), 587-625.
- Macori, G., & Cotter, P. D. (2018). Novel insights into the microbiology of fermented dairy foods. *Current opinion in biotechnology*, 49, 172-178.
- Madigan, M. T., Martinko, J. M., Dunlap, P. V., & Clark, D. P. (2009). Metabolic diversity: Catabolism of organic compounds. *Biology of Microorganisms*, 12th, Editionth edn. Pearson Education, San Francisco, CA.
- Marco, M. L., Heeney, D., Binda, S., Cifelli, C. J., Cotter, P. D., Foligné, B., ... & Hutkins, R. (2017). Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Current opinion in biotechnology*, 44, 94-102.
- McGovern, P. E., Zhang, J., Tang, J., Zhang, Z., Hall, G. R., Moreau, R. A., ... & Wang, C. (2004). Fermented beverages of pre-and proto-historic China. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(51), 17593-17598.
- Metchnikoff, I. I. (2004). *The prolongation of life: optimistic studies*. Springer Publishing Company.
- Mozaffarian, D., Hao, T., Rimm, E. B., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2011). Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *New England journal of medicine*, 364(25), 2392-2404.

- Nikoloudaki, O., Lemos Junior, W. J., Borruso, L., Campanaro, S., De Angelis, M., Vogel, R. F., ... & Gobbetti, M. (2021). How multiple farming conditions correlate with the composition of the raw cow's milk lactic microbiome. *Environmental Microbiology*, 23(3), 1702-1716.
- Rahmeh, R., Akbar, A., Kishk, M., Al-Onaizi, T., Al-Azmi, A., Al-Shatti, A., ... & Akbar, B. (2019). Distribution and antimicrobial activity of lactic acid bacteria from raw camel milk. *New Microbes and New Infections*, 30, 100560.
- Rezac, S., Kok, C. R., Heermann, M., & Hutkins, R. (2018). Fermented foods as a dietary source of live organisms. *Frontiers in microbiology*, 9, 1785.
- Rozenberg, S., Body, J. J., Bruyere, O., Bergmann, P., Brandi, M. L., Cooper, C., ... & Reginster, J. Y. (2016). Effects of dairy products consumption on health: benefits and beliefs—a commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Calcified tissue international*, 98, 1-17.
- Samaranayaka, A. G., & Li-Chan, E. C. (2011). Food-derived peptidic antioxidants: A review of their production, assessment, and potential applications. *Journal of functional foods*, 3(4), 229-254.
- Shimizu, T. (2003). Health claims on functional foods: the Japanese regulations and an international comparison. *Nutrition research reviews*, 16(2), 241-252.
- Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2018). Impact of fermented foods on human cognitive function—A review of outcome of clinical trials. *Scientia pharmaceutica*, 86(2), 22.
- Şanlıer, N., Gökçen, B. B., & Sezgin, A. C. (2019). Health benefits of fermented foods. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(3), 506-527.
- Tamang, J. P. (2010). Diversity of fermented foods. *Fermented foods and beverages of the world*, 1, 41-83.
- Tamang, J. P., Cotter, P. D., Endo, A., Han, N. S., Kort, R., Liu, S. Q., ... & Hutkins, R. (2020). Fermented foods in a global age: East meets West. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(1), 184-217.
- Tamang, J. P., Holzapfel, W. H., Shin, D. H., & Felis, G. E. (2017). Microbiology of ethnic fermented foods and alcoholic beverages of the world. *Frontiers in microbiology*, 8, 1377.
- Tamang, J. P., Watanabe, K., & Holzapfel, W. H. (2016). Diversity of microorganisms in global fermented foods and beverages. *Frontiers in microbiology*, 7, 377.
- Tapsell, L. C. (2015). Fermented dairy food and CVD risk. *British Journal of Nutrition*, 113(S2), S131-S135.
- Taylor, B. C., Lejzerowicz, F., Poirrel, M., Shaffer, J. P., Jiang, L., Aksenov, A., ... & Cristea, I. M. (2020). Consumption of fermented foods is associated with systematic differences in the gut microbiome and metabolome. *mSystems* 5: e00901-19.
- Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., ... & Mayer, E. A. (2013). Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 144(7), 1394-1401.
- Vitorino, L. C., & Bessa, L. A. (2017). Technological microbiology: development and applications. *Frontiers in Microbiology*, 8, 827.

- Voidarou, C., Antoniadou, M., Rozos, G., Tzora, A., Skoufos, I., Varzakas, T., ... & Bezirtzoglou, E. (2020). Fermentative foods: Microbiology, biochemistry, potential human health benefits and public health issues. *Foods*, *10*(1), 69.
- Wang, Y.; Wu, J.; Lv, M.; Shao, Z.; Hungwe, M.; Wang, J.; Bai, X.; Xie, J.; Wang, Y.; Geng, W. Metabolism characteristics of lactic acid bacteria and the expanding applications in food industry. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, *9*, 378.
- Wastyk, H. C., Fragiadakis, G. K., Perelman, D., Dahan, D., Merrill, B. D., Feiqiao, B. Y., ... & Sonnenburg, J. L. (2021). Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell*, *184*(16), 4137-4153.



# **Meyve Polifenollerinin Antidiyabetik Etkileri**

**Nesibe ARSLAN BURNAZ<sup>1</sup>**

**Huri İLYASOĞLU<sup>2</sup>**

**Tuba Eda ARPA ZEMZEMOĞLU<sup>3</sup>**

- 1- Doç. Dr. Nesibe Arslan Burnaz, Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, nesibeburnaz@gumushane.edu.tr ORCID No: 0000-0003-1163-4829.
- 2- Prof. Dr. Huri İlyasoğlu, Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, hilyasoglu@gumushane.edu.tr ORCID No: 0000-0001-5710-2954.
- 3- Dr. Öğr. Üyesi Tuba Eda Arpa Zemzemoğlu, Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, tubaedarpa@gumushane.edu.tr ORCID No: 0000-0002-6836-4527.

## ÖZET

Meyveler polifenolce zengin besinler arasındadır. Polifenoller, sağlığın geliştirilmesiyle ilgili biyoaktiviteleri kanıtlanmış bitkisel kaynaklı bileşiklerdir. En önemli biyolojik aktiviteleri, antioksidan etkileri olmakla birlikte; antioksidan mekanizma üzerinden oksidatif hasarın azaltılması yoluyla çeşitli hastalıkların tedavisinde rol alırlar. Çağımızın önde gelen hastalıklarından diyabet bunlardan birisidir. Diyabet, bozulmuş ya da azalmış insülin sinyali ile ilişkili bir endokrin hastalığıdır. Vücut organlarında hasara ve bozulmalara yol açan kronik bir hastalık olan diyabetin görülme sıklığı yüksektir. Diyabet vakalarının çoğunluğunu Tip 1 ve Tip 2 diyabet oluşturur. En yaygın diyabet türü Tip 2 diyabettir. Beslenme alışkanlıkları, Tip 2 diyabetin başlangıcını tetikleyebilir, şiddetini artırabilir veya hafifletebilir. Tip 2 diyabet esas olarak yaşam tarzı/diyet değişiklikleri ve oral antidiyabetik ilaçlarla kontrol edilebilir. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların çeşitli yan etkileri söz konusudur. Günümüzde farmakolojik tedavinin yanında besin ögesi olmayan besin bileşenlerinin diyabet patobiyolojisindeki etkileri araştırılmaktadır. Bu bağlamda araştırılan besin ögesi olmayan besin bileşenlerinden birisi polifenollerdir. Literatürde, meyve bakımından zengin diyetler, yüksek polifenol içerikleri nedeniyle Tip 2 diyabet insidansında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca son yıllarda yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda, doğal bileşikler olması sebebiyle meyvelerden elde edilen çeşitli polifenollerin antidiyabetik potansiyeline odaklanmaktadır. Bu doğal bileşikler düşük toksisitesi nedeniyle antidiyabetik ilaçlara iyi birer alternatif olabilirler.

Bu bölümde, meyvelerde bulunan polifenollerin antidiyabetik etkilerine ilişkin çalışmalar özetlenmiştir.

*Anahtar Kelimeler – Polifenoller, meyveler, antidiyabetik, diyabet, antioksidan*

---

## GİRİŞ

*Diabetes mellitus* (DM), dünya genelinde halk sağlığı sorunu olup, görülme sıklığı bakımından önde gelen hastalıklardan birisidir. Diyabet prevalans oranı katlanarak artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2030 yılına kadar diyabetin dünya çapında yedinci önde gelen ölüm nedeni olacağını öngörmektedir (Villena, 2015). DM, insülin salgılanması, insülin etkisi veya her ikisindeki (insülinin yetersiz veya etkisiz olması) kusurlardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Diyabetin kronik hiperglisemisi, başta gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere farklı organlarda uzun süreli hasar, işlev bozukluğu

ve yetmezlikle ilişkilidir (American Diabetes Association, 2014). Diyabet; genetik, beslenme düzeni, mikrobiyal enfeksiyonlar, oksidatif stres, metabolizma ve epigenetik gibi çeşitli risk faktörlerine sahiptir. Tip 1, tip 2 ve gestasyonel diyabet olmak üzere üç ana diyabet türü vardır (Kharroubi ve Darwish, 2015). Tip 2 *diabetes mellitus* (T2DM) en yaygın formudur ve tipik olarak yaşlı yetişkinleri etkiler. T2DM, kan glikoz konsantrasyonunda artışa neden olan hiperglisemi ile başlar (Bouyahya vd., 2024). Bu durum proteinlerin glikozilasyonuna yol açarak işlevlerini bozar ve çeşitli patofizyolojik etkilere neden olur (Rahman vd., 2007). Uygun tedavi zamanında yapılmazsa diyabet hiperglisemik komaya ve gözlerde, böbreklerde, kan damarlarında, sinir ve kardiyovasküler sistemde ciddi hasara yol açabilir (Ansari vd., 2022). Halihazırda diyabetin tedavisi bulunmamakla birlikte, diyabet, kan şekerini düşüren sülfonilüreler, tiazolidindionlar ve biguanidler gibi antidiyabetik ajanlar ve hipoglisemik ilaçların uygulanmasıyla birlikte sağlıklı bir yaşam tarzının yönetilmesiyle başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir (Al-Ishaq vd., 2019). Ancak bu antidiyabetik ilaçlar sentetiktir ve bazı yan etkileri mevcuttur. Bu hastalığı iyileştirmenin güvenli ve etkili yollarını bulmak için araştırmacılar bazı doğal ürünlerin kan şekerini düşürebileceğini keşfetmişlerdir. Polifenoller bitki köklerinde, gövdelerinde, yapraklarında, çiçeklerinde ve meyvelerinde yaygın olarak bulunan, doğal fenolik bileşiklerden birisidir. Organ koruma, hipoglisemik, lipid düşürücü, antioksidatif ve antiinflamatuvar etkiler de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptirler. Bazı polifenoller glikoz ve lipid metabolizması düzenlemesi, insülin direnci yönetimi vb. yoluyla T2DM ve komplikasyonlarını iyileştirir (Yi vd., 2023).

İnsanların günlük diyetlerinde vazgeçilmez bir bileşeni olan taze meyveler, çekici renk ve tatlarının yanı sıra içerdikleri polifenoller nedeniyle dünya çapında tüketiciler tarafından tercih edilmektedir. Meyveler polifenolce zengin besinler olup bu bileşenler sayesinde sağlık açısından faydalı etkiler gösterirler (Tian vd., 2013).

Bu bölümde özellikle meyvelerdeki polifenollerin T2DM ve komplikasyonlarındaki potansiyel faydalarını ve antidiyabetik etkilerini incelemek amaçlanmıştır. Böylece meyve polifenollerinden yeni hipoglisemik ilaçların geliştirilmesi için yapılan araştırmalara temel oluşturulabilir.

## ***Polifenoller***

Polifenoller farklı kimyasal yapıdaki molekülleri kapsayan farklı biyolojik aktivitelere sahip bitki kökenli bileşiklerdir (Abbas vd., 2017). Polifenoller kimyasal yapılarına göre başlıca 4 sınıfa ayrılır: flavonoidler, lignanlar, stilbenler ve fenolik asitler (Pandey ve Rizvi, 2009).

Flavonoidler en çok çalışılan polifenol grubunu oluşturur. Bu grup, üç karbon atomu ile birbirine bağlanmış iki aromatik halkadan oluşan ortak bir temel yapıya sahiptir (Abbas vd., 2017). Flavonoidler, kimyasal olarak hidroksil gruplarının sayısı ve düzenindeki değişikliklere göre altı alt sınıfa ayrılırlar: flavonoller, flavonlar, flavanonlar, flavanoller, antosiyaninler ve izoflavonlar. Buna ek olarak, flavonoidlerin eter halkasının bölündüğü kalkonlar da bitki polifenoliklerinin flavonoid ailesinin üyeleri olarak kabul edilir (Safe vd., 2021). Flavonoidler meyvelerin, çiçeklerin veya tohumların kokusu, rengi ve tadından sorumludur. Ayrıca bu bileşikler, antioksidan, antimikrobiyal, antikanser, antitümör, antiviral, antiinflamatuvar, antidiyabetik, antihipertansif, kardiyoprotektif, immünomodülatör gibi etkiler dahil çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptirler (David vd., 2016; Jan vd., 2022; Liga vd., 2023). Bazı doğal flavonoidler, glikoz ve lipid metabolizması düzenlemesi, insülin direnci yönetimi vb. yoluyla tip 2 diyabet ve komplikasyonlarını iyileştirir (Yi vd., 2023; Bai vd., 2019). Klinik ortamlarda kapsamlı olarak çalışılan başlıca flavonoidler arasında kuersetin, rutin, kateşin, epikateşin ve hesperidin bulunmaktadır. Bu flavonoidlerin klinik etkinliği, kan glikoz konsantrasyonunu azaltma ve insülin konsantrasyonunu artırma potansiyelleriyle bağlantılıdır (Bouyahya vd., 2024).

Kuersetin (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon), çeşitli doğal kaynaklarda bulunan, besin takviyesi olarak kullanılan güçlü bir antioksidandır. Bu maddenin ayrıca lipid peroksidasyonu, trombosit agregasyonu ve kılcal damar geçirgenliğinin azaltılmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, in vitro ve in vivo antidiyabetik özellikler gösteren bir flavonoiddir. Çoğunlukla çilek, kiraz gibi üzüksü meyvelerde ve turuncgillerde bulunur (David vd., 2016; Chen vd., 2016; Ansari vd., 2022).

Rutin, kuersetinin ana glikozit (3-O-ramnoglikozit) formudur. Sebze ve meyvelerde en bol bulunan flavonol ve üzerinde en çok çalışılan bir diğer polifenoldür (Sharma vd., 2013). Literatürdeki çalışmalar bu bileşiğin

önemli bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Kanseri, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi rutin ile tedavi edilebilen en önemli kronik hastalıklardır. Diyabet hastalarında yapılan bir çalışmada, rutin HDL seviyelerini artırabildiği ve LDL'yi düşürebildiği rapor edilmiştir (Sattanathan vd., 2010). Bu ve benzeri çalışmalar, bu bileşiğin obezite ve diyabet tedavisinde önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (Rasouli, vd., 2017).

Kateşinler (kateşin, epikateşin, epigallokateşin, epikateşin gallat epigallokateşin gallat) genellikle *Camellia sinensis* yapraklarında bulunan bir diğer polifenol grubudur (Türközü ve Acar Tek, 2017). Yeşil çayın yanı sıra elma, üzüm, armut ve kiraz gibi meyveler kateşinlerin ana kaynaklarından bazılarıdır (Rasouli, vd., 2017).

Hem epidemiyolojik hem de deneysel çalışmalara göre, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve yaşlanma kateşinlerle tedavi edilebilmektedir. Diğer polifenoller gibi bu bileşikler de antioksidan aktivite için büyük bir potansiyele sahiptir (Rasouli, vd., 2017). Ayrıca, kateşinlerin oksidatif stresin azaltılması, mitokondriyal fonksiyonun düzenlenmesi, kan şekerinin düşürülmesi, insülin direnci ve bağırsak fonksiyonunun düzenlenmesi yoluyla diyabeti hafifletebildiği çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (Wen vd., 2022).

Hesperidin, turuncgillerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir polifenoldür. Hesperidin ve türevleri portakal, greyfurt, mandalina, limon gibi turuncgillerin karakteristik bileşikleridir (Ávila-Gálvez vd., 2021; Pyrzynska, 2022).

Son zamanlarda çeşitli kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerini modüle edebilen yeni bir potansiyel terapötik ajan olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda diyabetik modellerde glikoz düşürücü ve antiinflamatuvar özellikler, KVH ve obez modellerde dislipidemi, ateroskleroz ve obeziteyi önleyici etkiler ve hipertansif modellerde antihipertansif ve antioksidan etkiler göstermiştir. Kullanımı antioksidan, antibakteriyel, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antikanserojenik özellikler de dahil olmak üzere çok sayıda sağlık yararı ile ilişkilendirilmiştir (Mas-Capdevila vd., 2020; Pyrzynska, 2022).

Lignanlar, iki sinnamik asit kalıntısının dimerizasyonu ile oluşan 2,3-dibenzilbütan yapısı içeren difenolik bileşiklerdir. Sekoizolarikiresinol,

matairesinol, larikiresinol ve pinoresinol en bilinen bitki lignanlarıdır. Sekoizolarikiresinol gibi birkaç lignan fitoöstrojen olarak kabul edilir (Milder vd., 2005a; Pandey ve Rizvi, 2009).

Lignanlar çok sayıda bitkisel gıdada bulunur. Keten tohumu, sekoizolarikiresinol diglikozit (SDG) lignanının en zengin kaynağıdır. Diğer kaynaklar ise tahıllar, tohumlar, sebzeler, meyveler ve içeceklerdir (Milder vd., 2005b). Vücuda alınan SDG, enterodiol ve enterolakton adı verilen lignanlara metabolize olur. Giderek artan sayıda kanıt, SDG metabolitlerinin antioksidan aktiviteleri, bazı proteinleri indüklemeye ve/veya belirli enzimlerin aktivitesini inhibe etmeye yetenekleri nedeniyle sağlık yararları sağlayabileceğini göstermektedir (Adolphe vd., 2010). Ayrıca kanıtlar, SDG ve metabolitlerinin antioksidan özelliklere sahip olduğunu ve oksidatif stresi azaltabildiğini göstermektedir. Oksidatif stres, inflamasyon, obezite, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon birbiriyle ilişkili sağlık sorunlarıdır (Mathieu vd., 2009).

Stilbenler genellikle monomerler, oligomerler ve viniferinler gibi polimerler olarak çeşitli bitkisel kaynaklarda bulunur (González-Laredo vd., 2018). Doğal stilbenlerin organizmalar üzerinde olumlu etkileri vardır: protein sentezi süreçlerini uyarırlar, azotun tutulmasını artırırlar ve büyüme ve gelişmeyi hızlandırırlar. Ayrıca antioksidan, östrojenik, bakteriyostatik, fungistatik vb. aktiviteye sahiptir. Stilbenler ve türevleri, başta kardiyovasküler hastalıklar, kanser vb. olmak üzere çeşitli hastalıklara karşı etkilidir (Chrząścik, 2009; Vijayan vd., 2017; Bayır vd., 2019).

Stilbenlerin en bilineni resveratrol (3,4',5-trihidroksistilben)dür. Resveratrol, güçlü antiinflamatuvar, antioksidan, antikanserojen gibi birçok biyolojik aktivitenin yanı sıra antidiyabetik fenolik olarak rapor edilmiştir (Sebastià vd., 2017; González-Laredo vd., 2018). Resveratrol kırmızı/siyah üzüm, dut, yaban mersini, kızılcık ve diğer üzümse meyvelerde bol bulunur. Esas olarak meyvenin kabuğunda bulunur (Wang vd., 2014; Gündoğdu vd., 2021).

Fenolik asitler benzoik asit türevleri ve sinnamik asit türevleri olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar sırasıyla C1-C6 ve C3-C6 omurgalarına sahiptir (Abbas vd., 2017). Gıdalarda bol miktarda bulunurlar. Hidroksisinamik asitler, hidroksibenzoik asitlerden daha yaygındır (Pandey ve Rizvi, 2009).

Hidroksibenzoik asitin genellikle bitkilerdeki konsantrasyonu çok az olsa da bazı kırmızı meyvelerde bol miktarlarda bulunmaktadır. En önemli hidroksibenzoik asit, dimerik türevi olan ellagik asit ve gallik asittir (Crozier vd., 2006). Ellagik asit nar, çilek ve üzüm gibi meyvelerde bol miktarda bulunan yaygın bir diyet polifenolüdür. Başta antikanser aktivitesi olmak üzere çok sayıda biyolojik işlevi rapor edilmiştir (Aziz vd., 2021). Gallik asitin birçok şifalı bitkinin kök, gövde, yaprak, meyve, kabuk, çiçek ve tohumlarında yaygın olarak bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Karamürver, çilek, üzüm, elma, ahududu, çakal eriği dahil birçok meyvede bulunur. Gallik asit antiinflamatuvar, antioksidan antitümör, antibakteriyel, antidiyabetik, antimikrobiyal aktivite dahil olmak üzere birçok belirgin farmakolojik etkiye sahip fenolik asittir (Bai vd., 2021). Ayrıca hidroksibenzoik asitler, hidrolize edilebilir tanenler gibi kompleks yapıların bileşenleridir. Tanenler mangolarda gallotanninler ve çilek, ahududu ve böğürtlen gibi kırmızı meyvelerde ellagitanninler olarak bulunur (Manach vd., 2004).

Sinnamik asit ve türevleri, bitki bazlı gıdalarda yüksek oranda doğal olarak bulunur. Sinnamik asit tarçın kabuğundan elde edilir (Ruwizhi ve Aderibigbe, 2020). En bilinen sinnamik asit türevleri olan kafeik asit, ferulik asit, klorojenik asit ve p-kumarik asit, narenciye ya da turuncgöl meyvelerinde (turunç, portakal, mandalina, greyfurt ve limon) sıklıkla bulunan başlıca hidroksisinnamik asitlerdir (Pandey ve Rizvi, 2009; Cebadera-Miranda vd., 2020; Adisakwattana, 2017).

Hidroksisinnamat, vişnedeki majör fenolik maddedir ve vişnenin dış zarında en yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (Sotelo vd., 2018; Bayır vd., 2019). Sinnamik asit türevlerinin kanser, bakteriyel enfeksiyonlar ve nörolojik bozuklukların tedavisinde rol oynadığı, diyabet ve komplikasyonları üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Adisakwattana, 2017).

Bu bileşiklerin diyetle tüketimi, yaşam süresinin uzaması ve metabolik hastalık oranlarının düşmesi gibi birçok sağlık faydasıyla ilişkilendirilmektedir (Safe vd., 2021). Polifenollerden özellikle flavonoidler karbonhidrat sindirimini, insülin salgılanmasını, insülin sinyalini, glikoz alımını ve adipoz birikimini düzenleyerek antidiyabetik aktivite gösterirler (Vinayagam vd., 2015).  $\beta$ -hücre proliferasyonunun iyileştirilmesi, insülin

sekresyonunun teşvik edilmesi, apoptozun azaltılması ve karaciğerdeki glikoz metabolizmasını düzenleyerek hipergliseminin iyileştirilmesi gibi çeşitli yolların düzenlenmesinde rol oynarlar (Graf vd., 2005).

Polifenollerin ana sınıflandırması, içerdikleri biyoaktif bileşikler ve bulundukları meyveler Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1: Meyvelerde bulunan polifenoller\*

Polifenol sınıfı	Bileşikler	Bulunduğu meyveler	Kaynaklar
Flavonoidler	Kuersetin, kaempferol, mirisetin	Elma, greyfurt kiraz, çilek, yaban mersini, kızılıçık, böğürtlen, vd. üzümü meyveler	David vd., 2016; Chen vd., 2016; Ansari vd., 2022
	Kateşin, epikateşin	Elma, üzüm, armut, kiraz	Rasouli, vd., 2017
	Siyanidin, delfinidin, malvidin, pelargonidin	Kiraz, ahududu, çilek, böğürtlen, frenk üzümü, yaban mersini	Ponder vd., 2021; Mrmošanin vd., 2022; Gonçalves vd., 2023
	Naringin, naringenin, hesperidin, eriositrin	Turuncgiller, greyfurt, limon, portakal, nar	Rehman vd., 2021; Ávila-Gálvez vd., 2021
	Daidzein, genistein	Kayısı, yaban mersini, kavun, mango, karpuz	Liggins vd., 2000
Lignanlar	Sekoizolarikiresinol, larikiresinol, pinoresinol	Kayısı, şeftali, nektarin, mandalina, portakal	Milder vd., 2005b.
Stilbenler	Resveratrol	Kırmızı/siyah üzüm, dut, yaban mersini, kızılıçık, vd. üzümü meyveler	Wang vd., 2014; Gündoğdu vd., 2021
Fenolik Asitler	Ellagik asit	Nar, çilek ve üzüm	Aziz vd., 2021
	Gallik asit	Karamürver, çilek, üzüm, elma, ahududu, çakal eriği	Bai vd., 2021
	p-kumarik asit, kafeik asit, ferulik asit, klorojenik asit	Turunc, portakal, mandalina, greyfurt, limon	Adisakwattana, 2017; Cebadera-Miranda vd., 2020

\* Karak, 2019 referansından uyarlanmıştır.

### ***Polifenollerin Antidiyabetik Etkisi***

Meyve tüketimi uzun zamandır genel insan sağlığının iyileştirilmesi ile ilişkilendirilmektedir (Hung vd., 2004; Safe vd., 2021). Meyveler polifenolce zengin besinler arasındadır. Polifenolden zengin bir diyet; diyabet gelişme riskini azaltabilir. Polifenollerce zengin meyve ekstraktlarının  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glukozidaz gibi nişastayı sindiren enzimlerin aktivitelerini azalttığı bildirilmiştir (McDougall vd., 2005). Çeşitli polifenoller insülin ve glukagon benzeri peptit (GLP-1) yollarını olumlu şekilde düzenlemektedir. Ayrıca periferel dokulardaki insülin duyarlılığını da artırmaktadır (Dominguez Avila vd., 2017).

### ***İn Vitro Çalışmalar***

DM gelişiminde kronik glikoz yükselmeleri reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve oksidatif stresi artırır. Hücreye aşırı düzeyde alınan reaktif oksijen türleri hücresel proteinlerin ve lipidlerin yapısını ve işlevini modifiye ederek  $\beta$ -hücrelerinin bozulmasına, apoptoz ve nekroza neden olarak insülin sekresyonunu etkiler (Sun vd., 2021). Polifenoller antioksidan, antiglikasyon ve antiinflamatuvar özellikleriyle pankreas  $\beta$ -hücrelerine ve diğer hücrelere verilen zararı azaltabilir (Chen vd., 2022). Polifenollerin karbonhidrat metabolizmasında en iyi bilinen etkileri diyet karbonhidratlarının sindiriminden sorumlu enzimlerini baskılamalarıdır (Malik vd., 2023). Meyve ve meyve ekstraktlarının antidiyabetik etkilerinin incelendiği in vitro modellerde sindirim enzimlerinin inhibisyonu incelenmiştir. Ayrıca ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumunu ve insan HepG2 hücrelerinde glikoz tüketimi aktivitesinin inceleyen modellerde kullanılmıştır (Tablo 2).

Elma, üzüm, nar, turuncgiller ve kırmızı orman meyveleri gibi çok sayıda meyvenin, meyve ekstraktlarının ve meyvelere özgü fenolik bileşiklerin antidiyabetik etkisinin araştırıldığı çok sayıda in vitro çalışma bulunmaktadır.

İspanya'da yapılan bir çalışmada on beş elma (*Malus domestica* Borkh) çeşidinin toplam fenolik madde miktarı, antioksidan ve antidiyabetik aktivitesi incelenmiş ve çalışmada fenolik maddece zengin ekstraktların ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu önlediği ve  $\alpha$ -glukozidaz enzimini inhibe ettiği belirlenmiştir. Çalışmada antidiyabetik etkinin toplam fenolik

madde içeriği ile ilişkili olabileceğini gösteren bulgular elde edilmiştir (Millán-Laleona vd., 2023).

Kanada’da yapılan bir çalışmada biyoçeşitlilik koleksiyonundaki elmaların (n:476) toplam fenolik madde miktarı ve antidiyabetik aktivitesi incelenmiştir. Çalışmada yüksek miktarda polifenol içeren elmaların toplam fenolik madde miktarı ile  $\alpha$ -amilaz,  $\alpha$ -glukozidaz ve AGE yarı maksimal inhibitör konsantrasyonu (IC<sub>50</sub>) değerleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Çalışmada elmalarda bulunan başlıca 6 fenolik bileşiğin (pirolizidin, klorojenik asit, epikateşin, prosiyanidin B2, kuersetin-3-O-galaktozit ve siyanidin-3-galaktozit) de antidiyabetik etkisi incelenmiştir. Yüksek miktarda fenolik madde içeren elmaların  $\alpha$ -glukozidaz IC<sub>50</sub> değeri ile prosiyanidin B2, pirolizidin ve epikateşin miktarları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (Yu vd., 2023).

Elma ekstraktı ve fraksiyonlarının fenolik madde profili ve  $\alpha$ -glukozidaz enzimi inhibisyonu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada toplam fenolik madde miktarı düşük olan fraksiyonların  $\alpha$ -glukozidaz enzimini inhibe edemediği, toplam fenolik madde miktarı yüksek olan ve prosiyanidin B dimer, epikateşin, 4-p-coumaroylquinic asit ve prosiyanidin B trimer içeren saflaştırılmış ekstrakt ve fraksiyonların  $\alpha$ -glukozidaz IC<sub>50</sub> değerlerinin akarbozdan düşük olduğu belirlenmiştir (de Oliveira Raphaelli vd., 2019).

Tayfi üzümü (*Vitis vinifera* L.) ile yapılan bir çalışmada üzüm suyunun, üzüm kabuğu ve çekirdeklerinin su ve etanol ekstraktlarının  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glukozidaz enzimlerini inhibe ettiği belirlenmiştir (Karageçili vd., 2023a)

Üzüm posasının antidiyabetik etkisinin incelendiği bir çalışmada şarap işletmesinden temin edilen kırmızı üzüm posasından polifenoller ve polisakkarit-polifenol kompleksi ekstrakte edilmiş ve ekstraktların antidiyabetik potansiyelleri araştırılmıştır. Çalışmada serbest polifenollerin toplam fenolik madde miktarının polisakkarit-polifenol kompleksinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmada serbest polifenollerin  $\alpha$ -amilaz,  $\alpha$ -glukozidaz ve AGE IC<sub>50</sub> değerlerinin polisakkarit-polifenol kompleksi IC<sub>50</sub> değerlerinden daha düşük olduğu ve iki ekstraktın da  $\alpha$ -glukozidaz IC<sub>50</sub> değerinin akarboza kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur. Üzüm posası ekstraktlarının Caco-2 hücrelerinde glikoz tüketimini artırdığı ve glikoz

tüketimindeki artışın polisakkarit-polifenol kompleksinde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Campos vd., 2021)

Yerli nar (*Punica granatum* L.) çeşidi Zivzik ile yapılan bir çalışmada nar suyu, nar kabuğu ve çekirdeği ekstraktlarının  $\alpha$ -glukozidaz ve  $\alpha$ -amilaz enzimlerinin inhibasyonu üzerine etkisi incelenmiştir. Nar suyu, nar kabuğu su ve etanol ekstraktlarının ve nar çekirdeği su ekstraktının  $\alpha$ -glukozidaz ve  $\alpha$ -amilaz enzimlerini inhibe ettiği ve  $\alpha$ -glukozidaz üzerine inhibitör etkilerinin  $\alpha$ -amilaz enzimi üzerine olan etkilerinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Karagecili vd., 2023b).

Üç yerli nar çeşidi (Hicaz, Devediş ve Zivzik) ile yapılan bir çalışmada nar kabuğu ekstraktlarının (ellagitannin ekstraktları)  $\alpha$ -amilaz inhibitörü olarak aktivitesinin akarbozdan 10-20 kat fazla olduğu ve  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörü olarak aktivitesinin ise yaklaşık 10 kat fazla olduğu belirlenmiştir (Okumuş ve Bakkalbaş, 2021).

Nar kabuğu ile yapılan başka bir çalışmada etanol ekstraktı ve etanol ekstraktı fraksiyonlarının antidiyabetik etkisi incelenmiştir. Çalışmada nar kabuğunun  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glukozidaz enzimlerini inhibe ettiği, gallik asit ve ellagik asit miktarı en yüksek fraksiyon olan etil asetat fraksiyonun  $\alpha$ -glukozidaz üzerine inhibitör etkisinin diğer fraksiyonlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Nar kabuğunun sindirim enzimleri üzerine inhibitör etkisinin nar kabuğunun gallik ve ellagik asit içeriğiyle ilişkilendirilebileceği vurgulanmıştır (Şavikin vd., 2018).

Nar kabuğu ile yapılan başka bir çalışmada ise aseton ekstraktının antidiyabetik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir. Nar kabuğu aseton ekstraktının antioksidan aktivitesinin su ve etanol ekstraktlarından daha yüksek olduğu,  $\alpha$ -amilaz IC<sub>50</sub> değerinin hem su ve etanol ekstraktlarından hem de akarbozdan daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca aseton ekstraktının Chang karaciğer hücrelerinde glikoz tüketimini artırdığı bulunmuştur (Chukwuma vd., 2020).

Endonezya'da 6 turuncgil çeşidiyle (calung, makin, mentui, kruet mameh, jeruk nipis (*C. aurantiifolia*) ve jeruk purut (*C. hystrix*)) yapılan bir çalışmada meyve pulpu ve kabuk ekstraktlarının lipofilik antioksidan kapasitesi ve antidiyabetik etkisi incelenmiştir. Pulp ve kabuk ekstraktlarının  $\alpha$ -amilaz inhibisyonuna etkisinin akarboz ile kıyaslandığında orta derecede

olduğu ve pulp ekstraktlarının kabuk ekstraktlarından daha yüksek inhibitör aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir (Ernawita vd., 2017).

Narirutin turunçgillerde bulunan başlıca flavanonlardan birisidir (flavanon-7-O-glikozit). Narirutinün antidiyabetik potansiyelinin araştırıldığı bir çalışmada  $\alpha$ -amilaz enzimi inhibitörü olarak etkisinin akarboza kıyasla yüksek,  $\alpha$ -glukozidaz enzimi inhibitörü olarak etkisinin ise akarboza kıyasla düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmada narirutinün diyabet kontrolü ve komplikasyonlarında rol oynayan 8 reseptörle etkileşimi moleküler kenetleme yöntemiyle incelenmiş ve narirutinün reseptörlerin çoğuyla önemli ölçüde etkileşime girdiği belirlenmiştir (Qurtam vd., 2021).

İki çeşit yabanmersinin (*Vaccinium corymbosum*) antidiyabetik etkisinin incelendiği bir çalışmada yabanmersinin  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörü olarak etkisinin akarboza göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Gonçalves vd., 2023).

Fermente ve taze yabanmersini suyunun antioksidan ve antidiyabetik potansiyelinin incelendiği bir çalışmada fermente yabanmersini suyunun  $\alpha$ -glukozidaz ve  $\alpha$ -amilaz inhibitörü olarak etkisinin taze yabanmersini suyundan yüksek olduğunu belirlenmiştir. Ayrıca  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörü olarak aktivitesinin akarboz ile kıyaslandığında daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Fermentasyon ile fenolik bileşiklerin profili ve konsantrasyonda meydana gelen değişimlerin yabanmersinin özelliklerini iyileştirdiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada ayrıca HepG2 hücre dizisi kullanılarak hücresel glikoz tüketimi biyoaktivitesi araştırılmıştır. Taze ve fermente meyve sularının glikoz tüketimini artırdığını bulunmuştur (Zhong vd., 2021).

Farklı olgunluk düzeyindeki (olgunlaşmamış, yarı olgun ve olgun) böğürtlenlerin (*Rubus fruticosus* L.) antidiyabetik etkisinin incelendiği bir çalışmada böğürtlenlerin su ve etanol ekstraktlarının  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glukozidaz enzimlerini inhibe ederek antidiyabetik etki gösterdiği bulunmuştur. Böğürtlenlerin  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörü olarak etkisinin üç olgunluk düzeyinde de akarbozdan yüksek olduğu tespit edilmiştir (Akyüz, 2022).

Böğürtlen ile yapılan başka bir çalışmada ise böğürtlen meyvelerinin gastrointestinal sindirimi ve bağırsakta mikrobiyota fermentasyonu sonrası antidiyabetik etkileri incelenmiştir. Böğürtlenin bağırsak metabolitlerinin

HepG2 hücrelerinde glikoz tüketimini ve glikojen miktarını arttırdığı belirlenmiştir. Böğürtlenin antidiyabetik etkisi antioksidan aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir (Gowd vd., 2018).

Portekiz’de yapılan bir çalışmada diyabet komplikasyonlarının hafifletmek amacıyla halk arasında kullanılan yabani böğürtlenin (*Rubus grandifolius*) antidiyabetik etkisi incelenmiştir. Çalışmada akarboz ile kıyaslandığında böğürtlen ekstraktının  $\alpha$ -glukozidaz ve  $\beta$ -glukozidaz inhibitörü olarak etkisinin yüksek derecede olduğu ve  $\alpha$ -amilaz enziminin inhibitörü olarak etkisinin orta derecede olduğu bulunmuştur. Ayrıca ekstraktın AGE oluşumunu önlediği bulunmuştur. Yabani böğürtlen siyanidin 3-glikozitin en fazla miktarda bulunan bileşik olduğu tespit edilmiş ve siyanidin 3-glikozitin böğürtlen bulanan başlıca inhibitör hipoglisemik bileşiklerden birisi olabileceği vurgulanmıştır (Spínola vd., 2019).

Kırmızı orman meyvelerinde bulunan polifenollerin önemli bir kısmını antosiyaninler oluşturmaktadır. Antosiyanidinler (siyanidin klorür, delphinidin klorür, malvidin klorür, peonidin klorür, petunidin klorür) ve antosiyaninlerin (siyanidin 3-glikozit klorür, delphinidin 3-glikozit klorür, malvidin 3-glikozit klorür, peonidin 3-glikozit klorür, petunidin 3-glikozit klorür)  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörü olarak etkisinin incelendiği bir çalışmada peonidin 3-glikozit klorür hariç antosiyaninlerin IC<sub>50</sub> değerinin akarbozdan daha düşük olduğu bulunmuştur (Zhang vd., 2019).

Tablo 2: Meyve/meyve ekstraktları/meyve fenollerinin antidiyabetik etkisi (in vitro çalışmalar)

Meyve	Ekstrakt/Bileşik	Antidiyabetik potansiyel	Kaynaklar
Elma	Elma tozu ekstraktı Prosiyadin B <sub>2</sub> Epikateşin Pirolizidin	$\alpha$ -glukozidaz/ $\alpha$ -amilaz inhibisyonu AGE oluşumu inhibisyonu	Yu vd., 2023
	Elma pulpu ekstraktı	AGE oluşumu inhibisyonu $\alpha$ -glukozidaz inhibisyonu	Millán-Laleona vd., 2023
	Elma ekstraktı ve fraksiyonları	$\alpha$ -glukozidaz inhibisyonu	de Oliveira Raphaelli vd., 2019
Üzüm	Üzüm suyu	$\alpha$ -glukozidaz/	Karageçili vd., 2023
	Üzüm kabuğu	$\alpha$ -amilaz inhibisyonu	

	ekstraktı Üzüm çekirdeği ekstraktı		
	Üzüm posası Serbest polifenoller Polisakkarit- polifenol kompleksi	$\alpha$ -glukozidaz/ $\alpha$ -amilaz inhibisyonu AGE oluşumu inhibisyonu Caco-2 hücreleri-glikoz tüketiminde artış	Campos vd., 2021
	Nar kabuğu ekstraktı ve fraksiyonları	$\alpha$ -glukozidaz/ $\alpha$ -amilaz inhibisyonu	Şavikin vd., 2018
	Nar suyu Nar kabuğu ekstraktı Nar çekirdeği ekstraktı	$\alpha$ -glukozidaz/ $\alpha$ -amilaz inhibisyonu	Karagecili vd., 2023
Nar	Nar kabuğu ekstraktı	$\alpha$ -glukozidaz / $\alpha$ -amilaz inhibisyonu	Okumuş ve Bakkalbaşı, 2021
	Nar kabuğu ekstraktı	$\alpha$ -amilaz inhibisyonu Chang karaciğer hücreleri-glikoz tüketiminde artış	Chukwuma vd, 2020
	Turunçgil pulpu ekstraktı Turunçgil kabuğu ekstraktı	$\alpha$ -amilaz inhibisyonu	Ernawita vd., 2017
Turunçgiller	Narirutin	$\alpha$ -glukozidaz/ $\alpha$ -amilaz inhibisyonu	Qurtam vd., 2021
	Yabanmersini tozu ekstraktı	$\alpha$ -glukozidaz inhibisyonu	Gonçalves vd., 2023
Yabanmersini	Taze meyve suyu Fermente meyve suju	$\alpha$ -glukozidaz/ $\alpha$ -amilaz inhibisyonu HepG2 hücre dizilimi- glikoz tüketiminde artış	Zhong vd., 2021
	Böğürtlen tozu ekstraktı	$\alpha$ -glukozidaz/ $\alpha$ -amilaz inhibisyonu	Akyüz, 2022
Böğürtlen	Böğürtlen meyvesi -Gastrointestinal sindirimi -Bağırsak mikrobiyota fermentasyonu	HepG2 hücre dizilimi- glikoz tüketimi /glikojen oluşumunda artış	Gowd vd., 2018
Yabani böğürtlen	Böğürtlen tozu ekstraktı Siyanidin 3-glikozit	$\alpha$ -glukozidaz/ $\beta$ -glukozidaz/ $\alpha$ -amilaz inhibisyonu	Spínola vd., 2019

### ***İn vivo Çalışmalar***

Diyabetin gelişim ve ilerleme mekanizmasını araştırmak için streptozotosin (STZ) ve alloksan ile indüklenen çeşitli diyabetik hayvan modelleri kullanılmıştır. Bu in vivo modeller, meyvelerin veya meyve ekstraktlarının olası antidiyabetik etkilerini göstermektedir (Tablo 3).

Alloksanla diyabet oluşturulmuş 48 adet yetişkin erkek sıçan 28 gün boyunca çilek ekstraktı ile oral yolla beslenerek, çilek ekstraktının antidiyabetik potansiyelini incelenmiştir. Vücut ağırlığı, kan şekeri seviyesi, glisemik göstergeler ve pankreas dokuları için histopatolojik analizler yapılmıştır. Sonuç olarak çilek ekstraktı ile tedavinin, kan glikoz seviyesinde anlamlı bir azalmaya ve vücut ağırlığı, insülin aktivitesi ve protein seviyelerinde anlamlı artışa neden olduğu bildirilmiştir (Mallhi vd., 2023).

Streptozotosin ile indüklenmiş 50 adet erkek diyabetli sıçan 56 gün boyunca ağız yoluyla çilek suyu ile beslenmiştir. Diyabetik sıçanların çilek suyu ile tedavisinin, kan glikoz seviyesinde anlamlı bir düşüşe ve insülin seviyelerinde önemli ölçüde artışa neden olduğu belirlenmiştir. Ayrıca sıçanlarda karbonhidrat metabolizması enzimleri ve antioksidan enzim aktivitelerinin normal seviyelere döndüğü, lipid peroksidasyonu ve proinflamatuvar sitokin seviyelerinin dikkate değer ölçüde azaldığı belirlenmiştir. Çilek suyu tedavisinin, diyabetik sıçanların pankreas ve karaciğer hücrelerinin mikro yapısını da iyileştirdiği gözlenmiştir. Ayrıca, HPLC analizi, çilek suyunun flavonoidler ve fenolik bileşikler açısından zengin olduğunu ve güçlü antioksidan aktivite sergilediğini ortaya koymuştur. Bu bulgulara göre, çilek suyunun diyabetik sıçanlarda önemli hipoglisemik ve hipolipidemik etkilere sahip olduğu ve ileride yapılacak çalışmalar sonucunda insanlar üzerinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (Gazwi vd., 2023).

Böğürtlen meyvesi, diyetle alınabilecek önemli bir antioksidan olması nedeniyle hiperglisemi, hiperlipidemi ve enerji homeostazının yönetiminde önemli bir role sahiptir. Böğürtlen suyunun antidiyabetik etkisini belirlemek amacıyla 36 adet streptozotosin ile indüklenmiş diyabetli sıçan 40 gün boyunca böğürtlen suyunun farklı konsantrasyonları ile beslenmiştir. %25 konsantrasyondaki böğürtlen suyu ile beslenen diyabetik sıçanların kan

glikoz, trigliserol ve kolesterol değerlerinde anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Günlük beslenmeye böğürtlen meyvesinin eklemesinin diyabet tedavisinde etkili olabileceği vurgulanmıştır (Azofeifa vd., 2016).

Son yıllarda, narın (*Punica granatum* L.) T2DM'yi önleme ve tedavi etmede başarılı olabileceğine dair kanıtlar artış göstermiştir. Nguyen Thanh vd., (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, 6 gruba ayrılmış diyabetli fareye nar meyvesinin sulu ekstraktı 21 gün boyunca belirli dozlarda oral olarak uygulanmıştır. Bu süreç içerisinde sıçanların kan glikoz seviyeleri ölçülmüştür. Yirmibir gün sonunda nar meyvesi sulu ekstraktı ile beslenen sıçanların kan glikoz seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir. Bu etkinin nar meyvesinin yüksek miktarda fenol ve flavonoid içeriğinden kaynaklandığını ve diyabetli sıçanlarda güçlü bir antidiyabetik etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir.

Gharib ve Kouhsari (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, alloksanla diyabet oluşturulmuş 96 adet Wistar sıçanı 12'li olacak şekilde 8 gruba ayrılmış ve 21 gün boyunca farklı dozlarda nar suyu ekstraktı ile beslenmiştir. Tedavi edilen gruplarda nar suyu ekstraktının içermiş olduğu polifenol içeriğinin glikoz metabolizması üzerindeki etkileri oral glikoz tolerans testi, kısa ve uzun süreli ekstrakt tüketim modelleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar diyabetik kontrol ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmada plazma insülin seviyesi ve dokuların glikojen içeriği kullanılmıştır. Gerçek zamanlı PCR kullanılarak nar suyu ekstraktı ile tedavi edilen sıçanlarda insülin reseptör substratı 1, protein kinaz B, glikoz taşıyıcı 2 ve 4 (Glut-2, Glut-4) mRNA'larının ekspresyon düzeylerinde değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir. Bir grup sıçanda açlık kan glikozunda kısa ve uzun vadeli tedavi modellerinde sırasıyla %28,1 ve %67,9 oranında belirgin bir azalma olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, İnsülin reseptör substratı 1, Protein kinaz B, Glut-2 ve Glut-4 mRNA'larının ekspresyon seviyelerinde dikkate değer bir artış olduğu ve bunun glikoz alımında iyileşme sağladığı ve glikozun depolanmasını teşvik ettiğini bulmuşlardır.

Guava (*Psidium guajava*), Myrtaceae ailesine ait subtropikal bir meyve ve fonksiyonel bir gıdadır. Bunların yanı sıra, geleneksel tıpta DM tedavisine yardımcı olarakta kullanılmaktadır. Shabbir vd., (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, 8 gruba ayrılan 40 adet albino sıçanına alloksanla

diyabet oluşturduktan sonra 21 gün boyunca guava meyvesinin farklı kısımlarından saflaştırılan polifenol ekstraktıyla beslenmiştir. Özellikle meyve etinden elde edilen polifenol takviyesinin, önemli lde besin alımını artırdığı ve bu durumun vücut ağırlığında artışa neden olduğu ortaya koyulmuştur. Bununla birlikte, takviye edilen gruplarda kan glikozu ve trigliserit seviyelerinin diyabetli sıçanların kontrol grubuna göre önemli lde azaldığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, 200-250 mg/kg meyve eti polifenol ekstraktı alımının diyabet ilaçlarına alternatif olabileceğini vurgulamışlardır.

Karpuz (*Citrullus lanatus*), özellikle beta karoten, likopen, C vitamini ve sitrulin gibi biyoaktif bileşikleri içeren önemli bir meyvedir (Oyenihi vd., 2016). Alloksanla diyabet oluşturulmuş 40 olgun dişi Wistar albino sıçanı 14 gün boyunca günlük olarak 2 farklı miktarda karpuz suyu ile oral yolla beslenmiştir. Ondört günlük besleme sonrası serum doku homojenatları alınan diyabetik sıçanların açlık kan şekeri seviyeleri, serum lipid profilleri, glikoz-6-fosfataz, lipid peroksidasyonu ve antiinflamatuvar aktivitelerinin önemli lde azaldığı belirtilmiştir. Diyabetin nlenmesi ve metabolik komplikasyonlarının yönetiminde karpuz suyunun faydalı olabileceği bildirilmiştir (Ajiboye vd., 2020).

Bibhitaki (*Terminalia bellirica* Roxb.), Belleric myrobalan adıyla bilinen ve Asya'nın çeşitli bölgelerinde bulunan bir meyvedir. Terminalia bellirica meyvesi, biyoaktif bileşikler açısından oldukça zengindir (Chavan vd., 2020). Alloksanla diyabet oluşturulmuş 25 adet albino Wistar sıçanları *Terminalia bellirica* meyvesinin iki farklı zgenle (etil asetat ve su) oluşturulmuş ekstraktları ile 28 gün boyunca oral yolla beslenmişlerdir. Diyabetik sıçanlarda, her iki ekstraktın da vücut ağırlığı ve glikoz, kreatinin, toplam protein, toplam kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, üre ve ürik asit gibi biyomarkerlar üzerinde iyileştirici etki gösterdiği belirtilmiştir. İn vivo antidiyabetik testlerde etil asetat ekstraktının sulu ekstrakta göre daha iyi antidiyabetik etki gösterdiği bildirilmiştir (Gupta vd., 2020).

Tablo 3: Meyve/meyve ekstraktları/meyve fenollerinin antidiyabetik etkisi (in vivo çalışmalar)

Meyve	Ekstrakt/Bileşik	Antidiyabetik potansiyel	Kaynaklar
Çilek	Çilek meyvesi	Glikoz seviyesi ↓ İnsülin seviyesi ↑ Vücut ağırlığı ↑	Mallhi vd., 2023
	Çilek suyu	Glikoz seviyesi ↓ İnsülin seviyesi ↑ Karbonhidrat metabolizma → enzimleri Proinflamutuvlar sitokinler ↓	Gazwi ve vd., 2023
Böğürtlen	Böğürtlen suyu	Glikoz seviyesi ↓ Kolesterol ↓	Azofeifa vd., 2016
Nar	Nar meyvesi	Glikoz seviyesi ↓	Nguyen Thanh vd., 2019
	Nar suyu	İnsülin reseptör substratı 1 ↑ Protein kinaz B ↑ Glut-2 ve Glut-4 mRNA'larının ekspresyon seviyelerinde ↑	Gharib ve Kouhsari, 2019
Guava	Meyve eti	Glikoz seviyesi ↓	Shabbir vd., 2020
	Meyve tohumu Guava yaprağı	Vücut ağırlığı ↑ Kolesterol ↓ LDL ↓	
Karpuz	Karpuz suyu	Glikoz seviyesi ↓ Serum lipidleri ↓ Glikoz-6-fosfataz	Ajiboye vd, 2022
Bibhitaki	Bibhitaki meyvesi	Glikoz seviyesi ↓ Vücut ağırlığı ↑ Kolesterol ↓ LDL ↓	Gupta vd., 2020

## SONUÇ

Kronik bir hastalık olan diyabet organlarda özellikle böbreklerde, kalpte ve gözde hasar ve bozulmalara yol açmaktadır. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerinin olması besin ögesi olmayan besin

bileşenlerinin antidiyabetik etkileri üzerine yapılan çalışmalara olan ilgiyi artırmıştır. Polifenollerin antidiyabetik etkisinin araştırıldığı in vitro ve in vivo çalışmalarda polifenol içeren meyve ve meyve ekstraktlarının antidiyabetik etkisi olduğu belirlenmiştir. Yeterli ve dengeli beslenme modellerinde bu besinlere yer verilmesi diyabet komplikasyonlarını azaltabilir. Ancak bu bileşiklerin tedavi amaçlı kullanılabilmesi için bu biyoaktif bileşiklerin vücuttaki etkileri, hastalar arasında görülebilecek fizyolojik farklılıklar ve besinlerin polifenol içerikleri ile ilgili daha fazla sayıda çalışma yapmaya ihtiyaç vardır.

## REFERANSLAR

- Abbas, M., Saeed, F., Anjum, F. M., Afzaal, M., Tufail, T., Bashir, M. S., ... ve Suleria, H. A. R. (2017). Natural polyphenols: An overview. *International Journal of Food Properties*, 20(8), 1689-1699.
- Adisakwattana, S. (2017). Cinnamic acid and its derivatives: mechanisms for prevention and management of diabetes and its complications. *Nutrients*, 9(2), 163.
- Adolphe, J. L., Whiting, S. J., Juurlink, B. H., Thorpe, L. U., ve Alcorn, J. (2010). Health effects with consumption of the flax lignan secoisolaricresinol diglucoside. *British Journal of Nutrition*, 103(7), 929-938.
- Ajiboye, B. O., Shonibare, M. T., ve Oyinloye, B. E. (2020). Antidiabetic activity of watermelon (*Citrullus lanatus*) juice in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 19(1), 343–352.
- Akyüz, M. (2022). The determination of antidiabetic, anticholinesterase and antioxidant properties of ethanol and water extracts of blackberry (*Rubus fruticosus* L.) fruits at different maturity stages. *South African Journal of Botany*, 151, 1035–1048
- Al-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., ve Büsselberg, D. (2019). Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules*, 9(9), 430.
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(Supplement\_1), S81-S90.
- [https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement\\_1/S81/37753/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus](https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement_1/S81/37753/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus) adresinden 26 Eylül 2024 tarihinde alınmıştır.
- Ansari, P., Choudhury, S. T., Seidel, V., Rahman, A. B., Aziz, M. A., Richi, A. E., ... ve Abdel-Wahab, Y. H. (2022). Therapeutic potential of quercetin in the management of type-2 diabetes mellitus. *Life*, 12(8), 1146.
- Ávila-Gálvez, M. Á., Giménez-Bastida, J. A., González-Sarriás, A., ve Espín, J. C. (2021). New insights into the metabolism of the flavanones eriocitrin and hesperidin: A comparative human pharmacokinetic study. *Antioxidants*, 10(3), 435.

- Aziz, M. A., Sarwar, M. S., Akter, T., Uddin, M. S., Xun, S., Zhu, Y., ... ve Hongjie, Z. (2021). Polyphenolic molecules targeting STAT3 pathway for the treatment of cancer. *Life Sciences*, 268, 118999.
- Azofeifa, G., Quesada, S., Navarro, L., Hidalgo, O., Portet, K., Pérez, A. M., Vaillant, F., Poucheret, P., ve Michel, A. (2016). Hypoglycaemic, hypolipidaemic and antioxidant effects of blackberry beverage consumption in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Functional Foods*, 26, 330–337.
- Bai, J., Zhang, Y., Tang, C., Hou, Y., Ai, X., Chen, X., ... ve Meng, X. (2021). Gallic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 110985.
- Bai, L., Li, X., He, L., Zheng, Y., Lu, H., Li, J., ... ve Li, J. (2019). Antidiabetic potential of flavonoids from traditional Chinese medicine: a review. *The American journal of Chinese medicine*, 47(5), 933-957.
- Bayır, A. G., Aksoy, A. N., ve Koçyiğit, A. (2019). Fonksiyonel besinlerden polifenollerin sağlıkta önemi. *Bezmialem Science*, 7(2), 157-163.
- Bouyahya, A., Balahbib, A., Khalid, A., Makeen, H. A., Alhazmi, H. A., Albratty, M., ... ve El Omari, N. (2024). Clinical applications and mechanism insights of natural flavonoids against type 2 diabetes mellitus. *Heliyon*. 10(9), e29718
- Campos, F., Peixoto, A. F., Fernandes, P. A. R., Coimbra, M. A., Mateus, N., de Freitas, V., Fernandes, I., ve Fernandes, A. (2021). The antidiabetic effect of grape pomace polysaccharide-polyphenol complexes. *Nutrients*, 13, 4495
- Cebadera-Miranda, L., Morales, P., ve Cámara, M. (2020). Bioactive compounds in oranges from the Mediterranean climate area. In *The Mediterranean Diet* (pp. 293-309). Academic Press.
- Chavan, L. V., Anita, P., ve Naresh, C. (2010). Antioxidant availability of beheda (*Terminalia bellerica* (Roxb.)) in relation to its medicinal uses. *Pharmacognosy Journal*, 2(10), 237–239.
- Chen, L., Pu, Y., Xu, Y., He, X., Cao, J., Ma, Y., ve Jiang, W. (2022). Anti-diabetic and anti-obesity: Efficacy evaluation and exploitation of polyphenols in fruits and vegetables. *Food Research International*, 157, 111202
- Chen, S., Jiang, H., Wu, X., ve Fang, J. (2016). Therapeutic effects of quercetin on inflammation, obesity, and type 2 diabetes. *Mediators of Inflammation*, 2016(1), 9340637.
- Chrzęścik, I. (2009). Analysis of biologically active stilbene derivatives. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 39(2), 70-80.
- Chukwuma, C. I., Mashele, S. S., ve Akuru, E. A. (2020). Evaluation of the in vitro  $\alpha$ -amylase inhibitory, antiglycation, and antioxidant properties of *Punica granatum* L. (pomegranate) fruit peel acetone extract and its effect on glucose uptake and oxidative stress in hepatocytes. *Journal of Food Biochemistry*, 44, e13175
- Crozier, A., Jaganath, I. B., ve Clifford, M. N. (2006). Phenols, polyphenols and tannins: an overview. *Plant secondary metabolites: Occurrence, structure and role in the human diet*, 1, 1-25.
- David, A. V. A., Arulmoli, R., ve Parasuraman, S. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacognosy Reviews*, 10(20), 84.

- de Oliveira Raphaelli, C., dos Santos Pereira, E., Camargo, T. M., Vinholes, J., Rombaldi, C. V., Vizzotto, M., ve Nora, L. (2019). Apple phenolic extracts strongly inhibit  $\alpha$ -glucosidase activity. *Plant Foods for Human Nutrition*, 74(3), 430–435.
- Dominguez Avila, J. A., Rodrigo Garcia, J., Gonzalez Aguilar, G. A., ve De la Rosa, L. A. (2017). The antidiabetic mechanisms of polyphenols related to increased glucagon-like peptide-1 (GLP1) and insulin signaling. *Molecules*, 22(6), 903.
- Ernawita, Wahyuono, R. A., Hesse, J., Hipler, U. C., Elsner, P., ve Böhm, V. (2017). In vitro lipophilic antioxidant capacity, antidiabetic and antibacterial activity of citrus fruits extracts from Aceh, Indonesia. *Antioxidants*, 6, 11.
- Gazwi, H. S. S., Hassan, M. S., Ismail, H. A., El-Naem, G. F. A., ve Tony, S. K. (2023). The Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects of Polyphenol-Rich Strawberry Juice on Diabetic Rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, 78(3), 512–519.
- Gharib, E., ve Kouhsari, S. M. (2019). Study of the antidiabetic activity of *Punica granatum* L. Fruits aqueous extract on the alloxan-diabetic wistar rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 18(1), 358–368.
- Gonçalves, A. C., Nunes, A. R., Meirinho, S., Ayuso-Calles, M., Roca-Couso, R., Rivas, R., ... ve Flores-Félix, J. D. (2023). Exploring the antioxidant, antidiabetic, and antimicrobial capacity of phenolics from blueberries and sweet cherries. *Applied Sciences*, 13(10), 6348.
- González-Laredo, R. F., Rocha-Guzmán, N. E., Gallegos-Infante, J. A., Moreno-Jiménez, M. R., ve Gamboa-Gómez, C. I. (2018). Stilbenes in foods. Editörler L.M.L. Nollet, J.A. Gutierrez-Urib, *Phenolic compounds in food* (pp. 119-130). CRC Press.
- Gowd, M., Bao, T., Wang, L., Huang, Y., Chen, S., Zheng, X., Cui, S., ve Chen, W. (2018). Antioxidant and antidibetic activity blackberry after gastrointestinal digestion and human gut microbiata fermentation. *Food Chemistry*, 269, 618–627.
- Graf, B. A., Milbury, P. E., ve Blumberg, J. B. (2005). Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence. *Journal of Medicinal Food*, 8(3), 281-290.
- Gupta, A., Kumar, R., ve Pandey, A. K. (2020). Antioxidant and antidiabetic activities of Terminalia bellirica fruit in alloxan induced diabetic rats. *South African Journal of Botany*, 130, 308–315.
- Gündoğdu, S., Uçar, Ü., ve Uz, A. (2021). Resveratrolün bulunduğu kaynaklar ve tıbbi önemi. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 45(3), 652-673.
- Hung, H. C., Joshipura, K. J., Jiang, R., Hu, F. B., Hunter, D., Smith-Warner, S. A., ... ve Willett, W. C. (2004). Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(21), 1577-1584.
- Jan, R., Khan, M., Asaf, S., Lubna, Asif, S., ve Kim, K. M. (2022). Bioactivity and therapeutic potential of kaempferol and quercetin: new insights for plant and human health. *Plants*, 11(19), 2623.
- Karageçili, H., Izol, E., Kireççi, E., ve Gülçin, I. (2023a). Antioxidant, antidiabetic, antiglaucoma, and anticholinergic effects of Tayfi grape (*Vitis vinifera*): A

- phytochemical screening by LC-MS/MS analysis. *Open Chemistry*, 21, 20230120.
- Karagecili, H., İzol, E., Kirecci, E., ve Gulcin, İ. (2023b). Determination of antioxidant, anti-alzheimer, antidiabetic, antiglaucoma and antimicrobial effects of Zivzik pomegranate (*Punica granatum*)-A Chemical profiling by LC-MS/MS. *Life*, 13, 735.
- Karak, P. (2019). Biological activities of flavonoids: an overview. *International Journal of Pharmaceutical Science Researches*, 10(4), 1567-1574.
- Kharroubi, A. T., ve Darwish, H. M. (2015). *Diabetes mellitus*: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes*, 6(6), 850.
- Liga, S., Paul, C., ve Péter, F. (2023). Flavonoids: Overview of biosynthesis, biological activity, and current extraction techniques. *Plants*, 12(14), 2732.
- Liggins, J., Bluck, L. J., Runswick, S., Atkinson, C., Coward, W. A., ve Bingham, S. A. (2000). Daidzein and genistein content of fruits and nuts. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 11(6), 326-331.
- Mallhi, I. Y., Sohaib, M., Khan, A. U., ve Rabbani, I. (2023). Antidiabetic, antioxidative and antihyperlipidemic effects of strawberry fruit extract in alloxan-induced diabetic rats. *Foods*, 12(15), 1–11.
- Malik, F., Iqbal, A., Zia, S., Ranjha, M. M. A. N., Khalid, W., Nadeem, M., Selim, S., Hadidi, M., Moreno, A., Manzoor, M. F., Kowalczewski, P. Ł., ve Aadil, R. M. (2023). Role and mechanism of fruit waste polyphenols in diabetes management. In *Open Chemistry*, 21, 20220272
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., ve Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 727-747.
- Mas-Capdevila, A., Teichenne, J., Domenech-Coca, C., Caimari, A., Del Bas, J. M., Escoté, X., ve Crescenti, A. (2020). Effect of hesperidin on cardiovascular disease risk factors: the role of intestinal microbiota on hesperidin bioavailability. *Nutrients*, 12(5), 1488.
- Mathieu, P., Poirier, P., Pibarot, P., Lemieux, I., ve Després, J. P. (2009). Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension*, 53(4), 577-584.
- McDougall, G. J., Shpiro, F., Dobson, P., Smith, P., Blake, A., ve Stewart, D. (2005). Different polyphenolic components of soft fruits inhibit  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(7), 2760-2766.
- Milder, I. E., Feskens, E. J., Arts, I. C., De Mesquita, H. B. B., Hollman, P. C., ve Kromhout, D. (2005a). Intake of the plant lignans secoisolariciresinol, matairesinol, lariciresinol, and pinoresinol in Dutch men and women. *The Journal of Nutrition*, 135(5), 1202-1207.
- Milder, I. E., Arts, I. C., van de Putte, B., Venema, D. P., ve Hollman, P. C. (2005b). Lignan contents of Dutch plant foods: a database including lariciresinol, pinoresinol, secoisolariciresinol and matairesinol. *British Journal of Nutrition*, 93(3), 393-402.
- Millán-Laleona, A., Bielsa, F. J., Aranda-Cañada, E., Gómez-Rincón, C., Errea, P., ve López, V. (2023). Antioxidant, antidiabetic, and anti-obesity properties of apple pulp extracts (*Malus domestica* Bork): A comparative study of 15 local and commercial cultivars from Spain. *Biology*, 12, 891.

- Mrmošanin, J., Nikolić, M., Mitić, M., Tošić, S., ve Pavlović, A. (2022). Polyphenolic profile of selected varieties of Serbian berries. University of Niš, Faculty of Sciences and Mathematics, 24.
- Nguyen Thanh, H., Thi Huyen, N., Van Khanh, N., Kim Thu, D., ve Thanh Tung, B. (2019). Phytochemicals and antidiabetic activity of the aqueous extract of the *Punica granatum* fruit in streptozotocin-induced diabetic mice. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 30(4), 1–8.
- Okumuş, E., ve Bakkalbaşı, E. (2021). Determination of the bioaccessibility and antidiabetic properties of pomegranate peels. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 15(4), 3357–3366.
- Pandey, K. B., ve Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(5), 270–278.
- Ponder, A., Hallmann, E., Kwolek, M., Średnicka-Tober, D., ve Kazimierczak, R. (2021). Genetic differentiation in anthocyanin content among berry fruits. *Current Issues in Molecular Biology*, 43(1), 36–51.
- Pyrzynska, K. (2022). Hesperidin: A review on extraction methods, stability and biological activities. *Nutrients*, 14(12), 2387.
- Qurtam, A. A., Mechchate, H., Es-Safi, I., Al-Zharani, M., Nasr, F. A., Noman, O. M., Aleissa, M., Imtara, H., Aleissa, A. M., Bouhrim, M., ve Alqahtani, A. S. (2021). Citrus flavanone narirutin, in vitro and in silico mechanistic antidiabetic potential. *Pharmaceutics*, 13, 1818.
- Oyenihi, O. R., Afolabi, B. A., Oyenihi, A. B., Ogunmokun, O. J., ve Oguntibeju, O. O. (2016). Hepato- and neuro-protective effects of watermelon juice on acute ethanol-induced oxidative stress in rats. *Toxicology Reports*, 3, 288–294.
- Rahman, S., Rahman, T., Ismail, A. A. S., ve Rashid, A. R. A. (2007). Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9(6), 767–780.
- Rasouli, H., Farzaei, M. H., ve Khodarahmi, R. (2017). Polyphenols and their benefits: A review. *International Journal of Food Properties*, 20(sup2), 1700–1741.
- Rehman, M. F., Batool, A. I., Qadir, R., ve Aslam, M. (2021). Hesperidin and naringenin. Editörler M. Mushtaq ve F. Anwar, *A centum of valuable plant bioactives* (pp. 403–444). Academic Press.
- Ruwizhi, N., ve Aderibigbe, B. A. (2020). Cinnamic acid derivatives and their biological efficacy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5712.
- Safe, S., Jayaraman, A., Chapkin, R. S., Howard, M., Mohankumar, K., ve Shrestha, R. (2021). Flavonoids: structure–function and mechanisms of action and opportunities for drug development. *Toxicological Research*, 37, 147–162.
- Sattanathan, K., Dhanapal, C. K., ve Manavalan, R. (2010). LDL lowering properties of rutin in diabetic patients. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 1(4), 467–473.
- Šavikin, K., Živković, J., Alimpić, A., Zdunić, G., Janković, T., Duletić-Laušević, S., ve Menković, N. (2018). Activity guided fractionation of pomegranate extract and its antioxidant, antidiabetic and antineurodegenerative properties. *Industrial Crops and Products*, 113, 142–149. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.01.031>

- Sebastià, N., Montoro, A., León, Z., ve Soriano, J. M. (2017). Searching trans-resveratrol in fruits and vegetables: a preliminary screening. *Journal of Food Science and Technology*, 54, 842-845.
- Shabbir, H., Kausar, T., Noreen, S., Rehman, H. U., Hussain, A., Huang, Q., Gani, A., Su, S., ve Nawaz, A. (2020). In vivo screening and antidiabetic potential of polyphenol extracts from guava pulp, seeds and leaves. *Animals*, 10(9), 1–14.
- Sharma, S., Ali, A., Ali, J., Sahni, J. K., ve Baboota, S. (2013). Rutin: therapeutic potential and recent advances in drug delivery. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 22(8), 1063-1079.
- Sotelo, K. A., Hamid, N., Oey, I., Pook, C., Gutierrez-Maddox, N., Ma, Q., ... ve Lu, J. (2018). Red cherries (*Prunus avium* var. Stella) processed by pulsed electric field—Physical, chemical and microbiological analyses. *Food Chemistry*, 240, 926-934.
- Spínola, V., Pinto, J., Llorent-Martínez, E. J., Tomás, H., ve Castilho, P. C. (2019). Evaluation of *Rubus grandifolius* L. (wild blackberries) activities targeting management of type-2 diabetes and obesity using in vitro models. *Food and Chemical Toxicology*, 123, 443–452.
- Sun, C., Liu, Y., Zhan, L., Rayat, G. R., Xiao, J., Jiang, H., ... ve Chen, K. (2021). Anti-diabetic effects of natural antioxidants from fruits. *Trends in Food Science & Technology*, 117, 3-14.
- Tian, Y., ve Yang, B. (2023). Phenolic compounds in Nordic berry species and their application as potential natural food preservatives. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(3), 345-377.
- Türközü, D., ve Tek, N. A. (2017). A minireview of effects of green tea on energy expenditure. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(2), 254-258.
- Vijayan, N., Haridas, M., ve Abdulhameed, S. (2017). Stilbenes and their derivatives in traditional medicine. Editörler S. Sugathan, N. S. Pradeep, S. Abdulhameed, *Bioresources and bioprocess in biotechnology: Exploring potential biomolecules*, Vol. II (pp. 407-418). New York: Springer.
- Villena, J. E. (2015). *Diabetes mellitus* in Peru. *Annals of Global Health*, 81(6), 765-775.
- Vinayagam, R., ve Xu, B. (2015). Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review. *Nutrition and Metabolism*, 12, 1-20.
- Wang, S., Moustaid-Moussa, N., Chen, L., Mo, H., Shastri, A., Su, R., ... ve Shen, C. L. (2014). Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(1), 1-18.
- Wen, L., Wu, D., Tan, X., Zhong, M., Xing, J., Li, W., ... ve Cao, F. (2022). The role of catechins in regulating diabetes: An update review. *Nutrients*, 14(21), 4681-4681.
- Yi, X., Dong, M., Guo, N., Tian, J., Lei, P., Wang, S., ... ve Shi, Y. (2023). Flavonoids improve type 2 *diabetes mellitus* and its complications: A review. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1192131.
- Yu, C. H. J., Migicovsky, Z., Song, J., ve Rupasinghe, H. P. V. (2023). (Poly)phenols of apples contribute to in vitro antidiabetic properties: assessment of Canada's apple biodiversity collection. *Plants People Planet*, 5(2), 225–240.

- Zhang, J., Xiao, J., Giampieri, F., Forbes-Hernandez, T. Y., Gasparini, M., Afrin, S., Cianciosi, D., Reboledo-Rodriguez, P., Battino, M., ve Zheng, X. (2019). Inhibitory effects of anthocyanins on  $\alpha$ -glucosidase activity. *Journal of Berry Research*, 9(1), 109–123.
- Zhong, H., Abdullah, Zhao, M., Tang, J., Deng, L., ve Feng, F. (2021). Probiotics-fermented blueberry juices as potential antidiabetic product: antioxidant, antimicrobial and antidiabetic potentials. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 101(10), 4420–4427.



# **Periimplantitis Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar**

**Ulfat MASHADIYEV<sup>1</sup>**

**Hakan ÖZDEMİR<sup>2</sup>**

- 1- Arş.Gör. Ulfat MASHADIYEV; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı [meshediyeulfet4630@gmail.com](mailto:meshediyeulfet4630@gmail.com) ORCID No 0009-0000-6548-7137
- 2- Prof. Dr. Hakan ÖZDEMİR; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı [hozdemir@ogu.edu.tr](mailto:hozdemir@ogu.edu.tr) ORCID No 0000-0001-9550-1999

## ÖZET

Günümüzde diş kayıplarının tedavisinde farklı teknikler kullanılarak, dişlerin fonksiyonlarını geri kazanmayı amaçlayan bir çok çalışma yapılmaktadır. Geçmişte insanlar yontulmuş taş ve hayvan dişleri kullanarak diş kayıplarını tedavi etmeye çalışsada, titanyum implantlarda osseointegrasyonunun bulunmasından sonra bu materyalin implant tedavisinde kullanımı artırmıştır. İmplantların günümüzde yaygın kullanımı implant hastalıklarının artmasına neden olmaktadır. Periimplant hastalıklar zamanında tedavi edilmedikte implant çevresinde kemik kaybına ve daha sonra ise implantın kaybına neden olduğu bilinmektedir. İmplant hastalıklarının oluşumunda bir çok lokal ve sistemik faktörler vardır. Kötü ağız hijyeni, sigara, periodontal hastalıklar ve bir sıra sistemik hastalıklar periimplant hastalıklara neden olmaktadır. Bununla birlikte yetersiz keratinize dişeti miktarı, siman artıkları ve oklüzal travma gibi faktörlerin periimplant hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir. Periimplant hastalıkların tedavisinde cerrahi olmayan ve cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Bu hastalıkların tedavisinde ilk önce cerrahi olmayan tedavi seçenekleri uygulanarak tedavi edilmesi, gerekirse daha sonra cerrahi tedavi seçeneklerinin uygulanması önerilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu periimplant hastalıklarının tekrardan oluşabildiği onaylanmış ve bunun hastanın sistemik ve oral hijyen durumuna bağlı olarak bir kaç aydan 5 seneye kadar değiştiğine dair raporlar yayınlanmıştır. Bu yüzden hastalar devamlı kontrollere çağırılarak klinik ve radyografik değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir.

*Anahtar Kelimeler – Periimplantitis, oral hijyen, sigara, sistemik durum, kemik kaybı*

---

## GİRİŞ

Geçmişte insanlar fil ve başka hayvan dişlerini yontarak kaybolan dişlerin yerini alması için implant yaptılar. Bu implantların başarısına dair net bir bilgi olmasa da, 50 yıl önce osseointegrasyonun keşfi, implantları eksik dişlerin yerine geçebilecek öngörülebilir ve başarılı bir tedavi seçeneği haline dönüştürdü. (Elani, Starr, Da Silva, ve Gallucci, 2018:1424-1430; Block, 2018:11-26). Osseointegrasyon terimi Branemark ve arkadaşları tarafından mikroskobik düzeyde kemik-implant teması olarak tanımlandı (Branemark, 1981:15-25). Daha sonra Albrektsson ve Sennerby osseointegrasyonu, ‘canlı kemik ile yük taşıyan bir implant yüzeyi arasındaki doğrudan fonksiyonel ve yapısal bağlantı’ olarak bildirdiler (Albrektsson ve Sennerby, 1991:474-481). İmplant tedavisi diş hekimliğinde kullanılan en iyi tedavi yöntemlerinden biri olmasına rağmen, başarısını

etkileyen bir sıra teknik ve biyolojik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (Berglundh, Jepsen, Stadlinger, ve Terheyden, 2019:150-155).

## **PERİİMLANT DURUM VE HASTALIKLAR**

2017 Periodontal ve Periimplant Hastalıkları ve Durumların Sınıflandırılması Dünya Çalıştayının açıklamasında periimplant hastalık ve durumlar periimplant sağlık, periimplant mukozitis, periimplantitis ve periimplant yumuşak ve sert doku yetersizlikleri olarak 4 grupta sınıflandırılmıştır (Berglundh, 2018:313-318).

Osseointegre dental implant çevresinde gelişen periimplant dokular, sert ve yumuşak doku bölümlerinden oluşur. Sert doku bölümü, kemikle temas ederek implantın stabilitesini sağlarken, yumuşak doku bölümü yara iyileşmesi sonrasında implant ve dayanak kısmında oluşur ve periimplant mukoza olarak adlandırılır. (Araujo ve Lindhe, 2018:249-256). Periimplant mukoza, 3-4 mm kalınlığında bir bariyer dokusu olarak, osseointegrasyon bölgesini ağız boşluğundan kaynaklanan faktörler ve plak oluşumuna karşı korur (Algraft, Borumandi, ve Cascarini, 2012:689-694).

Periimplant mukozitis, gingivitise benzer şekilde, implant çevresindeki yumuşak dokuda inflamasyon ve sondlama sırasında kanama ile karakterizedir (N. P. Lang, Berglundh, 2011:178-181). Periimplant mukozitis, kemik kaybı gerçekleşmeden periimplant yumuşak dokuda görülen geri dönüşümlü bir iltihaplanmadır (Doornewaard, Jacquet, Cosyn, ve De Bruyn, 2018:100-123).

Periimplantitis bir terim olarak 1980'lerde bildirildi ve 1990'larda da modifiye edildi (Froum ve Rosen, 2012:533; A Mombelli, Van Oosten, Schürch Jr, ve Lang, 1987:145-151). Periimplantitis, yumuşak doku iltihabı ve bunun sonucunda meydana gelen kemik kaybı ile karakterize bir hastalık olup; 6 mm ve daha derin cep derinliği, mukozal şişkinlik, sondlama sırasında kanama ve cepten pürülan eksüda akışı ile tanımlanır (Renvert, Persson, Pirih, ve Camargo, 2018:278-285). Periimplantitis hastalarında genellikle krater benzeri bir kemik kaybı meydana gelir. Bu kemik kaybı, implantın çevresini sarmakta olup, sınırları net bir şekilde belirgindir (Andrea Mombelli, Müller, ve Cionca, 2012:67-76).

İmplant bölgesindeki doku eksiklikleri yaygın bir klinik bulgu olup, marjinal kemik kaybında artış, yumuşak doku gerilemesi gibi sonuçlara neden olabilir. Yumuşak doku eksikliğine, keratinize doku eksikliği; sert doku eksikliklerine ise yatay ve dikey kemik defektleri, fenestrasyon ve dehiscens gibi defektler dahildir (Hämmerle ve Tarnow, 2018:267-277).

### ***Periimplant Mikrobiyota***

İmplant yüzeyinde kolonize olan biyofilmler periimplantitise neden olan çok sayıda farklı mikrobiyal türden oluşur (Sahrmann, 2020:661). Staphylococcus aureus'un periimplantitis oluşumunda baskın rolü olduğu

düşünülmektedir. Prevotella intermedia, Prevotella nigrescens, Streptococcus constellatus, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, Tannerella forsythia, Actinomyces naeslundii ve Veillonella gibi bakteri türleri de plakta tespit edilebilir (Kotsakis ve Olmedo, 2021:231-240; Smeets, 2014:1-13). Periimplant plakta bulunan Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia ve Treponema denticola - kırmızı kompleks bakterilere, Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia, Prevotella nigrescens, Peptostreptococcus micros, Campylobacter rectus ve Eubacterium nodatum-turuncu kompleks bakterilere dahildir (Cha, Lee, ve Kim, 2019:288-295). Sağlıklı periimplant bölgeleriyle karşılaştırıldığında, periimplantitis hastalarında Prevotella ve Leptotrichia seviyelerinin daha düşük, Actinomyces, Peptococcus, Campylobacter, Butyrivibrio ve Streptococcus seviyelerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır (Belibasakis ve Manoil, 2021:21-28).

### ***Periimplantitise Neden Olan Faktörler***

Periimplantitise yol açan çeşitli faktörler arasında yetersiz oral hijyen, sigara kullanımı, diyabet ve periodontal hastalıklar yer almaktadır (Berglundh, 2018:313-318).

Kötü ağız hijyeninin periimplant mukozitis ve periimplantitise neden olduğuna dair çeşitli veriler mevcuttur (Algraffee, 2012:689-694). Ağız boşluğuna açılan dental implant yüzeylerinde bakteri kolonizasyonları meydana gelir ki bu da periimplantitis için önemli risk faktörüdür (Mazel, 2019:3). Ferreira ve arkadaşlarının, 212 hastayı kapsayan çalışmalarında, hastanın periodontal durumunun periimplant hastalıkları doğrudan etkilediği ve periimplantitisli bireylerin plak skorunun periimplant mukozitisli bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Ferreira, Silva, Cortelli, Costa, ve Costa, 2006:929-935).

Sigara içme alışkanlığı periimplantitisin başlangıcına neden olan faktör olarak bildirilmiştir (Stacchi, 2016:8-9). Sigara içmenin, bağışıklığı baskıladığı, implant çevresindeki sert ve yumuşak dokuda kan akışını azaltarak enflamasyona ve kemik kaybına neden olduğu düşünülmektedir (Wada, 2021:78-84). Sigara kullanımı, interlökin-8, interlökin-4, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  ve osteoprotegerin seviyelerinde azalmaya yol açarken, periimplant oluk sıvısında kollajen tip I çapraz bağlı telopeptit ve T-helper 1/2 oranında artışa sebep olur (Pimentel, 2018:983-991). Yapılan araştırma sonucu sigara içen hastalarda periimplant mukozitis prevalansı %44.9, periimplantitis prevalansı ise %11.2'i olarak rapor edilmiştir (Rinke, Ohl, Ziebolz, Lange, ve Eickholz, 2011:826-833). Diğer bir çalışmada ise sigara içen hastalarda periimplant mukozitis prevalansı %63.4, periimplantitis prevalansı ise %18.8 olarak belirtilmiştir (Atieh, Alsabeeha, Faggion Jr, ve Duncan, 2013:1586-1598).

Diyabet hastalığı yüksek kan glikoz seviyesiyle karakterize bir hastalık olup, heterojen metabolik bozukluklar grubunu temsil eder. Tip I ve

tip II olmak üzere 2 tipi vardır. Tip I diyabet pankreas b hücrelerinin yıkıcı otoimmün hastalığıdır. Tip II diyabet ise dokuların dolaşımdaki insuline direnci nedeniyle oluşmaktadır (Association, 2020:14-31). Diyabet hastalarında yapılan HbA1C seviyesi testleri, birkaç ay boyunca ortalama glisemiye yansır ve diyabet komplikasyonları için güçlü bir prediktif değere sahiptir (Chamberlain, Rhinehart, Shaefer Jr, ve Neuman, 2016:542-552). Diyabet hastalarında diyabetin komplikasyonları ile periimplantitis arasında doğrudan ilişki bulunmuştur. Diyabet hastalarında, periimplantitis gelişme riski sağlıklı bireylere göre iki kat daha fazladır. (Dreyer, 2018:657-681). Diyabetli hastalarda, mikro-makrovasküler hastalıklar, iyileşmeyen yaralar ve toksik metabolitlerin neden olduğu hücresel işlev bozukluğu, buna bağlı olarak gelişen bağışıklık zayıflığı ile implant başarısı olumsuz etkilenmektedir (de Oliveira, 2020:596-610).

Periodontal hastalıklarda olduğu gibi periimplantitiste de oral mukoza biyofilme bağlı olarak ödemli ve eritemli görülmektedir (Kotsakis ve Olmedo, 2021:231-240). Page ve arkadaşları periodontitisi multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlamış (Page, Offenbacher, Schroeder, Seymour, ve Kornman, 1997:216-248), Michalowicz ve arkadaşları da genetik faktörlerin, periodontitiste etkili olduğunu bildirmiştir (Michalowicz, 2000:11). Karoussis ve arkadaşları geçmişte periodontitis öyküsü olan ve sağlıklı hastaları periimplantitis oluşma riski açısından değerlendirmek için araştırmaya dahil etmiştir. Geçmişte kronik periodontitis öyküsü olan grup için genel implant sağkalım oranı sağlıklı grupla kıyasla daha fazla bulunmuştur (Karoussis, 2003:329-339). Mengel ve arkadaşları progressif periodontitis teşhisi konan beş kişi ve periodontal olarak sağlıklı olarak teşhis edilen beş kişi arasında 10 yıllık bir süre boyunca diş implantı sağkalımını değerlendirdi. İlginç şekilde 10 yıllık süre boyunca, hızla ilerleyen periodontitisli grupta çok sayıda implant kaybedilirken, periodontal olarak sağlıklı kontrol gruplarında hiç implant kaybı olmadı (Mengel, Behle, ve Flores-de-Jacoby, 2007:2229-2237).

### ***Periimplantitis Sınıflandırması***

Monje ve arkadaşları periimplantitisi aşağıdaki gibi sınıflandırmıştır. (Monje, 2019:635-643).

#### ***Periimplantitisin morfoloji sınıflandırılması***

Sınıf I: Kemik içi kayıplar

- Sınıf Ia: Bukkal kemik kaybı
- Sınıf Ib: 2-3 duvarlı kemik kaybı
- Sınıf Ic: Çevresel kemik kaybı

Sınıf II: Horizontal / Suprakrestal kemik kaybı

Sınıf III: Kombine kemik kayıpları

- Sınıf IIIa: Bukkal kemik kaybı + Horizontal defekt
- Sınıf IIIb: 2-3 duvarlı kemik kaybı + Horizontal defekt

- Sınıf IIIc: Çevresel kemik kaybı + Horizontal defekt

*Periimplantitisin şiddetine göre sınıflandırılması*

Grade S: 3-4 mm / < %25 implant boyu

Grade M: 4-5 mm / ≥ %25%-50 implant boyu

Grade A: > 6 mm / > %50 implant boyu

## PERİİMLANTİTİSİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Periimplantitisin tedavisinde cerrahi olmayan ve cerrahi tedavi seçenekleri vardır (Passarelli, 2021:1298)

### *Periimplantitisin cerrahi olmayan tedavileri*

Cerrahi olmayan tedavilere fiziksel, kimyasal ve fotodinamik tedaviler dahildir (Passarelli, 2021:1298).

*Periimplantitisin fiziksel tedavileri.* Periimplantitisin fiziksel tedavisinde mekanik yöntemler, lazer terapisi ve implantoplasti gibi çeşitli tedavi seçenekleri uygulanmaktadır (Passarelli, 2021:1298). Periimplantitisin mekanik temizliğinde plastik, metal ve ultrasonik aletlerle temizlik, air-powder abrazyon sistemi ve kıl fırça kullanımı gibi teknikler vardır (Park, Jeon, ve Ko, 2015:130-136; Passarelli, 2021:1298). Schwarz, Schmucker ve Becker tarafından sunulan makalede, plastik, karbon ve titanyum küretlerle yapılan mekanik temizliğin oral hijyen eğitimiyle birleştirilmesinin periimplantitis mukozitisin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Schwarz, Schmucker, ve Becker, 2015:1-34). İmplant yüzeylerinin paslanmaz çelik küretlerle yapılan mekanik debridmanında, implant yüzeylerine zarar vererek titanyum parçacıklarının salınmasına neden olduğu öğrenilmiştir ve bu yüzden tavsiye edilmemektedir. Paslanmaz çelik küretlere kıyasla titanyum küretlerin kullanımı implant yüzeylerine daha az zarar vermektedir (M. S. Lang, Cerutis, Miyamoto, ve Nunn, 2016:799-806). Periimplantitis tedavisinde plastik küretlerin kullanımı kolay olsa da, kullanım sonrası implant yüzeylerinde fazlasıyla plak alanları gözlemlenmiştir (John, Sahm, Becker, ve Schwarz, 2015:1807-1814). El enstrümantasyonuna kıyasla ultrasonik cihazlar daha az çaba ve zaman gerektirir, uygulanması kolaydır (Hentenaar, 2021:840-852). Yapılan bir çalışmada, polieter-eterketon kaplı uçlu ultrasonik uçlu cihazlar kullanılmıştır. Bu uç yüksek teknolojik plastik malzemeden yapılmış ve paslanmaz çelik çekirdeğe sahip modifiye uçtur. Hasta için konforlu olan bu cihazlar implant yüzeyine zarar vermeden, yüzeyden plak ve taşı kolayca temizlemektir (Figuero, Graziani, Sanz, Herrera, ve Sanz, 2014:255-273). Air-abrasyon teknik periimplantitis tedavisinde yaygın kullanılmaktadır (Renvert, Lindahl, Roos Jansåker, ve Persson, 2011:65-73). Bu yöntemin, dezavantajı özellikle sodyum bikarbonat tozu ile olası mikroskobik olarak görülebilen yüzey değişikliğidir. Bu yan etkinin üstesinden gelmek için amino asit glisin tozu

kullanılmış ve bikarbonata kıyasla implant yüzeylerine daha az zarar vermiştir (Thoma, Mühlemann, ve Jung, 2014:106-118). Zablotsky ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, air-abrasive tekniği ile yapılan tedavilerde hidrojen peroksit, tetrasiklin HCl, sitrik asit, kalaylı flor, klorheksidin glukonat, kloromin – T, steril su, plastik sonik uçlar kullanılan geleneksel tekniklerden üstün olduğu öğrenilmiştir (Zablotsky, 1992:117-149). Denisson ve arkadaşları air-abrasive tekniği ile yapılan tedavilerde MTS'in %98,5'inden, PSS'in %84,2'sinden ve HA kaplı yüzeylerin %88,8'inden bakteriyel endotoksinini azalttığı rapor edilmiştir (Dennison, Huerzeler, Quinones, ve Caffesse, 1994:942-948). Schou ve arkadaşları maymunlarda deneysel olarak oluşturulan periimplantitis tedavisinde air-abrasive tekniği ile sitrik asit, salin ve klorheksidini karşılaştırdı ve tüm tedavilerin etkili olduğunu buldu (Schou, 2003:404-411). Son zamanlarda, titanyum kılıra sahip olan fırça kullanımı periimplantitis tedavisinde kullanılmaktadır (Park, 2015:130-136). Yapılan çalışmalar titanyum kıl fırçanın implant yüzeylerine nazik davranarak, değişikliğe neden olmadığını göstermiştir (John, Becker, ve Schwarz, 2014:838-842). Yapılan başka bir çalışmada ise kıl fırçanın küretlerle kıyasta implant yüzeyinden plağı daha etkin temizlediği rapor edilmiştir (de Tapia, 2019:586-596). Lazerlerin iş mekanizması, ışığa duyarlı bir madde ve uygun dalga boyundaki ışığın kullanılmasıyla reaktif oksijen türlerinin üretilmesi ve bunun sonucunda hedef hücrelerin ortadan kaldırılması esasına dayanır (Caccianiga, 2021:6771). Er: YAG lazer tedavisi geleneksel tedavi yöntemlerle kıyasla daha iyi klinik sonuçlar vermiştir (Renvert, 2011:65-73). Er: YAG lazerler implant yüzeylerinde ısı artışına neden olmadan implant yüzeylerinde diş taşı eliminasyonu ve bakteriyel dekontaminasyon yapar (Schwarz, Bielting, Nuesry, Sculean, ve Becker, 2006:663-671). Er: YAG lazerin bakterisidal etki gösterdiği rapor edilmiştir (Renvert, 2011:65-73). İlk önce Takasaki (Aristeo Atsushi Takasaki, 2007:143-157), daha sonra Hakki ve arkadaşları (Hakki, Tatar, Dundar, ve Demiralp, 2017:563-571), yaptığı çalışmalarda Er: YAG lazerlerin periimplant hastalıklarının tedavisinde olumlu sonuçlar verdiğini belirtmiştir. Köpekler üzerinde yapılan olumlu çalışmalar, CO<sub>2</sub> lazerin implant yüzeylerini dekontamine ederek reosseointegrasyonu iyileştirdiğini ve etkili bir tedavi yöntemine çevrildiğini anlatmıştır (Romanos ve Nentwig, 2008:245-255). Suda mükemmel emiliminden dolayı önemli sterilizasyon potansiyeline sahip CO<sub>2</sub> lazerlerin enerjileri implant yüzeyleri tarafından soğrulamaz, bu da implant yüzeyinde hasar ve alttaki dokularda termal yaralanma potansiyelini azaltır. Bu yüzden son zamanlarda CO<sub>2</sub> lazerler periimplantitis tedavisinde önerilmiştir (Deppe, Horch, Henke, ve Donath, 2001:659-667). Diyet ablatif bir lazer değildir ve çatlama, erime veya krater oluşumuna neden olmadan implant yüzeylerine doğrudan temas edebilir. 810 nm diyet lazer doğru parametrelerde kullanıldığında implant yüzeyine zarar vermeden periimplantitisin tedavisinde uygulanabilir (Roncati, Lucchese, ve Carinci, 2013:812-815). Diyet lazer periodontal

ceplerin debridmanı ve granümatöz dokuların çıkarılmasında etkin olarak kullanılmaktadır (Birang, 2017:136). Bu lazerlerin kanama durdurucu ve yara iyileştirici özellikleri de vardır (Świder, Dominiak, Grzech-Leśniak, ve Matys, 2019:189). İmplantoplasti, periimplantitis tedavisinden sonra etkilenen implant yüzeyinin döner aletler veya cila taşları kullanarak değiştirilmesi prosedürü olarak tanımlanır (Suh, Simon, Jeon, Choi, ve Kim, 2003:277-282). İmplant yüzeyinin değiştirilmesi bakteriyal yapışmanın azalmasına ve yumuşak dokunun adaptasyonuna yardımcı olur (Lima, 2021:2270-2279). İn vitro çalışmalar, pürüzsüz implant yüzeyinin fibroblast hücrelerinin yapışmasını artırdığı ve yumuşak dokunun şekillenmesine yardımcı olduğunu göstermiştir (Bianchini, 2019:758-765). Her ne kadar yumuşak doku şekillenmesine yardımcı olsa da dezavantajları arasında yumuşak doku retraksiyonu ve estetik tavizler vardır (Trivedi, Patel, Gupta, ve Jathal, 2019:50).

*Periimplantitisin kimyasal tedavileri.* Periimplantitisin kimyasal tedavisinde antiseptikler, asidler ve salin irrigasyonu kullanılmaktadır (Passarelli, 2021:1298). Periimplantitis tedavisinde kullanılan klorheksidin bakteriyostatik ve bakterisidal etkileri olan geniş spektrumlu ajandır. 1950'lerden beri yaygın olarak kullanılan klorheksidin periodontal hastalıkların tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Klorheksidin dozunun artırılması plak oluşumunu ve diş eti kanamasını azaltsa da, yüksek dozlarda dişlerde lekelenme, tat alma bozukluğu, erozyon ve fibroblast, osteoblast gibi hücrelerde toksik etkiler göstermektedir. Klorheksidin implant yüzeyine doğrudan uygulanması periimplant dokuların erken iyileşmesini geciktirir ve düşük dozlarda uygulanması yara iyileşmesini engellemediğini göstermiştir. Periimplantitisin cerrahi olmayan tedavilerinde klorheksidin tedavisi ile ilgili çalışmalar yapılsada, beklenen sonuçlarla karşılaşılması (De Waal, Raghoobar, Meijer, Winkel, ve Van Winkelhoff, 2015:1015-1023; Zhao, Liu, Liu, ve Cui, 2022:3-13). Bir kaç in vitro araştırma, klorheksidin titanyum yüzeylerin oksit tabakasına adsorbe olduğunu göstermiştir. Adsorpsiyon derecesi klorheksidin konsantrasyonuna ve implant yüzeyi pürüzlülüğüne bağlıdır (Machtei, 2012:1198-1205). Periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılan  $H_2O_2$ 'in implant yüzey dekontaminasyonunda etkisi henüz kanıtlanmamıştır. Yine de lokal olarak uygulanan  $H_2O_2$  in vivo ve in vitro çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiştir.  $H_2O_2$ 'in %3 ve %6'lık sulandırılmış solüsyonları antiseptik olarak diş hekimliğinde geniş olarak kullanılmaktadır. Antiseptiklerin sitotoksik etkileri tartışılrsa da, sulandırılmış  $H_2O_2$ 'in yaralarda kullanımının güvenli olduğu kabul edilir ve hatta epitel hücrelerinin proliferasyonunu hafifçe artırdığı da gösterilmiştir (Wiedmer, Petersen, Lönn-Stensrud, ve Tiainen, 2017:451-459). Henderson ve arkadaşları tek başına  $H_2O_2$  ile kıyasla  $H_2O_2$  –  $TiO_2$  süspansiyonlarının biyofilmi daha etkili uzaklaştırdığını bulmuştur (Henderson, 2013:957-964). Gustumhaugen ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışma  $H_2O_2$ - $TiO_2$  süspansiyonlarının plak üzerinde pozitif etkisi bulunamadı. Bu nedenle,

sulu  $H_2O_2$  süspansiyonlarındaki  $TiO_2$  partiküllerinin antibakteriyel etkisine dair kesin bir kanıt yoktur (Gustumhaugen, 2014:707-713). Yapılan araştırmalar sodyum hipokloritin antibakteriyel etkisini kanıtlamıştır. Sodyum hipokloritin periimplantitise neden olan *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus sanguis* gibi bakterilere pozitif etkisi in vitro çalışmalarda ispat edilmiştir (Carral, 2016:694-701). Aktif maddesi ayrışmamış hipokloröz asit (HOCL) olan sodyum hipoklorit, plak ve diş eti iltihabının azaltılmasında önemli rol oynar (Gosau, 2010:866-872). Yakın zamanlarda sodyum hipokloritin jel formu tanıtılmıştır. Jelin çok türlü bir biyofilmi tam kaldırmada, biyofilmi azaltarak mekanik tedavi ile birlikte periodontal hastalıkları azaltmada önemli rol oynamaktadır. Diğer taraftan jelin periimplant tedavisinde etkili olmasına dair kanıtlar bulunmamaktadır (Iorio-Siciliano, 2020:1971-1979). Listerinin etki mekanizması bakteriyel hücre duvarı yıkımını, bakteriyel lipopolisakkaritin ekstraksiyonunu ve bakteriyel enzimatik inhibasyonunu içerir. Fenolik bileşkelere oluşan Listerin % 0.042 mentol, % 0.092 okaliptol, % 0.064 timol ve % 0.06 metil salisilat kombinasyonundan oluşmaktadır. Listerinin aktif bileşeni olan uçucu yağlar, implant diş hekimliğinde antiplak ve antimukozit etkileri ile birlikte ağız boşluğu mukozasında bakteri kolonizasyonunu engellediği yapılan araştırmalarda kanıtlanmıştır (Gosau, 2010:866-872; Vlachojannis, Al-Ahmad, Hellwig, ve Chrubasik, 2016:367-373). İn vitro çalışmalarda, sitrik asidin titanyum alaşımlı hidroksiapatit kaplı şeritler üzerinde pamuk peletle 1 dakika boyunca uygulandığında *Escherichia coli* LPS miktarını, 2 dakika süreyle uygulandığında *Porphyromonas gingivalis* endotoksinini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Diğer taraftan sitrik asit osseointegrasyonu engelleyebilecek karbon, nitrojen ve oksijen iyonlarının sayısını artırarak implant yüzeyini değiştirebilirler. Yapılan çalışmalar, sitrik asidin fibroblast hücrelerine toksik etki yaptığını göstermiştir, bu nedenle sitrik asidin yalnız implant yüzeyleri ile sınırlandırılması ve kemikle temas etmemesi sağlanmalıdır. Sitrik asidin implant yüzey korozyonuna neden olarak yeniden osseointegrasyon şansını azalttığı da ispatlanmıştır (Valderrama, Blansett, Gonzalez, Cantu, ve Wilson, 2014:77-84). EDTA periodontal rejenerasyon ve periimplantitis tedavisinde smear tabakasını aradan kaldıran şelatlama ajanı olarak kullanılmaktadır (Rokaya, 2020:672-682). Wohlfahrt ve arkadaşları periimplantitis defektini Ti küretlerle debride ettikten sonra % 24 EDTA ile iki dakika süreyle temizlediler ve salinle duruladılar. Tedavi sonrası patolojik cebin 2.6 mm'lik azaldığı bildirildi (Wohlfahrt, 2012:401-410). Diğer ajanların tedavisinde olduğu gibi EDTA'nın fazlası sitotoksik etkiye sahiptir, o yüzden de periimplantitis tedavisinde dikkatli kullanılmalıdır (Rokaya, 2020:672-682). İmplant yüzeylerinin küret ve salinle temizlenmesi, periimplantitiste klinik olarak stabil sonuçlar vermiştir. Yardımcı ajanlar ve antibiyotiklerle birlikte salin kullanımı tek başına salin kullanımı ile kıyasla

daha iyi sonuçlar göstermiştir. Bununla birlikte yalnız başına salin kullanımının tedavide başarısı tartışılmaktadır (Rokaya, 2020:672-682).

*Periimplantitisin fotodinamik tedavileri.* Amerikan Periodontoloji Akademisi (APA) en iyi kanıt konsensüsü belgeleri tarafından toplanan son bilimsel kanıta dayalı bilgiler, periodontitis ve periimplantitis tedavisi için kızılötesi lazerlerin potansiyel uygulamalarını tanımlamıştır. Lazerlerin hastalıklı dokuları debride ve dekontamine ederek ve çevre dokulardaki hücre metabolizmasını aktive ederek periodontal yara iyileşmesini ve rejenerasyonunu desteklediği düşünülmektedir. Antimikrobiyal fotodinamik tedavi (a FDT) teknikleri 20. Yüzyıllarda Oskar Raab ve Hermann von Tappeiner'in akridin oranj'lı Paramecium protozoanlarının parlak ışığa maruz kalması sonucu öldüklerini gördükten sonra tesadüfen bulunmuştur (Chambrone, Wang, ve Romanos, 2018:783-803; St. Denis, 2011:509-520). Antimikrobiyal fotodinamik tedavi tıpta geniş kullanılsa da (özellikle farklı tümör tiplerinin tedavisi için), "fotodinamik terapi" terimi ilk defa 1981 yılında "fotodinamik kimyasal etki"yi gözlemleyen John Toth tarafından önerildi (Dougherty ve Marcus, 1992:1734-1742). Fotodinamik terapi temel olarak 3 toksik olmayan bileşen – 1) görünür ışık; 2) ışığa duyarlaştırıcı; 3) oksijen içermektedir. Fotosensitizerin hedef hücrelere bağlanması ve belirli bir dalga boyundaki ışıkla aktive edilebilmesi, temel bir fonksiyondur. Özel bir dalga boyuna sahip görünür ışığın uygulanması, fotosensitizerin aktivasyonunu tetikler. Bu süreç sonrasında, birçok bakteri ve zararlı hücre için toksik olan aktif oksijen ve başka aktif maddeler ortaya çıkar. Yapılan çalışma sonucu ışık ve fotosensitizerin yalnız başına hücrelere zararlı etki yapmadığı rapor edilmiştir. Bunun için yerel, sprey şeklinde veya interstisyel enjeksiyon gibi uygulamalar kullanılarak ışığa duyarlaştırıcı hedeflenen alana uygulanır. Işığa duyarlılaştırıcıyı etkinleştirmek için uygun dalga boyundaki bir ışık kaynağına ihtiyaç vardır (Aristeo A Takasaki, 2009:109-140).

### ***Periimplantitisin cerrahi tedavileri***

Periimplantitisin cerrahi tedavisi non-ogmentatif ve ogmentatif olarak iki gruba ayrılır (Passarelli, 2021:1298).

*Periimplantitisin non-ogmentatif cerrahileri.* Periimplantitisin non-ogmentatif cerrahilerine rezektif ve flep cerrahileri dahildir (Schwarz, 2022:145-181). Periimplantitis tedavisinde kemiğin morfolojisi ve şekline bağlı olarak rezektif cerrahi yaklaşımlar önerilmektedir. Rezektif cerrahinin amacı osteoplasti, osteoektomi ve / veya apikale pozisyonel flep kullanarak kemik defektini düzeltmek ve daha iyi flep adaptasyonu sağlamaktır (Romeo, 2005:9-18). Rezektif kemik cerrahisi ve apikale pozisyonel flepten sonra yapılan implantoplasti, implant yüzeylerini pürüzsüz hale getirerek, yüzeyleri dekontamine eder ve plak yapışmasını azaltır. Bu prosedür, elmas frezlerle implant yivlerinin çıkarılması ve daha sonra Arkansas frezlerle yüzeylerin cilalanmasını içerir. Osteoektomi ve osteoplasti sonrası yapılan

implantoplasti, periimplantitisin tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Uygun soğutma koşulları altında implantoplastinin, implantı çevreleyen yumuşak dokuya veya kemiğe zarar verebilecek aşırı sıcaklık artışı oluşturmadığını göstermiştir. İmplantoplastinin dezavantajları arasında implant çevresindeki dokularda kalan ve genellikle olumsuz sonuçlara neden olan metal artıklarıdır. Diğer taraftan implantoplasti zamanı yumuşak dokuların korunması gerekir, çünkü implantoplasti sonrası yumuşak doku kaybı ve implant yüzeylerinin belirgin şekilde açığa çıktığı görülmüştür. Yapılan araştırmalarda, implantoplastinin geniş implantlara fazla zarar vermediğini, dar implantlarda ise eğilme direncini azalttığı öğrenilmiştir (Romeo, 2005:9-18; Schwarz, 2022:145-181). Romeo ve arkadaşları tarafından yapılan 3 yıllık bir klinik çalışmada elde edilen veriler, periimplantitis tedavisinde rezektif cerrahi ve implantoplasti yapılması implant sağkalım oranlarını artırdığını; süpürasyon, sondlama derinliği ve sondlamada kanamayı önemli ölçüde azalttığını ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında marjinal kemik seviyelerinin daha stabil kalmasını sağladığını göstermiştir. Bu bulgular, implantoplasti ile tedavi edilmiş vakaların % 53'ünde 2 yıl sonra kemik seviyelerinin stabil kaldığı bir vaka serisi tarafından da doğrulanmıştır (Romeo, 2005:9-18). Flep cerrahisinin amacı, etkilenen implant çevresindeki tüm yumuşak dokuları korumak ve en önemlisi implant yüzeyinin dekontaminasyonuna odaklanmaktır (Serino ve Turri, 2011:1214-1220). İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, tek başına flep cerrahisinin osseointegrasyona yardımcı olacağına dair fazla kanıt bulunamadığından, bu tedavinin amacı hastalığa neden olan inflamatuvar değişiklikleri ortadan kaldırmaktır. Klinik çalışmalar, cerrahi tedavi sonrası sondlama derinlikleri ve sondlamada kanamayı azaltarak periimplant doku iyileşmesini artırdığını ve kemik seviyelerinin stabil kaldığını göstermiştir. Açık flep cerrahisi uygulanmış periimplantitis vakalarının 1-5 yıllık takiplerinde 1.8-1.9 mm'lik anlamlı post-operatif periimplant yumuşak doku kaybı da görülmektedir (Figuro, 2014:255-273; Schwarz, 2022:145-181). Aşağıdaki faktörlerin tedavi sonuçlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir:

- 7 mm ve daha fazla kemik kaybının,
- 8 mm'den fazla sondlama derinliği,
- İltihap varlığı,
- Postoperatif dönemde biyofilmin uzaklaştırılmaması,
- Hastanın sigara kullanımının fazla olması,
- İmplantın yüzeyinin modifiye edilmiş olması

Tedaviye rağmen implantların %3-14'ü 1-5 yıl içinde kaybedilmiştir (Schwarz, 2022:145-181).

*Periimplantitisin ogmentatif cerrahileri.* Periimplantitisin ogmentatif cerrahilerine sert ve yumuşak doku cerrahileri dahildir (Schwarz, 2022:145-181). Rejeneratif tedavinin amacı; periimplant enflamasyonun çözülmesine

ek olarak kemik defektini rejenere etmek, reosseointegrasyon sağlamak ve periimplant yumuşak doku çekilmesini azaltmaktır. 15th European Workshop on Periodontology konsensüsünde periimplantitis tedavisinde 3 mm ve üzeri 3 ve 4 duvarlı kemik defektlerde, keratinize mukoza mevcudiyetinde rejeneratif yaklaşımlar tercih edilmesi önerilmiştir (Jepsen, 2019:277-286). Schou ve arkadaşları daha sonra Fiorellini ve arkadaşları, periimplantitisli deney hayvanlarında e - PTEF membran kaplı kemik greftlerinin kullanımının periimplantitis tedavisinde etkili olduğunu bildirmiştir (Fiorellini, Kim, Nakajima, ve Weber, 2007:287-294; Schou, 2003:404-411). De Boever ve arkadaşları kemik dehissensi olan hastalarda tek aşamalı implant tedavisinde ksenogreftle kombine sert ve emilemeyen greft kullanımında başarılı sonuçlar kaydetmiştir (De Boever ve De Boever, 2005:549-556). Roos-Jansa'ker ve arkadaşları kemik greftleri ile birlikte kullanılan emilebilir membran, tek başına kullanılan emilebilir membrandan daha fazla etkili olduğunu gösteren çalışma yapmıştır (Roos-Jansa'ker, Renvert, Lindahl, ve Renvert, 2007:625-632). Romanos ve Nentwig lazerle implant yüzeyleri debride edildikten sonra kollajen membran kaplamalı kemik grefti uygulanan periimplantitisli hastalarda, defektin nerdeyse kemikle dolduğunu bildirmiştir (Romanos ve Nentwig, 2008:3). Wiltfang ve arkadaşları 4 mm kemik lezyonları ve çevresel krater defektleri olan implantların cerrahi tedavisinde otojen ve ksenojen kombine kemik greftleri kullanımında başarılı sonuçlar aldılar (Wiltfang, 2012:421-427). Rejeneratif tedavi yaklaşımları, 6 ay-10 yıllık takip süresinde vakaların çoğunda klinik ve radyografik iyileşme sağlamıştır. Pre-operatif durumla kıyaslandığında marjinal kemik seviyesinde artış, klinik ataçman kazancı, sondlama derinliğinde azalma ve yumuşak doku çekilmesinde azalma gözlemlenmiştir (Ramanauskaite, 2019:187-209). Periimplantitisin yumuşak doku cerrahilerine apikale repozisyone flep, bağ dokusu grefti ve serbest diş eti grefti uygulamaları dahildir (Figuro, 2014:255-273). Dental implantların yaygınlaşması ile birlikte implant çevresindeki keratinize diş etinin önemi de artmıştır ve implant çevresindeki mukoza yapısı ve işlevi incelenmiştir. İmplant çevresindeki transmukozal ataçman 2 kısımdan: bariyer epiteli ve bağ dokusu ataçman kısmından oluşmuştur. Bariyer epiteli bağlantı epiteline benzer ve yaklaşık 2 mm uzunluğundadır. Bariyer epitelini implant çevresine bağlanan 1-1.5 mm'lik bağ dokusu ataçmanı izler (Zigdon ve Machtei, 2008:387-392). Serbest dişeti grefti, damaktan elde edilen ve keratinize epitel ile bir miktar bağ dokusu içeren dişeti greftidir ve alıcı bölgede hazırlanmış bağ dokusu yatağına yerleştirilir. Öncelikli olarak gelişimsel eksik veya kaybolan dokuyu artırma amacıyla uygulanmıştır (Hamurcu, Tunç, Binici, ve Çetiner, 2020:16-124). Serbest dişeti grefti alınırken, periimplant defektin miktarından daha fazla ölçüde alınması gerekmektedir, çünkü iyileşme zamanı dişeti grefti yaklaşık % 30 azalmaktadır. Bu da postoperatif morbiditeyi artırmaktadır (Stimmelmayer, Allen, Reichert, ve Iglhaut, 2010:375-381). İmplant ve periodontal cerrahilerde, yumuşak doku

hacmini artırmak için uygulanan yumuşak doku greftleri altın standart olarak kabul edilmektedir. Bağ dokusu greftleri, diğer greft türleri ile kıyasla daha estetik olup, kök ve implant yüzeyini kaplayan en güçlü greftlerdir ve diş eti fenotipini kalınlaştırırlar. Bu sebeple de uyumlu dişeti kenarı oluşur. Bağ dokusu grefti açık yara yüzeyi bırakmadığı için hasta için daha konforludur. Bazen bağ dokusu, serbest dişeti grefti gibi alınıp, deepitelizasyon edilerek de elde edilebilir (Zucchelli, 2020:9-16).

## SONUÇ

İmplant cerrahisi günümüzde yaygın yapılmaktadır. İmplantların yaygın kullanımı periimplant hastalıklarında beraberinde getirmektedir. Periimplant mukozitis ve periimplantitis en yaygın görülen implant hastalıklarındandır. Periimplantitis implant kaybı ile sonuçlanan periimplant hastalıktır.

Periimplantitise sigara, diyabet, kötü ağız hijyeni ve periodontal hastalık gibi farklı faktörler etki etmektedir. Bu faktörler implant çevresi kemik kaybına neden olmakla birlikte tedavi sonuçlarında etkilemektedir.

Hastalığın erken teşhisi implant kaybını önlemek açısından önemlidir. Hastalığın ilerleme derecesine bağlı olarak cerrahi olmayan veya cerrahi tedavi seçenekleri önerilmektedir.

Hastalığın erken evrelerinde cerrahi olmayan tedavi seçenekleri uygulanmakta olup, gerektiğinde implant çevresi yumuşak veya sert doku cerrahileri yapılarak implantların fonksiyonda kalma süresi artırılmalıdır.

Periimplant hastalık tedavisi yapılmış hastalar devamlı kontrollere çağırılmalı ve gerektiğinde tedavi seçenekleri tekrarlanmalıdır.

## REFERANSLAR

- Albrektsson, T., ve Sennerby, L. (1991). State of the art in oral implants. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(6), 474-481.
- Algraft, H., Borumandi, F., ve Cascarini, L. (2012). Peri-implantitis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50(8), 689-694.
- Araujo, M. G., ve Lindhe, J. (2018). Peri-implant health. *Journal of Periodontology*, 249-256.
- Association, A. D. (2020). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes care*, 43, 14-31.
- Atieh, M. A., Alsabeeha, N. H., Faggion Jr, C. M., ve Duncan, W. J. (2013). The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 84(11), 1586-1598.
- Belibasakis, G., ve Manoil, D. (2021). Microbial community-driven etiopathogenesis of peri-implantitis. *Journal of Dental Research*, 100(1), 21-28.
- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., Figuero, E. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification

of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, 313-318.

Berglundh, T., Jepsen, S., Stadlinger, B., ve Terheyden, H. (2019). Peri-implantitis and its prevention. *Clinical Oral Implants Research*, 30(2), 150-155.

Bianchini, M. A., Galarraga-Vinueza, M. E., Apaza-Bedoya, K., De Souza, J. M., Magini, R., ve Schwarz, F. (2019). Two to six-year disease resolution and marginal bone stability rates of a modified resective-implantoplasty therapy in 32 peri-implantitis cases. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(4), 758-765.

Birang, E., Ardekani, M. R. T., Rajabzadeh, M., Sarmadi, G., Birang, R., ve Gutknecht, N. (2017). Evaluation of effectiveness of photodynamic therapy with low-level diode laser in nonsurgical treatment of peri-implantitis. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 8(3), 136.

Block MS. Dental implants: the last 100 years. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2018;76(1):11-26.

Branemark, P.-I. (1981). Intra-osseous anchorage of dental prosthesis. I. Experimental studies. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 9, 15-25.

Caccianiga, G., Rey, G., Caccianiga, P., Leonida, A., Baldoni, M., Baldoni, A., ve Ceraulo, S. (2021). Laser management of peri-implantitis: A comparison between photodynamic therapy combined with hydrogen peroxide (OHLT) and OHLT+ Er: YAG laser. A retrospective controlled study. *Applied Sciences*, 11(15), 6771.

Carral, C., Muñoz, F., Permuy, M., Liñares, A., Dard, M., ve Blanco, J. (2016). Mechanical and chemical implant decontamination in surgical peri-implantitis treatment: preclinical “in vivo” study. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(8), 694-701.

Cha, J., Lee, J., ve Kim, C. (2019). Surgical therapy of peri-implantitis with local minocycline: a 6-month randomized controlled clinical trial. *Journal of Dental Research*, 98(3), 288-295.

Chamberlain, J. J., Rhinehart, A. S., Shaefer Jr, C. F., ve Neuman, A. (2016). Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 164(8), 542-552.

Chambrone, L., Wang, H. L., ve Romanos, G. E. (2018). Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. *Journal of Periodontology*, 89(7), 783-803.

De Boever, A. L., ve De Boever, J. A. (2005). Guided bone regeneration around non-submerged implants in narrow alveolar ridges: a prospective long-term clinical study. *Clinical Oral Implants Research*, 16(5), 549-556.

de Oliveira, P. G. F. P., Bonfante, E. A., Bergamo, E. T., de Souza, S. L. S., Riella, L., Torroni, A., Zambuzzi, W. F. (2020). Obesity/metabolic syndrome and diabetes mellitus on peri-implantitis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 31(8), 596-610.

de Tapia, B., Valles, C., Ribeiro-Amaral, T., Mor, C., Herrera, D., Sanz, M., ve Nart, J. (2019). The adjunctive effect of a titanium brush in implant surface decontamination at peri-implantitis surgical regenerative interventions: A

randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(5), 586-596.

De Waal, Y., Raghoobar, G., Meijer, H., Winkel, E., ve Van Winkelhoff, A. (2015). Implant decontamination with 2% chlorhexidine during surgical peri-implantitis treatment: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clinical Oral Implants Research*, 26(9), 1015-1023.

Dennison, D. K., Huerzeler, M. B., Quinones, C., ve Caffesse, R. G. (1994). Contaminated implant surfaces: an in vitro comparison of implant surface coating and treatment modalities for decontamination. *Journal of Periodontology*, 65(10), 942-948.

Deppe, H., Horch, H.-H., Henke, J., ve Donath, K. (2001). Peri-implant care of failing implants with the carbon dioxide laser. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 16(5), 659-667.

Doornewaard, R., Jacquet, W., Cosyn, J., ve De Bruyn, H. (2018). How do peri-implant biologic parameters correspond with implant survival and peri-implantitis? A critical review. *Clinical Oral Implants Research*, 29, 100-123.

Dougherty, T. J., ve Marcus, S. L. (1992). Photodynamic therapy. *European Journal of Cancer*, 28(10), 1734-1742.

Dreyer, H., Grischke, J., Tiede, C., Eberhard, J., Schweitzer, A., Toikkanen, S., Stiesch, M. (2018). Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *Journal of Periodontal Research*, 53(5), 657-681.

Elani, H., Starr, J., Da Silva, J., ve Gallucci, G. (2018). Trends in dental implant use in the US, 1999–2016, and projections to 2026. *Journal of Dental Research*, 97(13), 1424-1430.

Ferreira, S. D., Silva, G. M., Cortelli, J. R., Costa, J., ve Costa, F. O. (2006). Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(12), 929-935.

Figuro, E., Graziani, F., Sanz, I., Herrera, D., ve Sanz, M. (2014). Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 66(1), 255-273.

Fiorellini, J. P., Kim, D. M., Nakajima, Y., ve Weber, H. P. (2007). Osseointegration of titanium implants following guided bone regeneration using expanded polytetrafluoroethylene membrane and various bone fillers. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 27(3), 287-294.

Froum, S. J., ve Rosen, P. S. (2012). A proposed classification for peri-implantitis. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 32(5), 533.

Gosau, M., Hahnel, S., Schwarz, F., Gerlach, T., Reichert, T. E., ve Bürgers, R. (2010). Effect of six different peri-implantitis disinfection methods on in vivo human oral biofilm. *Clinical Oral Implants Research*, 21(8), 866-872.

Gustumhaugen, E., Lönn-Stensrud, J., Scheie, A. A., Lyngstadaas, S., Ekkfeldt, A., ve Tøxt-Lamolle, S. (2014). Effect of chemical and mechanical debridement techniques on bacterial re-growth on rough titanium surfaces: an in vitro study. *Clinical Oral Implants Research*, 25(6), 707-713.

Hakki, S. S., Tatar, G., Dundar, N., ve Demiralp, B. (2017). The effect of different cleaning methods on the surface and temperature of failed titanium implants: an in vitro study. *Lasers in Medical Science*, 32, 563-571.

Hämmerle, C. H., ve Tarnow, D. (2018). The etiology of hard-and soft-tissue deficiencies at dental implants: A narrative review. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, 267-277.

Hamurcu, N., Tunç, S., Binici, A., ve Çetiner, D. (2020). KERATİNİZE MUKOZA EKSİKLİĞİ OLAN İMPLANT BÖLGELERİNİN OTOJEN YUMUŞAK DOKU GREFTİ İLE OGMENTASYONU; OLGU SUNUMU-5 OLGU. *KSU Medical Journal*, 15(3), 16-124.

Henderson, E., Schneider, S., Petersen, F. C., Haugen, H. J., Wohlfahrt, J. C., Ekstrand, K., ve Ekfeldt, A. (2013). Chemical debridement of contaminated titanium surfaces: An in vitro study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(3-4), 957-964.

Hentenaar, D. F., De Waal, Y. C., Stewart, R. E., Van Winkelhoff, A. J., Meijer, H. J., ve Raghoobar, G. M. (2021). Erythritol airpolishing in the non-surgical treatment of peri-implantitis: A randomized controlled trial. *Clinical Oral Implants Research*, 32(7), 840-852.

Iorio-Siciliano, V., Blasi, A., Stratul, S.-I., Ramaglia, L., Sculean, A., Salvi, G. E., ve Rusu, D. (2020). Anti-infective therapy of peri-implant mucositis with adjunctive delivery of a sodium hypochlorite gel: a 6-month randomized triple-blind controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 24, 1971-1979.

Jepsen, S., Schwarz, F., Cordaro, L., Derks, J., Hämmerle, C. H., Heitz-Mayfield, L. J., Ortiz-Vigón, A. (2019). Regeneration of alveolar ridge defects. Consensus report of group 4 of the 15th European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 46, 277-286.

John, G., Becker, J., ve Schwarz, F. (2014). Rotating titanium brush for plaque removal from rough titanium surfaces—an in vitro study. *Clinical Oral Implants Research*, 25(7), 838-842.

John, G., Sahm, N., Becker, J., ve Schwarz, F. (2015). Nonsurgical treatment of peri-implantitis using an air-abrasive device or mechanical debridement and local application of chlorhexidine. Twelve-month follow-up of a prospective, randomized, controlled clinical study. *Clinical Oral Investigations*, 19, 1807-1814.

Karoussis, I. K., Salvi, G. E., Heitz-Mayfield, L. J., Brägger, U., Hämmerle, C. H., ve Lang, N. P. (2003). Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clinical Oral Implants Research*, 14(3), 329-339.

Kotsakis, G. A., ve Olmedo, D. G. (2021). Peri-implantitis is not periodontitis: Scientific discoveries shed light on microbiome-biomaterial interactions that may determine disease phenotype. *Periodontology 2000*, 86(1), 231-240.

Lang, M. S., Cerutis, D. R., Miyamoto, T., ve Nunn, M. E. (2016). Cell Attachment Following Instrumentation with Titanium and Plastic Instruments, Diode Laser, and Titanium Brush on Titanium, Titanium-Zirconium, and Zirconia Surfaces. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 31(4), 799-806.

Lang, N. P., Berglundh, T., ve Periodontology, W. G. o. t. S. E. W. o. (2011). Periimplant diseases: where are we now?—Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 178-181.

Lima, R. P. E., Abreu, L. G., Belém, F. V., de Mattos Pereira, G. H., Brant, R. A., ve Costa, F. O. (2021). Is implantoplasty efficacious at treating peri-

implantitis? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 79(11), 2270-2279.

Machtei, E. E., Frankenthal, S., Levi, G., Elimelech, R., Shoshani, E., Rosenfeld, O., Shlomi, B. (2012). Treatment of peri-implantitis using multiple applications of chlorhexidine chips: a double-blind, randomized multi-centre clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(12), 1198-1205.

Mazel, A., Belkacemi, S., Tavitian, P., Stéphan, G., Tardivo, D., Catherine, J. H., ve Aboudharam, G. (2019). Peri-implantitis risk factors: A prospective evaluation. *Journal of Investigative Clinical Dentistry*, 10(2),3.

Mengel, R., Behle, M., ve Flores-de-Jacoby, L. (2007). Osseointegrated implants in subjects treated for generalized aggressive periodontitis: 10-year results of a prospective, long-term cohort study. *Journal of periodontology*, 78(12), 2229-2237.

Michalowicz, B. S., Diehl, S. R., Gunsolley, J. C., Sparks, B. S., Brooks, C. N., Koertge, T. E., Schenkein, H. A. (2000). Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *Journal of Periodontology*, 71(11), 1699-1707.

Mombelli, A., Müller, N., ve Cionca, N. (2012). The epidemiology of peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 23, 67-76.

Mombelli, A., Van Oosten, M., Schürch Jr, E., ve Lang, N. (1987). The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiology and Immunology*, 2(4), 145-151.

Monje, A., Pons, R., Insua, A., Nart, J., Wang, H. L., ve Schwarz, F. (2019). Morphology and severity of peri-implantitis bone defects. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(4), 635-643.

Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J., ve Kornman, K. S. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000*, 14, 216-248.

Park, J. B., Jeon, Y., ve Ko, Y. (2015). Effects of titanium brush on machined and sand-blasted/acid-etched titanium disc using confocal microscopy and contact profilometry. *Clinical Oral Implants Research*, 26(2), 130-136.

Passarelli, P. C., Netti, A., Lopez, M. A., Giaquinto, E. F., De Rosa, G., Aureli, G., Pompa, G. (2021). Local/topical antibiotics for peri-implantitis treatment: a systematic review. *Antibiotics*, 10(11), 1298.

Pimentel, S. P., Fontes, M., Ribeiro, F. V., Corrêa, M. G., Nishii, D., Cirano, F. R., Casarin, R. C. V. (2018). Smoking habit modulates peri-implant microbiome: A case-control study. *Journal of Periodontal Research*, 53(6), 983-991.

Ramanauskaite, A., Obreja, K., Sader, R., Khoury, F., Romanos, G., Koo, K. T., Schwarz, F. (2019). Surgical treatment of periimplantitis with augmentative techniques. *Implant Dentistry*, 28(2), 187-209.

Renvert, S., Lindahl, C., Roos Jansåker, A. M., ve Persson, G. R. (2011). Treatment of peri-implantitis using an Er: YAG laser or an air-abrasive device: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(1), 65-73.

Renvert, S., Persson, G. R., Pirih, F. Q., ve Camargo, P. M. (2018). Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, 278-285.

Rinke, S., Ohl, S., Ziebolz, D., Lange, K., & Eickholz, P. (2011). Prevalence of peri-implant disease in partially edentulous patients: a practice-based cross-sectional study. *Clinical Oral Implants Research*, 22(8), 826-833.

Rokaya, D., Srimaneepong, V., Wisitrasameewon, W., Humagain, M., ve Thunyakitpisal, P. (2020). Peri-implantitis update: Risk indicators, diagnosis, and treatment. *European Journal of Dentistry*, 14(04), 672-682.

Romanos, G. E., ve Nentwig, G. H. (2008). Regenerative Therapy of Deep Peri-implant Infrabony Defects After CO 2 Laser Implant Surface Decontamination. *International Journal of Periodontics and Restorative dentistry*, 28(3), 245-255.

Romeo, E., Ghisolfi, M., Murgolo, N., Chiapasco, M., Lops, D., ve Vogel, G. (2005). Therapy of peri-implantitis with resective surgery: A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part I: Clinical outcome. *Clinical Oral Implants Research*, 16(1), 9-18.

Roncati, M., Lucchese, A., ve Carinci, F. (2013). Non-surgical treatment of peri-implantitis with the adjunctive use of an 810-nm diode laser. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(6), 812-815.

Roos-Jansåker, A. M., Renvert, H., Lindahl, C., ve Renvert, S. (2007). Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a prospective cohort study. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(7), 625-632.

Sahrman, P., Gilli, F., Wiedemeier, D. B., Attin, T., Schmidlin, P. R., ve Karygianni, L. (2020). The microbiome of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Microorganisms*, 8(5), 661.

Schou, S., Holmstrup, P., Skovgaard, L. T., Stoltze, K., Hjørtting-Hansen, E., ve Gundersen, H. J. G. (2003). Autogenous bone graft and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis. II. Stereologic and histologic observations in cynomolgus monkeys. *Clinical Oral Implants Research*, 14(4), 404-411.

Schwarz, F., Bieling, K., Nuesry, E., Sculean, A., ve Becker, J. (2006). Clinical and histological healing pattern of peri-implantitis lesions following non-surgical treatment with an Er: YAG laser. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 38(7), 663-671.

Schwarz, F., Jepsen, S., Obreja, K., Galarraga-Vinueza, M. E., ve Ramanauskaite, A. (2022). Surgical therapy of peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 88(1), 145-181.

Schwarz, F., Schmucker, A., ve Becker, J. (2015). Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Implant Dentistry*, 1, 1-34.

Serino, G., ve Turri, A. (2011). Outcome of surgical treatment of peri-implantitis: results from a 2-year prospective clinical study in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 22(11), 1214-1220.

Smeets, R., Henningsen, A., Jung, O., Heiland, M., Hammächer, C., ve Stein, J. M. (2014). Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis—a review. *Head and Face Medicine*, 10(1), 1-13.

St. Denis, T. G., Dai, T., Izikson, L., Astrakas, C., Anderson, R. R., Hamblin, M. R., ve Tegos, G. P. (2011). All you need is light: antimicrobial photoinactivation

as an evolving and emerging discovery strategy against infectious disease. *Virulence*, 2(6), 509-520.

Stacchi, C., Berton, F., Perinetti, G., Frassetto, A., Lombardi, T., Khoury, A., Di Lenarda, R. (2016). Risk factors for peri-implantitis: Effect of history of periodontal disease and smoking habits. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 7(3), 8-9.

Stimmelmayer, M., Allen, E. P., Reichert, T. E., ve Iglhaut, G. (2010). Use of a combination epithelized-subepithelial connective tissue graft for closure and soft tissue augmentation of an extraction site following ridge preservation or implant placement: description of a technique. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 30(4), 375-381.

Suh, J.-J., Simon, Z., Jeon, Y.-S., Choi, B.-G., ve Kim, C.-K. (2003). The use of implantoplasty and guided bone regeneration in the treatment of peri-implantitis: two case reports. *Implant Dentistry*, 12(4), 277-282.

Świder, K., Dominiak, M., Grzech-Leśniak, K., ve Matys, J. (2019). Effect of different laser wavelengths on periodontopathogens in peri-implantitis: A review of in vivo studies. *Microorganisms*, 7(7), 189.

Takasaki, A. A., Aoki, A., Mizutani, K., Kikuchi, S., Oda, S., & Ishikawa, I. (2007). Er: YAG laser therapy for peri-implant infection: a histological study. *Lasers in Medical Science*, 22, 143-157.

Takasaki, A. A., Aoki, A., Mizutani, K., Schwarz, F., Sculean, A., Wang, C., Izumi, Y. (2009). Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontology 2000*, 51(1), 109-140.

Thoma, D. S., Mühlemann, S., ve Jung, R. E. (2014). Critical soft-tissue dimensions with dental implants and treatment concepts. *Periodontology 2000*, 66(1), 106-118.

Trivedi, A. R., Patel, V. G., Gupta, S. S., ve Jathal, B. S. (2019). Treatment of peri-implantitis with implantoplasty and diode laser. *Indian Journal of Oral Health and Research Volume*, 5(2), 50.

Valderrama, P., Blansett, J. A., Gonzalez, M. G., Cantu, M. G., ve Wilson, T. G. (2014). Suppl 1: detoxification of implant surfaces affected by peri-implant disease: an overview of non-surgical methods. *The Open Dentistry Journal*, 8, 77-84.

Vlachojannis, C., Al-Ahmad, A., Hellwig, E., ve Chrubasik, S. (2016). Listerine® products: an update on the efficacy and safety. *Phytotherapy Research*, 30(3), 367-373.

Wada, M., Mameno, T., Otsuki, M., Kani, M., Tsujioka, Y., ve Ikebe, K. (2021). Prevalence and risk indicators for peri-implant diseases: A literature review. *Japanese Dental Science Review*, 57, 78-84.

Wiedmer, D., Petersen, F. C., Lönn-Stensrud, J., ve Tiainen, H. (2017). Antibacterial effect of hydrogen peroxide-titanium dioxide suspensions in the decontamination of rough titanium surfaces. *Biofouling*, 33(6), 451-459.

Wiltfang, J., Zernial, O., Behrens, E., Schlegel, A., Warnke, P. H., ve Becker, S. T. (2012). Regenerative treatment of peri-implantitis bone defects with a combination of autologous bone and a demineralized xenogenic bone graft: A series of 36 defects. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 14(3), 421-427.

Wohlfahrt, J. C., Lyngstadaas, S. P., Rønold, H. J., Saxegaard, E., Ellingsen, J. E., Karlsson, S., ve Aass, A. M. (2012). Porous titanium granules in the surgical

treatment of peri-implant osseous defects: a randomized clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 27(2), 401-410.

Zablotsky, M. (1992). The surgical management of osseous defects associated with endosteal hydroxyapatite-coated and titanium dental implants. *Dental Clinics of North America*, 36(1), 117-149.

Zhao, R., Liu, S., Liu, Y., ve Cui, S. (2022). Adjunctive Use of Active Compounds Such As Chlorhexidine in the Nonsurgical Treatment of Peri-Implant Mucositis for Oral Health: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 3-13.

Zigdon, H., ve Machtei, E. E. (2008). The dimensions of keratinized mucosa around implants affect clinical and immunological parameters. *Clinical Oral Implants Research*, 19(4), 387-392.

Zucchelli, G., Tavelli, L., McGuire, M. K., Rasperini, G., Feinberg, S. E., Wang, H. L., ve Giannobile, W. V. (2020). Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical reconstruction. *Journal of Periodontology*, 91(1), 9-16.



# **Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan Akıllı İlaç Taşıma Sistemleri**

**Ceren AYPARLAR<sup>1</sup>**  
**Sevim Feyza ERDOĞMUŞ<sup>2</sup>**

- 1- Öğrenci; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü. ayparlarceren@gmail.com ORCID No: 0000-0000-4775-9282
- 2- Prof. Dr.; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü. feyza.erdogmus@afsu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-4319-7558

## ÖZET

Antibiyotikler; bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan temel ilaçlar arasında yer alır. Ancak, antibiyotik direncinin artmasıyla birlikte etkinlikleri azalmış ve tedavi süreçleri zorlaşmıştır. Bu nedenle, antibiyotik direncine daha az duyarlı antimikrobiyallerin keşfi veya tasarımı, bakteriyel enfeksiyonların etkili bir şekilde tedavisi için kritik önem arz eder. Günümüzde, erken teşhisi sağlayabilen, yüksek hassasiyetle çalışabilen ve dokuya özgü hedeflemeyi başarabilen nanoparçacıklar üzerinde yoğun araştırmalar mevcuttur.

Nanotaşıyıcı ilaç sistemleri, etkin maddenin dozunu azaltarak dozlama sıklığını artırarak yan etkileri en aza indirirken, etkin maddenin hedeflenen bölgeye yönlendirilmesini sağlayarak tedavide önemli bir rol oynar. Bu ilaçların tasarımı, hedeflenen dokunun, hücrenin ve damarların yapısı ve özelliklerine uygun olmalıdır. Ayrıca, enfeksiyon sırasında oluşan biyofilmlerin engellenmesine yönelik çalışmalar da mevcuttur. Geleneksel antibiyotik tedavileri, biyofilm oluşumunu önlemede yetersiz kalabilir ve bakterilerin antibiyotiklere karşı direncini artırabilir. Son yıllarda, biyofilm oluşumunu engelleyen ve biyofilm matriksini parçalayarak antibiyotik etkinliğini artıran çalışmalar geliştirilmiştir.

Nanoantibiyotiklerin kullanımı, implantla ilişkili enfeksiyonları önleme ve antibiyotik salınımını kontrol etme açısından önemlidir. Bu, antibiyotiklerin hedef dokulara daha etkin bir şekilde yerleşmesini sağlar. Katyonik nanopartiküller, negatif yüklü bakteri yüzeylerine çekilerek etkili antibakteriyel hedefleme sağlar. Aktif hedefleme stratejisi, hastalık yapıcı mikroorganizmaları hedefleyen bileşiklerin kullanılmasını içerir ve böylece hedeflenen hücre ve doku yapısına uygun ilaçlar tasarlanır. Bu çalışmanın amacı bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan akıllı ilaç taşıma sistemlerini değerlendirmektir.

*Anahtar Kelimeler – Antibiyotik direnci, bakteri, biyofilm, enfeksiyon, nanoantibiyotikler, nanopartikül*

---

## GİRİŞ

Bakteriyel enfeksiyonlar insan sağlığına ciddi tehditler oluşturur. Antibiyotikler uzun süredir bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıklarına karşı başarısı rağmen bakteriyel enfeksiyonlar tüm dünyada önemli bir problemdir. Enfeksiyonlar ile mücadelede yüksek derecede etkili antibiyotikler, örneğin aminoglikozidler ve florokinolonlar enfeksiyonların tedavisi için kullanılmalarına rağmen ciddi yan etkilere neden olurlar. Daha da önemlisi, antibiyotik direncinin ortaya çıkması, bir dizi enfeksiyon hastalığına karşı ilerlemeyi antibiyotik öncesi döneme geri götürme tehdidi oluşturacak

şekilde endişe verici bir etki yaratır. İlaç sektörünün yeni antibiyotik geliştirme sürecinden geri kalması durumu daha da kötüleştirir. Biyofilmler ise dirençli enfeksiyonlara yol açan çeşitli enfeksiyonlardada önemli bir rol oynayan yapılardır. Geleneksel antibiyotik tedavileri, biyofilm enfeksiyonlarını ortadan kaldırmada genellikle yetersiz kalır ve bakterilerin antibiyotiklere karşı direncini artırır. Antibiyotiklerin minimum etkin konsantrasyonun altında kullanılması, biyofilm oluşumunu artırabilir ve dolayısıyla enfeksiyon tedavisini etkisiz hale getirebilir. Bu zorluklar doğrultusunda biyofilm oluşumunu engellemeyi amaçlayan, biyofilm matriksinin yıkımını sağlayan, hedef doku ve organlara yönelen nanotaşıyıcı akıllı ilaç sistemleri geliştirilmektedir (Yüksekdağ ve Baltacı, 2013:43; Liu vd., 2021:329; Elhassan vd., 2022:351).

Nanotaşıyıcı sistemlerin geliştirilme süreciyle birlikte moleküler nanoteknolojinin tıbbi teşhis ve tedavi alanındaki kullanımını başlamıştır. Yapılan araştırmalar neticesinde, vücutta serbestçe dolaşabilen, biyobozunur ve düşük toksisiteye sahip küçük boyutlu sistemler geliştirilmiştir. Bu özelliklere sahip yapılar, nanotaşıyıcılar olarak adlandırılır. Nanotaşıyıcılar, birçok hastalığın teşhis ve tedavisinde kullanılır. Nanoparçacıklar, erken teşhis imkânı sunabilen, yüksek hassasiyetle hedeflenen ve dokuya özgü özellikler göstermeleri nedeniyle büyük önem taşır. Ayrıca, nanoparçacık yapıları, yapay zekâ teknolojisiyle birleştirildiğinde doku içinde biyotaklit özellikleri sergileyebilir. Böylece, nanotaşıyıcılar belirli bir bölgeye değil, belirli bir damar veya çevreye hedeflenmiş olur. Ancak, nanotaşıyıcıların biyolojik açıdan güvenilir ve uyumlu olmaları gereklidir (Jin vd., 2023: 113444).

Geleneksel ilaç uygulamalarında sık ve düzenli doz uygulaması gerektiği bilinir. Ancak, istenmeyen etkileri önlemek ve etken maddenin hedef bölgeye yoğunlaşmasını sağlamak için günümüzde ilaç taşıma nanosistemleri tercih edilir. Bu sistemler, etken maddenin dozunu azaltabilir, dozlama aralığını uzatabilir ve yan etkileri en aza indirebilir. Ayrıca, etken maddenin belirli bir bölgeye hedeflenmesini sağlayarak etkinliği artırabilir ve biyoyararlanımını iyileştirebilir.

Nanotaşıyıcılar, küçük miktarlarda etken madde salımı gerçekleştirerek sıkışık bir kabuk yapısına sahiptirler. Bu sistemler arasında miseller, dendrimerler, lipozomlar, nanopartiküller ve karbon nanotüpler gibi çeşitli sınıflar bulunur. Bu sistemler, etken maddenin kanda uzun süre sabit kalmasını ve vücuttan daha yavaş bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlayarak terapötik düzeyde etki sağlar. Ancak, bu etkiyi oral ilaç kullanımı gibi yaygın uygulamalarla sağlamak zordur. Bu nedenle, düşük çözünürlüklü etken maddeleri çözünür hale getirmek veya biyoyararlanımını artırmak için ilaç taşıyıcı sistemleri kullanılır. Bu sistemler arasında nanopartiküller, fullerener, nanolipozomlar, karbon nanotüpler, nanoemülsiyonlar, nanojeller, niozomlar, nanosüspansiyonlar, dentrimerler, polimerik miseller ve katı lipit nanopartiküller bulunur (Tüylek, 2019:28). Çeşitli nanopartikül

taşıyıcıları, özellikle lipozomlar, polimerik nanopartiküller, dendrimerler ve inorganik nanopartiküller, büyük oranda ilgi görmüştür. İlaç molekülleri, fiziksel kapsülleme, adsorpsiyon veya kimyasal bağlanma yoluyla nanotaşıyıcıların içine yüklenerek, serbest ilaç karşılaştırıldığında, iyileştirilmiş farmakokinetik profil ve terapötik indeks sergiler (Petros ve DeSimone, 2010:9).

Nanopartiküller ilaç taşıyıcı sistemlerin; aynı anda hem etken maddeyi hem de görüntüleyici maddeyi taşıyabilmesi, birden fazla etken madde ve hedeflendirici molekül bağlanabilmesi, teranostik yapılar sayesinde ilacın salımı ve dağılımı takip edilerek tedavinin etkinliği izlenebilmesi, ilacın biyoyararlanımının arttırılması sonucu etkin bir ilaç tedavisi sağlanabilmesi, nano boyutta olmaları nedeniyle hedeflendirme kolaylıkla gerçekleştirilebilmesi gibi avantajları vardır (Davis ve vd., 2008:7). Ancak geliştirilen nanotaşıyıcı ilaç sistemlerinin dezavantajları da bulunur. Bunlara örnek olarak; hızlı topaklanma eğilimi, hedef bölgeye gitmeden ilaç salımı yapma, suda çözünebilen moleküllerin yüklenmesinde zorluklar, üretim zorlukları, az sayıda sitotoksik etkiler sayılabilir.

Bugüne kadar çeşitli nanopartikül tabanlı ilaç taşıma sistemleri çeşitli enfeksiyon hastalıklarını tedavi etmek için klinik kullanım için onaylanmış ve birçok diğer antimikrobiyal nanopartikül formülü şu anda çeşitli ön klinik ve klinik test aşamasındadır (Zhang vd., 2010:17).

### ***Akıllı İlaç Taşıma Sistemi Çeşitleri***

Nanopartiküllerin, elektronik yapısının boyuta bağımlılığı, kuantum boyut etkileri, yüzey atomlarının benzersiz özellikleri ve yüksek yüzey/hacim oranına sahip olması, nano boyuttaki moleküllerin çeşitli alanlarda kullanılmasını sağlar ve özellikle ilaç taşıma sistemlerinde önemli bir rol oynar.

Ancak, nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıma sistemlerinin başarılı olması için bazı zorluklarla karşılaşılabilir. Özellikle çözünürlüğü düşük olan etken maddeler veya biyoyararlanımını artırmak gereken maddeler söz konusu olduğunda oral ilaç kullanımıyla bu hedefe ulaşmak genellikle zordur. Bu tür zorlukları aşmak için ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanımı hayati önem taşır. Bu sistemler, ilacın hedef bölgeye daha etkili bir şekilde ulaşmasını sağlayabilir, çözünürlüğü düşük olan maddelerin stabilitesini artırabilir ve biyoyararlanımını iyileştirebilir. Bu nedenle, nanopartiküllerin bu özellikleri, ilaç taşıma sistemlerinde önemli bir araç olarak kabul edilir.

Emülsiyonlar, lipozomlar, katı lipid nanopartiküller (KLN) gibi lipid bazlı sistemler hidrofobik ilaçların zayıf çözünürlük sorunlarının üstesinden gelmek için geliştirilmiş ve başarılı olunmuştur. Polimerik miseller, boyutları 10-100 nm arasında değişen tek bir hidrofobik çekirdek, hidrofilik kabuk ve amfifilik blok kopolimerlerden oluşan, hedefleme yapabilen bir ilaç taşıyıcı sistemdir. Miseller, amfifilik kopolimerlerin kendiliğinden bir araya gelmesiyle oluşur ve bu süreç, dağıtıcı bir ortamda kolloidal ilaç

moleküllerinin gevşek bir şekilde kümelenmesine dayanır. Bu misellerin büyük miktarlarda, kolayca ve tekrarlanabilir bir şekilde üretilmesi mümkündür. Ayrıca, misellere özel tasarlanmış ligandlar bağlanarak hedeflenmiş teslimat sağlanabilir ve içerdikleri etken maddeleri biyolojik ortamda inaktivasyondan koruyabilirler. Hastalıklı bölge içinde yeterli süre boyunca etken maddenin birikmesini sağlayabilirler. Ayrıca, nano boyutlarda olmaları, zayıf damarlanmış bölgelerde birikmelerine olanak tanır. Bu sistemlere hidrofilik kabuk ve hidrofobik çekirdek yüklenebilir, böylece ilaçların istenen özelliklere sahip olması sağlanabilir (Esfand vd., 2000:41). Miseller, küçük boyutlarına rağmen yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip olmalarıyla dikkat çekerler. Bu özellikleri nedeniyle miseller, önemli ilaç taşıyıcı sistemler arasında yer alırlar.

Dendrimerler ise monomerlerin merkezden yüzeye doğru tekrarlayan basamaklar şeklinde büyütülmesiyle sentezlenirler. Bu yapıları sayesinde dendrimerler, belirli bir bölgeye hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilirler (Madani vd., 2011:6). Etkin madde yükleme kapasiteleri yüksek olan dendrimerler, kolay sentezlenebilen, stabil, fonksiyonelleştirilebilir, boyutları kontrol edilebilen ve aktif hedeflendirmede etkin olan makromoleküler yapılar arasında yer alır. Esnek bağlarla yapılmış dendritik yapılar incelendiğinde, merkezde maksimum yoğunluğun sergilendiği ve periferde doğru yoğunluğun azaldığı gözlemlenir. Apolar çekirdek ve polar kabuktan oluşan bir dendrimer tek molekülli misel olarak adlandırılır. Dendrimer, bir çekirdek, çekirdek etrafındaki dallanma birimleri ve yüzey grupları olarak da adlandırılan fonksiyonel gruplardan oluşur (Groneberg vd., 2006:7). Genel olarak polimerlerle benzer kimyasal maddelerdir. Polimerler gibi tekrar eden yapılar olan monomerlerden oluşurlar, ancak organik sentez yöntemleriyle sentezlenirler. Yapıları tam olarak kontrol edilebilir. Dendrimerik polimerler veya dendrimerler, iyi tanımlanmış ilaç taşıyıcı sistemler için oldukça yararlı nanoyapılara sahiptirler. Eş yüzey grupları, mükemmel kapsülleme yeteneği ve büyük oranda kontrol edilebilen kimyasalları nedeniyle ilaç taşıyıcı sistem uygulamalarında tercih edilirler (Cheng vd., 2008:97).

Son yıllarda karbon nanotüplerin ilaç yükleme işlemiyle ilgili önemli gelişmeler olmuştur. Yapılan araştırmalarda nanotüplerin az sayıda sitotoksik etkileri gösterdiği belirlenmiştir. *İn vitro* çalışmalarda ise karbon nanotüplere maruz kalan hücrelerin farklı derecelerde toksisite gösterdiği belirlenmiştir. Bu toksisitenin sadece konsantrasyona bağlı olmadığı, aynı zamanda karbon nanotüplerin fiziksel şekli, aglomerasyon durumu veya fonksiyonelleştirme derecesinin de etkili olduğu görülmüştür (Ji vd., 2010:1806). Karbon nanotüpler, fare ve sıçanlara uygulandığında akciğer, karaciğer veya dalak gibi önemli organlarda birikim gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu birikim sonucunda birçok olumsuz etki ortaya çıkabilir. Ayrıca karbon nanotüp toksisitesinin uygulama yoluyla ilgili olabileceği olumsuzluklar rapor edilmiştir. Karbon nanotüplerin akciğer plevra dokusu

ve mezotelyoma üzerindeki etkileri de belirlenmiştir. Ancak, bu etkiler hakkında *in vivo* ve *in vitro* çalışmaların sayısı oldukça azdır (Suzuki vd., 2001:8).

### ***Nanoantibiyotikler***

Nanoantibiyotikler, enfeksiyon kontrolüne yönelik nanomateryallerdir. Antimikrobiyal aktivite gösteren nanomalzemeler kendilerini veya antibiyotiklerin etkinliğini ve güvenliğini artırılması amacıyla kullanılırlar (Rai vd., 2009:27). Nanoantibiyotikler, enfeksiyonları hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamlarda kontrol etme yeteneğine sahiptirler. En önemlisi, antimikrobiyal nanoparçacıklar geniş türlerde bulunan birden fazla biyolojik yolu hedef alırlar. Mikroplar ve birçok eş zamanlı mutasyon, nanoparçacıklara karşı direnç geliştirmeye eğilimlidir. Antimikrobiyal nanoparçacıkların hazırlanması uygun maliyetlidir ve antibiyotik sentezine göre oldukça stabil olabilirler, uzun raf ömürleriyle de uzun süreli depolama için uygundur (Weir vd., 2008:133). Ayrıca bazı nano taşıyıcılar yüksek sıcaklık gibi zorlu koşullara dayanabilir. Bunun sonucunda geleneksel antibiyotiklerin etkisiz hale geldiği sterilizasyon süreçlerinde avantaj sağlar. Nanomateryaller kullanılarak yapılan antibiyotik dağıtımı birçok avantaj sunar:

- 1) Hedef dokuda kontrol edilebilir ve nispeten düzgün dağılım
- 2) Geliştirilmiş çözünürlük,
- 3) Sürekli ve kontrollü salım,
- 4) Geliştirilmiş hasta uyumu,
- 5) Yan etkilerin en aza indirilmesi
- 6) Geliştirilmiş hücresel içselleştirme (Mansour vd., 2009:4).

İlacın klasik mekanizmaları ve matematiksel modelleri, dağılım sistemleri ve ilaç salınım mekanizmasının anlaşılması sürecinde önemli bir rol oynar. İlaç salınım mekanizmasının anlaşılması sürecinde, ilaç teslimat sistemlerinden (DDS) gelen davranışlarla ilgili çeşitli teoriler oluşturur. Bu teoriler arasında difüzyon kontrollü, şişme kontrollü, ozmoz kontrollü, ilaç çözünme kontrollü ve kimyasal olarak kontrol edilen mekanizmalar bulunur (Siepmann ve Siepmann, 2013:453). Belirli vakalardan özetlenen bu teoriler, ilaç teslimat sistemlerini destekler (Park, 2014:190). Genel olarak, ilaç salım davranışı çoklu karmaşık faktörlerden etkilenir, bu faktörler arasında dağıtım sisteminin özellikleri (örneğin matris bileşimi, yapı ve geometri), yayın ortamı (örneğin pH, sıcaklık, iyonik güç ve enzimler) ve çözünenlerin özellikleri (örneğin çözünürlük ve matris ile etkileşim) bulunur. Bu faktörler arasında, genellikle serbest bırakmayı belirleyen anahtar bir faktör olan hız sınırlayıcı faktör de yer alır. Bu nedenle, çoğu durumda, ilacın salınımını tanımlarken oranı sınırlayıcı faktör olarak dikkate almak önemlidir.

Antibiyotik salımı yapan yüzeyler, implantla ilişkili enfeksiyonları önlemek için yaygın olarak kullanılır. Bunlar arasında bölgesel antibiyotik dağıtım sistemleri de bulunur. Çünkü bu sistemler antibiyotikleri saatlerce

hatta aylarca kontrollü bir şekilde salınım yapabilir (Hickok ve Shapiro, 2012:64). Son dönemde salınan antibiyotikler, ilaca karşı dirençli patojenleri yok etme kapasitesine sahiptir. Genel olarak antibiyotikler implantların yüzeylerine immobilize edilebilir, bu da kovalent veya kovalent olmayan yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Vankomisin, daptomisin, gentamisin gibi birçok antibiyotik, titanyum, cam, kuvars, altın, silikon ve silika gibi çeşitli yüzeylere bağlanır. Ayrıca, seftriakson ve kanamisin'in de bu yüzeylere bağlandığı rapor edilmiştir (Hickok ve Shapiro, 2012:64). Kimyasal bağlar gibi amitler, implantların yüzeyini işlevsel hale getirmek için gerekli olan ilk adımdır. Bu işlemde, saf titanyum önce kromik asit veya piranha asidi ile oksitlenir veya hidrotermal yöntemle işlenir. Daha sonra, yüzeyi bu durumu tedavi etmek için kimyasal maddelerle özellikle amino propiltrioksi silan (APTES) gibi uygulanır. Bu uygulama yüzeyde yan zincirlerin oluşmasına neden olur ve bu da yüzeyin daha da iyileşmesine yardımcı olabilir. Ancak, dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, bu antibiyotiklerin çoğunun implant yüzeylerine konjuge olduğunda bölünemez olmalarıdır. Dolayısıyla, bu sistemler bakterilerin tutunmasını ve biyofilm oluşumunu engelleyebilir, ancak ortamda serbestçe yüzen bakterilere karşı etkili değildir. Bununla birlikte, antibiyotikler yüzeylere bağlandıklarında, interstisyel sıvıya karşı etkili olabilirler (Komnatnyy vd., 2014:53). Antimikrobiyal implant kaplamalarının çoğu genellikle daldırma yöntemiyle uygulanır. Bu kaplamalar, poli (laktik-koglikolik asit) (PLGA), PCL gibi polimerlerin yanı sıra hidroksiapatit, poliüretan (PU) ve kolajeni içerebilir ve antibiyotikleri doğrudan yüzeylere salınımını sağlamak için ekleyebilirler. Sonuç olarak, ilgili ilaç yükleme içeriğini, dozajını veya salım hızını ayarlamak oldukça önemlidir (Mandal vd., 2009:30).

### ***Bakteriyel Enfeksiyonlara Karşı Geliştirilen Nanopartiküler Aşılar***

Aşılar, enfeksiyonlara karşı koruma sağlayabilir veya tedavi edebilir. Konağın bağışıklık tepkilerini manipüle etmek ve dünya çapında eski salgınların kontrol altına alınmasında başarı sağlanması şimdiye kadar başarılmış en etkili halk sağlığı aracı olarak kabul edilir (Schiffelers vd., 2001:298; Schiffelers vd., 2002:12).

Aşı stratejisi aynı zamanda bakterilerin yaygın olarak antibiyotik direncini durdurmayı hedefler. Bu doğrultuda antimikrobiyal ajanlar kullanılır (Mishra vd., 2012:15). Ancak, mevcut aşıların çoğu ağırlıklı olarak antimikrobiyal ajanlara karşı nötralize edici veya opsonize edici antikorların üretimini teşvik eder. Bu durum patojenlere karşı etkisiz bir mekanizma olabilir ve enfeksiyon sayısını azaltmada tam olarak etkili olmayabilir (Levy ve Marshall, 2004:10). Son derece karmaşık olan insan bağışıklık sistemi ve bunun altında yatan mekanizmalar koruma açısından hayati öneme sahiptir (Fauci ve Morens, 2012:366). Bakteriyel enfeksiyonlara karşı zorlukların

üstesinden gelmek için nanopartiküller bağışıklık modülasyonunda birtakım avantajlar sunar (Swartz vd., 2012:4).

Antijen yüklemesini iyileştirmek için son zamanlarda doğal hücresel membran kaplı nanopartiküller kullanılmaya başlanmıştır. Bu nanopartiküller, membrana zarar veren toksinleri tutar ve onları hücresel hedeflerinden uzaklaştırır (Hu ve ark., 2013). Bozulmamış stafilokokal  $\alpha$ -hemolizin güvenli bir şekilde antijen sunan hücrelere (APC'ler) teslim edilir. Bu yöntem ısıyla denatüre toksinlerle aşılamayla karşılaştırıldığında daha etkili olduğu görülmüştür (Peek ve ark., 2008). Bu güvenlik odaklı toksoid gelişiminde önemli bir ilerleme sağlar. Ayrıca, nanopartiküller antijen sağlamanın yanı sıra aynı anda yardımcı maddeleri taklit etmek için doğallığı korur ve aşılama etkinliğini artırmak için mikropları taşıyabilir (Diwan ve ark., 2003; Little 2012). Özellikle, benzer reseptör (TLR) ligandları, antijenlerle birlikte RNA'lar nanopartiküller kullanılarak teslim edildiğinde, çözünebilir antijen formülasyonlarıyla karşılaştırıldığında eşdeğer bağışıklık elde edilebilir. Ancak, önemli ölçüde azaltılmış dozlarda yanıtlar elde edilir (Diwan ve ark., 2004 ; Helt ve ark., 2007; Demento ve ark., 2009; Zhu vd., 2010:8).

Nanopartiküller, işlenebilirlik sağlar ve adjuvanlar ile antijenlerin immüniteye sunulması, istenilen yanıtları hücrelere yönlendirebilir. Örneğin, tek bir adjuvanın yerine, TLR agonistlerinin kombinasyonları, aynı anda nanopartiküllere yüklenirse, doğal enfeksiyonlarda görülen kombinatoriyal TLR aktivasyonunu taklit eder ve böylelikle daha güçlü bağışıklık tepkileri elde edilebilir (Mount vd., 2013:7; Orr vd., 2014:9).

Aşıların güvenli ve etkili olması için istenilen bölgelere hedeflenmesi, nanopartiküllerin kullanılmasının bir başka avantajıdır. Örneğin, bir alt birim parçasıyla yüklenmiş katyonik bir nanojelin *Clostridium botulinum* tip-A nörotoksininin kalıcı antijen yapışmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Nazal epitelyum ve mukozal tarafından etkili bir şekilde alınımı ve dendritik hücrelere teslimatını sağlamıştır (Nochi vd., 2010:9). Antijenler midede olduğunda, nanopartiküller onları serbest bırakır ve sonrasında alt gastrointestinal yol boyunca bağırsak epitelyumuna doğru bir translokasyon gerçekleştirirler (Zhu vd., 2012:18). Benzer bir strateji antijen transitozunu gerçekleştiren M hücrelerini hedeflemek için yol göstericidir. Peyer yamalarının üzerinde bulunan hücrelerin bağışıklığını geliştirmek için bu strateji de geliştirilmelidir (Fujikuyama vd., 2012:11). Ayrıca, nanopartikül tabanlı aşı platformları, lenf düğümünde bulunan bağışıklık hücrelerini etkili bir şekilde hedefleyebilir. Daha küçük nanopartiküllerin lenf düğümüne daha hızlı taşındığı gösterilmiştir (Reddy vd., 2007:25). Ancak daha büyük parçacıklar, lenf içinde daha uzun süre tutulur (Jewell vd., 2011:108). Bu kadar belirgin korelasyonlar lenfatik hedeflemeye yönelik boyut optimizasyonunun önemini göstermektedir. İstenilen bağışıklık tepkileri için tek hücre düzeyinde birçok nanopartikül formülasyonu geliştirilmiştir. Bu

formülasyonlar, antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından endozomlardan kaçmak için tasarlanmıştır (Yue vd., 2012:65).

### ***Nanoparçacık Bazlı Bakteri Nasıl Tespit Edilir?***

Enfeksiyonun kaynağının tanımlanması, uygun antibiyotik ile tedavinin sağlanması için hızlı ve hassas bakteri tespiti son derece önemlidir. Böylece doğru ve hızlı tedavi sağlanmış olur (Allegranzi vd., 2011:377).

Bakteri kültürü ve biyokimyasal boyama klinikte altın standart olmaya devam etmesine rağmen zorlu bir süreçtir. Uzun işlem süreleri ve bazı patojenik türlerin tanımlanmasındaki zorluklar önümüze çıkar. Son dönemde mikrobiyal tanımlama için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve dizileme yöntemler sıklıkla kullanılır (Niemz vd., 2011:29). Niceliksel gerçek zamanlı PCR tabanlı sistemler, kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda genellikle yüksek maliyetlidir (Loman vd., 2012:30).

Geleneksel organik floroforların kullanımı bakteriyel tespit moleküllerin kısa yapısıyla sınırlıdır ve ömürleri kısadır. Bu zorlukları aşmak için silika nanopartikülleri kullanılmıştır ve bu yöntem Florenas sinyalleri olarak bilinir (Zhao vd., 2004:101). Binlerce floresan molekülü kapsül içine alınır ve son olarak tek bir parçacıkta bir araya getirilip daha güçlü bir sinyal sağlanır. Böylece tek hücrede ultra hassas bakteri tespiti seviyesinde, yarı iletken kuantum noktaları (QD'ler) umut verici bir sınıf olarak ortaya çıkmıştır. QD'ler, bakteri tespiti için floroforlar olarak kullanılmaktadır. Organik floroforlara kıyasla, QD'ler daha parlak ve daha stabildir; ayrıca geniş emilim ve dar emisyon spektrumları sergilerler, bu da eşzamanlı uyarım ve tespit için yararlı bir özelliktir. Ligand-konjuge QD'ler, *Escherichia coli* dahil olmak üzere çeşitli bakterilerin tespiti için kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Alivisatos, 2004:22). Ayrıca, *Mycobacterium bovis* ve oral bakteriler gibi çeşitli bakterilerin tespiti için çalışmalar bulunur (Paquet vd., 2012:48; Abdelhamid ve Wu, 2013:21).

QD tabanlı bakteri tespit sistemlerinin hassasiyetini daha da geliştirmek için araştırmalar yapılmıştır. Örneğin, kaplanmış QD'lerin bağlanma afinitesi çinko(II)-dipikolilamin koordinasyon kompleksleri ile ilişkilendirilmiş bir bakteriyel ligand ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda QD'lerin boyutu da önemli bir faktördür (Edgar vd., 2006:103). Bu yöntem, mümkün olduğunca az sayıda spesifik tespitin yapılmasına olanak sağlar. Test numunelerinde mililitre başına on bakteri tespit edilebilir.

Kaplanmış demir oksit nanopartikülleri, patojene özgü antikorlarla birleştirilerek yaygın olarak kullanılır. Bu yöntem, insan kan örneklerinden canlı bakterilerin manyetik alan altında izole edilmesini sağlar (Valencia vd., 2012:7). Yakın zamanda, bu teknik mikroakışkan teknolojisiyle birleştirilmiştir. Çeşitli klinik ortamlarda yüksek verimli bakteriyel tespitle sonuçlanmıştır (Cooper vd., 2014:14). Ayrıca paramanyetik demir oksit nanopartikülleri, manyetik rezonans görüntüleme ile sinyal okuma (MRI) sistemleri için yeni bir seçenek haline gelmiştir. Ultra duyarlı bakteri tespiti

için, in vitro tanıda kullanılan demir oksit nanopartikülleri 21 nm çapında ve bir DNA hibridizasyonu ile birleştirilerek bakteriyel 16S'nin yakalanmasını geliştiren bir teknik geliştirilmiştir. Bu, minyatürleştirilmiş bir mikro-NMR sistemiyle entegre edilmiştir ve hızlı ve spesifik patojen profilinin çıkarılmasına olanak tanımıştır (Hoerr vd., 2013:11). Yüksek mekansal çözünürlüğe ve mükemmel özelliklere sahip hayvan modellerinde çeşitli patojenik bakterileri tespit etmek, manyetik rezonans görüntülemenin (MR) yumuşak doku kontrastı hakkında bilgi sağladı. Böylece hem bakteriyel lokalizasyonu hem de karşılık gelen konakçı yanıtının tespitinde önemlidir.

Altın nanopartiküller, bir diğer bakteri tespiti için kullanılan nanopartikül platformunu oluşturur. Bu nanopartiküller güçlü ışık saçılım özelliklerine sahiptir ve plazmon rezonans spektrumlarını değiştirirler. Bu fenomen, yaygın olarak bakterilere özgü DNA'ların, proteinlerin ve canlı bakterilerin tespiti için araştırılmıştır (Lim vd., 2012:2). Salgın potansiyeli olan bulaşıcı bir ajanın varlığını tespit etmek ve bölgesel düzeyde rehberlik sağlamak için, hastalık kontrolü için polimerler ve polilisin gibi polimerlerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu polimerler bakterilerle seçici olarak etkileşime girer ve bağlı floresan polimerleri serbest bırakır; bu başlangıçta altın nanopartikülleri tarafından söndürülür. Geri kazanılan polimer floresansı, dakikalar içinde bakterilerin etkili bir şekilde tanımlanmasını sağlar. Son zamanlarda, nanoparçacık bazlı mikrobiyal tespitin mikroakışkan gibi minyatür cihazlara entegre edilmesi hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir, bu da daha geniş uygulamalar için sistemlerin ve çiplerin laboratuvar üzerinde kullanılmasını mümkün kılar (Whitesides, 2006:442).

### ***Duyarlı Antibiyotik Salımı***

Araştırmacılar, antimikrobiyal etkinliği daha da artırmak için çevreye duyarlı nanopartiküller üzerinde çalıştılar. Bu özel partiküller, enfeksiyon bölgelerinin mikro ortamında pasif bir şekilde bulunarak çeşitli dış uyaranlarla tetiklenebilirler. Bu uyaranlar, sadece fiziksel sinyallerden değil, aynı zamanda pH seviyeleri, iyon gücü, redoks potansiyeli ve enzimatik aktiviteler gibi kimyasal sinyallerden de oluşabilir. Bu yöntem, enfeksiyonlara hedeflenmiş tedaviler sunarak daha etkili bir yaklaşım sağlayabilir (Gao vd., 2010:7).

Hedef bakterilerin büyümesini engellemek için yüklü polimerler adsorbe edilmiştir. Bu polimerlerin stabilizasyonu için, zıt yüklü lipozom yüzeyleri kullanılmıştır. Bu tür bir stabilizasyon, pH'ya duyarlıdır ve çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılır (Simoes vd., 2004:1515).

Enterica gibi hücre içi bakteriyel enfeksiyonlar, iyonik lipozomlar aracılığıyla taşınan zıt yüklü ilaçlarla tedavi edilebilir. Ayrıca, lipozomların membranını parçalayan toksinlerin yüklenmesi ile duyarlı hücre içi endozomal asitlenme potansiyeli, hemolizin ve listeriolizin gibi gösterilmiştir (Ponnappa vd., 2001:297).

Lipozom yüzeylerine küçük yüklü nanopartiküllerin spesifik olmayan adsorpsiyonu, lipozomların stabilizasyonu ve tetiklenen antimikrobiyal dağıtımı için önemli bir stratejidir. Fosfolipid çift katmanlarına yüklenen nanopartiküller, lipozom füzyonunu engelleyen sterik itme sağlar. Aynı zamanda lipozom yüzey gerilimini azaltarak lipozom stabilitesini artırır. Bu sayede, lipozomların istenen hedefe daha uzun süre stabil bir şekilde ulaşması ve ilaç dağıtımını daha etkin bir şekilde gerçekleştirmesi sağlanır (Zhang ve Granicks, 2006:6; Zhang vd., 2006:128). Hem nanopartikül stabilizatörlerinin hem de lipozomların yükü ve yük yoğunluğu tam olarak belirlenebilir. Uyarana duyarlı bağlanmayı mümkün kılar ve nanopartiküllerin ayrılmasına izin verir, Böylece lipozom füzyon aktivitesi üzerinde isteğe bağlı kontrol sağlanır. Örneğin, negatif yüklü altın nanoparçacıklarıyla bağlanan katyonik lipolar, yalnızca asidik pH'ta bakterilerle birleşerek çeşitli cilt patojenlerinin tedavisi için uygundur. Bu özellikler, özellikle gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde önemlidir; örneğin, mide asidinde yaşayan bakterilere karşı etkili bir tedavi sağlamak için *H. pylori* gibi mide patojenlerini tedavi etmek için uygun bir seçenektir (Thamphiwatana vd., 2013:29). Böyle bir uyarıcının etkisinin olmadığı durumlarda bile, nanopartikül stabilizatörlerinin ayrılmasına rağmen, bu liposomlar hala önemli bir kısmında yüzeylerini korumuş ve bakteriyel toksinlere maruz kalan ve yüksek oranda erişilebilen bölgeler oluşturmuştur. Bu özellik, lipozomların tepki vermesine ve örneğin *S. aureus* gibi çeşitli bakterilere karşı koruyucu bir etki sağlamasına izin vermiştir. Bu bakterilerin vücuda zarar veren toksinlerinin oluşturduğu gözenekler, lipozomlardan ilaç salınımını tetikleyerek enfeksiyonun tedavisine katkıda bulunabilir.

Farklı ilaçların taşıma özelliklerini bir araya getirmek, dozaj ve planlama optimizasyonunu karmaşık hale getirebilir ve bu da ilaç sinerjisini *in vivo* ortamda tehlikeye atabilir. Bu durum, farklı ilaçların bir arada kullanılması durumunda her bir ilacın diğerleriyle etkileşimini ve kombinasyonunun sonucunu dikkate almayı gerektirir. Bu nedenle ilaçların optimal dozları ve uygulama planları, etkileşimlerini ve potansiyel sinerjilerini titizlikle hesaba katarak ayarlanmalıdır. Bu şekilde kombinasyon terapisinden en iyi sonuç alınabilir ve tedavi etkinliği maksimum seviyeye çıkarılabilir (Hu vd., 2010:1).

Lipozomlar ise çok yönlü bir platformdur ve kombinatoriyal teslimat için idealdir. Hidrofilik ilaçlar doğrudan sulu bölmelere kapsüllenebilirken hidrofobik ilaçlar lipozomların çift katmanlı membranlarına dahil edilebilir. Örneğin, birinci basamak anti-tüberküloz ilaçlar olan izoniazid ve rifampisin, sırasıyla sulu bölmeler ve lipit çift katmanlarına yüklenmiştir. Bu şekilde elde edilen lipozomal formülasyonun etkinliği serbest ilaç muadilleriyle karşılaştırıldığında arttığı gösterilmiştir. Ayrıca lipozomal formülasyonun konakçı hücrelere yönelik ilaç toksisitesini azalttığı ve bu nedenle kombinatoriyal antibiyotiklerin birlikte dağıtımı için ideal olduğu bulunmuştur (Banin vd., 2008:105).

## SONUÇ

Bu çalışmada, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan akıllı ilaç taşıma sistemlerini değerlendirmiştir. Akıllı ilaç taşıma sistemlerinin bakteriyel enfeksiyonlara karşı geniş çaplı bir kullanım potansiyeli olduğu görülmüştür. Özellikle, nanoantibiyotiklerin geleneksel antibiyotiklerin etkinliğini artırabildiği ve direnç gelişimini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunların nano boyuttaki yapıları, bakterilere karşı daha etkili olduğu ve mevcut antibiyotiklerin etkinliklerini artırdıkları saptanmıştır. Özellikle dirençli bakteri suşlarıyla mücadelede bu durum önem arz etmektedir. Nanoantibiyotiklerin, hedeflenen enfeksiyon bölgelerine daha etkin bir şekilde ulaşabildikleri ve daha uzun süre etkili kalabildikleri belirlenmiştir. Bu, nanopartiküllerin küçük boyutları sayesinde dolaşımdaki engelleri aşarak mikroorganizmaların zarlarına doğrudan bağlanarak bakterilere nüfuz edebildikleri, böylece enfekte olmuş dokuların derinliklerine ulaşarak enfeksiyonların kontrolünde daha etkili olabildikleri görülmüştür. Böylece, enfeksiyonların kontrolünde daha etkili bir tedavi sağladıkları tespit edilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonların tedavi etmek amacıyla geliştirilmesi planlanan ilaçların üretimlerinde akıllı ilaç taşıma sistemlerinin kullanılabilme potansiyeli oldukça yüksektir.

## REFERANSLAR

- Abdelhamid, H. N., & Wu, H. F. (2013). Probing the interactions of chitosan capped CdS quantum dots with pathogenic bacteria and their biosensing application. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(44), 6094-6106.
- Alivisatos, P. (2004). The use of nanocrystals in biological detection. *Nature biotechnology*, 22(1), 47-52.
- Allegranzi, B., Nejad, S. B., Combescure, C., Graafmans, W., Attar, H., Donaldson, L., & Pittet, D. (2011). Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 377(9761), 228-241.
- Banin, E., Lozinski, A., Brady, K. M., Berenshtein, E., Butterfield, P. W., Moshe, M., ... & Banin, E. (2008). The potential of desferrioxamine-gallium as an anti-Pseudomonas therapeutic agent. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(43), 16761-16766.
- Cheng, Y., Xu, Z., Ma, M., & Xu, T. (2008). Dendrimers as drug carriers: applications in different routes of drug administration. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(1), 123-143.
- Cooper, R. M., Leslie, D. C., Domansky, K., Jain, A., Yung, C., Cho, M., ... & Ingber, D. E. (2014). A microdevice for rapid optical detection of magnetically captured rare blood pathogens. *Lab on a Chip*, 14(1), 182-188.
- Davis, M. E., Chen, Z., & Shin, D. M. (2008). Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nature reviews Drug discovery*, 7(9), 771-782.

- Edgar, R., McKinstry, M., Hwang, J., Oppenheim, A. B., Fekete, R. A., Giulian, G., ... & Adhya, S. (2006). High-sensitivity bacterial detection using biotin-tagged phage and quantum-dot nanocomplexes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(13), 4841-4845.
- Elhassan, E., Devnarain, N., Mohammed, M., Govender, T., & Omolo, C. A. (2022). Engineering hybrid nanosystems for efficient and targeted delivery against bacterial infections. *Journal of Controlled Release*, 351, 598-622.
- Esfand, R., Tomalia, D. A., Beezer, A. E., Mitchell, J. C., & Hardy, M. (1999). Dendriopore and dendrilock concepts as new controlled delivery strategies. In *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* (Vol. 1, pp. U436-U436). AMER CHEMICAL SOC, 1155 16TH ST, NW, WASHINGTON, DC 20036 USA.
- Fauci, A. S., & Morens, D. M. (2012). The perpetual challenge of infectious diseases. *New England journal of medicine*, 366(5), 454-461.
- Fukuyama, Y., Tokuhara, D., Kataoka, K., Gilbert, R. S., McGhee, J. R., Yuki, Y., ... & Fujihashi, K. (2012). Novel vaccine development strategies for inducing mucosal immunity. *Expert review of vaccines*, 11(3), 367-379.
- Gao, W., Chan, J.M., Farokhzad, O.C. (2010). pH-responsive nanoparticles for drug delivery. *Molecular Pharmaceutics*, 7, 1913-1920.
- Groneberg, D. A., Giersig, M., Welte, T., & Pison, U. (2006). Nanoparticle-based diagnosis and therapy. *Current drug targets*, 7(6), 643-648.
- Hickok, N. J., & Shapiro, I. M. (2012). Immobilized antibiotics to prevent orthopaedic implant infections. *Advanced drug delivery reviews*, 64(12), 1165-1176.
- Hoerr, V., Tuchscher, L., Hüve, J., Nippe, N., Loser, K., Glyvuk, N., ... & Faber, C. (2013). Bacteria tracking by in vivo magnetic resonance imaging. *BMC biology*, 11, 1-13.
- Hu, C-M.J., Aryal, S., Zhang, L. (2010). Nanoparticle-assisted combination therapies for effective cancer treatment. *Therapeutic Delivery*, 1, 323-334.
- Hu, C. M. J., Fang, R. H., Copp, J., Luk, B. T., & Zhang, L. (2013). A biomimetic nanosponge that absorbs pore-forming toxins. *Nature nanotechnology*, 8(5), 336-340.
- Jewell, C. M., Bustamante López, S. C., & Irvine, D. J. (2011). In situ engineering of the lymph node microenvironment via intranodal injection of adjuvant-releasing polymer particles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 15745-15750.
- Ji, S. R., Liu, C., Zhang, B., Yang, F., Xu, J., Long, J., ... & Yu, X. J. (2010). Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1806(1), 29-35.
- Jin, M., He, B., Cai, X., Lei, Z., & Sun, T. (2023). Research progress of nanoparticle targeting delivery systems in bacterial infections. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 113444.
- Komnatnyy, V. V., Chiang, W. C., Tolker-Nielsen, T., Givskov, M., & Nielsen, T. E. (2014). Bacteria-triggered release of antimicrobial agents. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(2), 439-441.
- Levy, S. B., & Marshall, B. (2004). Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature medicine*, 10(Suppl 12), S122-S129.

- Lim, S., Koo, O. K., You, Y. S., Lee, Y. E., Kim, M. S., Chang, P. S., ... & Gunasekaran, S. (2012). Enhancing nanoparticle-based visible detection by controlling the extent of aggregation. *Scientific reports*, 2(1), 456.
- Liu, Y., Li, Y., & Shi, L. (2021). Controlled drug delivery systems in eradicating bacterial biofilm-associated infections. *Journal of Controlled Release*, 329, 1102-1116.
- Loman, N. J., Misra, R. V., Dallman, T. J., Constantinidou, C., Gharbia, S. E., Wain, J., & Pallen, M. J. (2012). Performance comparison of benchtop high-throughput sequencing platforms. *Nature biotechnology*, 30(5), 434-439.
- Madani, S. Y., Naderi, N., Dissanayake, O., Tan, A., & Seifalian, A. M. (2011). A new era of cancer treatment: carbon nanotubes as drug delivery tools. *International journal of nanomedicine*, 2963-2979.
- Mandal, B. B., Kapoor, S., & Kundu, S. C. (2009). Silk fibroin/polyacrylamide semi-interpenetrating network hydrogels for controlled drug release. *Biomaterials*, 30(14), 2826-2836.
- Mansour, H. M., Rhee, Y. S., & Wu, X. (2009). Nanomedicine in pulmonary delivery. *International journal of nanomedicine*, 299-319.
- Mishra, RPN., Oviedo-Orta, E., Prachi, P., Rappuoli, R., Bagnoli, F. (2012). Vaccines and antibiotic resistance. *Current Opinion in Microbiology*, 15, 596-602.
- Mount, A., Koernig, S., Silva, A., Drane, D., Maraskovsky, E., & Morelli, A. B. (2013). Combination of adjuvants: the future of vaccine design. *Expert review of vaccines*, 12(7), 733-746.
- Niemz, A., Ferguson, T. M., & Boyle, D. S. (2011). Point-of-care nucleic acid testing for infectious diseases. *Trends in biotechnology*, 29(5), 240-250.
- Nochi, T., Yuki, Y., Takahashi, H., Sawada, S. I., Mejima, M., Kohda, T., ... & Kiyono, H. (2010). Nanogel antigenic protein-delivery system for adjuvant-free intranasal vaccines. *Nature materials*, 9(7), 572-578.
- Orr, M. T., Beebe, E. A., Hudson, T. E., Moon, J. J., Fox, C. B., Reed, S. G., & Coler, R. N. (2014). A dual TLR agonist adjuvant enhances the immunogenicity and protective efficacy of the tuberculosis vaccine antigen ID93. *PloS one*, 9(1), e83884.
- Paquet, C., Ryan, S., Zou, S., Kell, A., Tanha, J., Hulse, J., ... & Simard, B. (2012). Multifunctional nanoprobe for pathogen-selective capture and detection. *Chemical Communications*, 48(4), 561-563.
- Park, K. (2014). Controlled drug delivery systems: past forward and future back. *Journal of Controlled Release*, 190, 3-8.
- Petros, R. A., & DeSimone, J. M. (2010). Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 615-627.
- Ponnappa, B. C., Dey, I., Tu, G. C., Zhou, F., Aini, M., Cao, Q. N., & Israel, Y. (2001). In vivo delivery of antisense oligonucleotides in pH-sensitive liposomes inhibits lipopolysaccharide-induced production of tumor necrosis factor- $\alpha$  in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297(3), 1129-1136.
- Rai, M., Yadav, A., & Gade, A. (2009). Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances*, 27, 76-83.
- Reddy, S. T., Van Der Vlies, A. J., Simeoni, E., Angeli, V., Randolph, G. J., O'Neil, C. P., ... & Hubbell, J. A. (2007). Exploiting lymphatic transport and

- complement activation in nanoparticle vaccines. *Nature biotechnology*, 25(10), 1159-1164.
- Schiffelers, R. M., Storm, G., ten Kate, M. T., Stearne-Cullen, L. E., den Hollander, J. G., Verbrugh, H. A., & Bakker-Woudenberg, I. A. (2001). In vivo synergistic interaction of liposome-coencapsulated gentamicin and ceftazidime. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298(1), 369-375.
- Schiffelers, R. M., Storm, G., ten Kate, M. T., Stearne-Cullen, L. E., den Hollander, J. G., Verbrugh, H. A., & Bakker-Woudenberg, I. A. (2002). Liposome-enabled synergistic interaction of antimicrobial agents. *Journal of liposome research*, 12(1-2), 121-127.
- Siepmann, J., & Siepmann, F. (2013). Mathematical modeling of drug dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*, 453, 12-24.
- Simoes, S., Slepushkin, V., Düzgünes, N., & de Lima, M. C. P. (2001). On the mechanisms of internalization and intracellular delivery mediated by pH-sensitive liposomes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1515(1), 23-37.
- Suzuki, M., Piao, C. Q., Zhao, Y. L., & Hei, T. K. (2001). Karyotype analysis of tumorigenic human bronchial epithelial cells transformed by chrysolite asbestos using chemically induced premature chromosome condensation technique. *International Journal of Molecular Medicine*, 8(1), 43-47.
- Swartz, M. A., Hirose, S., & Hubbell, J. A. (2012). Engineering approaches to immunotherapy. *Science translational medicine*, 4(148), 148rv9-148rv9.
- Thamphiwatana, S., Fu, V., Zhu, J., Lu, D., Gao, W., Zhang, L. (2013). Nanoparticle-stabilized liposomes for pH-responsive gastric drug delivery. *Langmuir*, 29, 12228-12233.
- Tüylek, Z. (2019). İlaç taşıyıcı nanosistemler. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 28(3), 184-192.
- Valencia, P. M., Farokhzad, O. C., Karnik, R., & Langer, R. (2020). Microfluidic technologies for accelerating the clinical translation of nanoparticles. *Nano-enabled medical applications*, 93-112.
- Weir, E., Lawlor, A., Whelan, A., & Regan, F. (2008). The use of nanoparticles in anti-microbial materials and their characterization. *Analyst*, 133(7), 835-845.
- Whitesides, G. M. (2006). The origins and the future of microfluidics. *nature*, 442(7101), 368-373.
- Yue, H., Wei, W., Fan, B., Yue, Z., Wang, L., Ma, G., & Su, Z. (2012). The orchestration of cellular and humoral responses is facilitated by divergent intracellular antigen trafficking in nanoparticle-based therapeutic vaccine. *Pharmacological Research*, 65(2), 189-197.
- Yüksekdağ, Z. N., & Baltacı, N. (2013). Staphylococcus aureus türlerinde biyofilm ve biyofilm oluşumundan sorumlu genler. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 43(3), 77-83.
- Zhang, L., & Granick, S. (2006). How to stabilize phospholipid liposomes (using nanoparticles). *Nano letters*, 6(4), 694-698.
- Zhang, L., Hong, L., Yu, Y., Bae, S. C., & Granick, S. (2006). Nanoparticle-assisted surface immobilization of phospholipid liposomes. *Journal of the American Chemical Society*, 128(28), 9026-9027.
- Zhang, L., Pornpattananangkul, D.,

- Hu, C. M. J., & Huang, C. M. (2010). Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery. *\*Current Medicinal Chemistry\**, 17, 585–594.
- Zhao, X., Hilliard, L. R., Mechery, S. J., Wang, Y., Bagwe, R. P., Jin, S., & Tan, W. (2004). A rapid bioassay for single bacterial cell quantitation using bioconjugated nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(42), 15027-15032.
- Zhu, Q., Talton, J., Zhang, G., Cunningham, T., Wang, Z., Waters, R. C., ... & Berzofsky, J. A. (2012). Large intestine-targeted, nanoparticle-releasing oral vaccine to control genitorectal viral infection. *Nature medicine*, 18(8), 1291-1296.



# **Akut Böbrek Yetmezliği Olan Hastanın Orem'in Öz Bakım Kuramına Göre Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu**

**İlknur PALAZ<sup>1</sup>**

1- Öğr. Gör.; Gümüşhane Üniversitesi Şiran Dursun Keleş Sağlık Hizmetleri MYO Diyaliz Pr.  
ilknurpalaz@gumushane.edu.tr ORCID No: 0000-0002-5381-8135

## ÖZET

Bu olgu sunumunda, akut böbrek yetmezliği (ABY) olan bir hastanın Orem'in Öz Bakım Kuramı çerçevesinde hemşirelik bakımı ele alınmaktadır. Orem'in kuramı, bireyin kendi öz bakım gereksinimlerini karşılayamaması durumunda hemşirenin devreye girerek gerekli desteği sağladığı bir yaklaşımdır. ABY hastası, kendi bakımını gerçekleştiremediği için hemşirenin tam bakım desteğine ihtiyaç duymaktadır. Hemşirelik bakımı, hastanın sıvı-elektrolit dengesinin korunması, beslenme durumunun iyileştirilmesi ve psikososyal destek verilmesini kapsamaktadır. Ayrıca, hastanın öz bakım kapasitesini artırmaya yönelik eğitim ve danışmanlık hizmetleri sunulmaktadır. Bu yaklaşım, hastanın iyileşme sürecini desteklemekte ve yaşam kalitesini artırmayı hedeflemektedir.

*Anahtar Kelimeler – Akut Böbrek Yetmezliği, Orem, Öz Bakım, Kuram, Hemşirelik*

---

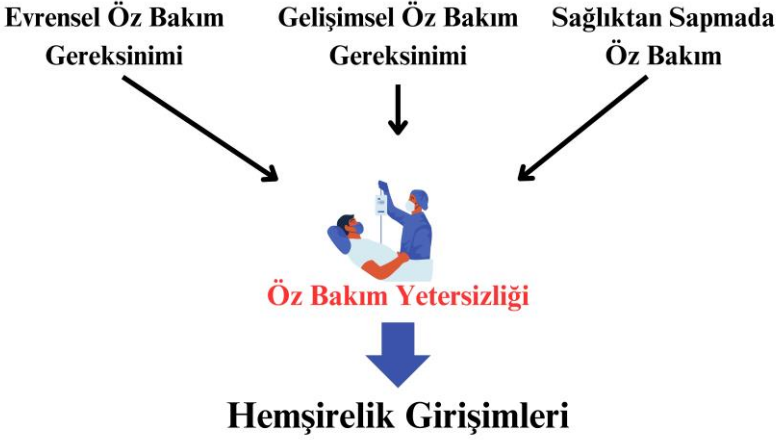
## GİRİŞ

Akut böbrek yetmezliği (ABY), böbrek fonksiyonlarında ani değişikliklerin bir sonucu olarak azotlu atıkların (üre) vücuttan atılmasının engellenmesi ve sıvı ile elektrolit dengesinin bozulması şeklinde tanımlanır. ABY, böbrek fonksiyonlarının ani bir kaybı ve idrar üretimindeki başarısızlık ile karakterizedir; bu durum, kan üre azotu ve serum kreatinin seviyelerinde artışa yol açar (Bellomo vd., 2004). İleri yaş, erkek cinsiyet, mevcut diğer sağlık sorunları, sepsis, büyük cerrahiler, kardiyojenik şok, nefrotoksik ilaçlar ve maddelere maruz kalma ile çoklu organ işlev bozukluğu, akut böbrek yetmezliği için risk faktörleri arasında sayılmaktadır (Bangshaw vd., 2008). ABY'nin çeşitli tanımları ve evreleri vardır. Bu evreler; Başlangıç Evresi, Oligüri Evresi, Diürez Evresi ve İyileşme Evresi olarak sınıflandırılabilir (Brunner, 2010). Ayrıca, RIFFLE 2004, AKIN 2007 VE KDIGO 2012 gibi belirli kılavuz ve kriterlere göre tanım ve evreler bulunmaktadır (Tsai, 2017; Güven, 2020)

Bir ABY epizodu, sıvı birikimi, elektrolit veya asit-baz dengesizliği, bağışıklık fonksiyon bozukluğu ve kanama komplikasyonları gibi kısa vadeli olumsuz sonuçlarla ilişkili olmanın yanı sıra, uzun vadede hayatta kalma üzerinde de olumsuz etkilere sahiptir. ABY'nin bazı olumsuz sonuçları, böbrek fonksiyonlarının tam olarak iyileşmemesiyle doğrudan ilişkilidir. Yapılan bir analiz, akut böbrek hasarı geçiren hastaların %41,2'sinin hastaneden taburcu olmadan önce böbrek fonksiyonlarını geri kazanamadığını ortaya koymuştur. Bu hastalarda, yaşa göre düzeltilmiş 1 yıllık ölüm oranı neredeyse %60 olup, tam iyileşme gösteren hastalara kıyasla üç kat daha fazladır. (Kellum vd., 2017; Hoste vd.,2018). 71.041 yatan hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 16.098'inde (%22,7) ABY gelişirken; 5895 (%8,3) ABY hastasının ise 7 gün içinde iyileştiği

saptanmıştır. Hasta tedavisinde altta yatan neden saptanmalıdır. Dehidrasyon ve enfeksiyon gibi nedenleri varsa antibiyotik ve sıvı tedavisi, kanda atık kimyasalların kritik birikimi ya da vücutta fazla sıvı varsa, diyaliz tedavisi yapılabilmektedir. İdrar ve biyokimya takipleri önemlidir. Hastada solunum sıkıntıları, asit-baz ve sıvı-elektrolit dengesizlikleri, düzensiz kan basıncı, diğer organ etkilenimi ve nörolojik bulgular mevcutsa yoğun bakımda yakın takibe alınabilmektedir (National Kidney Federation, 2023). Ayrıca hastaların takip edilebileceği yapay zeka sistemine dayalı sanal asistanlar da bulunmaktadır (Taş, 2022). Bireylerin ve ailelerinin belirtilen tedavi planını etkin bir şekilde yönetmelerinde hemşirelik uygulamaları kritik bir rol oynamaktadır. Bu hastalara sağlanan hemşirelik bakımının temel hedefleri, mevcut semptomların azaltılması, sıvı ve elektrolit dengesinin korunması, yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması, farmakolojik tedavinin uygulanması ve etkilerinin değerlendirilmesi, aktivite toleransının artırılması, potansiyel komplikasyonların önlenmesi ve hasta ile ailenin hastalık hakkında bilgi düzeylerinin artırılmasıdır (Ovayolu ve Ovayolu, 2016). İnsanların sağlık durumlarının kontrol altında tutulması, sağlığın korunması ve iyileştirilmesi için gereklidir (Taş, 2021).

Dorothea Elizabeth Orem, Amerika'nın önde gelen hemşire teorisyenlerinden biri olarak tanınmaktadır ve kuramını geliştirirken Abdellah, Henderson, Johnson, King, Levine, Nightingale, Orlando, Peplau, Riehl, Rogers, Roy, Travelbee ve Widenbach gibi diğer önemli teorisyenlerden etkilenmiştir. Orem'in Genel Hemşirelik Kuramı, hemşire ve hasta rollerinin özelliklerini açıklayan bir eylem teorisi olarak kabul edilmekte ve bu kuramların ortak adı "Öz Bakım Yetersizliği Hemşirelik Kuramı" olarak bilinmektedir. Hemşirelik Sistemi Kuramı, Öz Bakım Yetersizliği Kuramı dahil olmak üzere diğer iki kuramı kapsarken, Öz Bakım Yetersizliği Kuramı yalnızca Öz Bakım Kuramını kapsamaktadır (Velioğlu, 2012). Öz Bakım Yetersizliği Teorisi, bireylerin ne zaman ve ne tür hemşirelik bakımına ihtiyaç duyduğunu belirlemeye yönelik bir çerçeve sunar. Bu teoriye göre, bireyler bilgi, beceri veya motivasyon eksiklikleri nedeniyle tedavi edici öz bakım gereksinimlerini karşılayamadıklarında, hemşire, bu bireylerin öz bakım kapasitelerini değerlendirirken bilgi, beceri ve motivasyon eksikliklerini ve yetersizliklerini tanımlar (Orem, 2001; Walker ve Avant, 2005).



Şekil 1. Öz Bakım Kuramına Göre Bakım

### ***Olgu***

Hasta Ü.A. 75 yaşında, boyu 1.53, kilosu 41 kg olan hasta bir kadın hastadır. Karın ağrısı ve kusma şikayetiyle hastaneye başvurmuş ve ABY tanısı konulmuştur. Hastanın vital bulguları alınmış, kan ve idrar tetkikleri yapılmıştır. Nabız 110 /dk, ateş 36.5 °C, solunum 20/dk, kan basıncı 100/60 mmHg, oksijen saturasyonu %93 olarak kaydedilmiştir. Hasta 6 yıldır tip 2 diyabet hastasıdır. Hastanın idrarında oligüri ve glikozüri saptanmıştır. İdrar çıkışı sonda ile takip edilmekte ve son AÇT takibinde aldığı sıvı miktarı; 1050 ml, çıkardığı idrar miktarı ise: 115 ml'dir.

Hastanın kan sonuçları incelendiğinde ABY kaynaklı üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum ve klor seviyeleri yüksek çıkmış, böbrek akut olarak atık ve fazla maddeleri süzememektedir. Buna bağlı sıvı elektrolit dengesizliği vardır. Hastanın WBC değeri yüksek olduğu için enfeksiyon tanısı almış ve antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Hastanın hemoglobin değeri düşük ve anemiktir. PLT değerine bakıldığında ise düşük olduğu için hastada kanama riski bulunmaktadır.

Hastanın fiziki muayenesinde zayıf, yorgun, halsiz, uykusuz, cilt renginin soğuk ve soluk olduğu görülmüştür. Bulantı ve kusması mevcut olduğu için iştahsızdır. Ağız hijyeni yetersiz, dişleri eksik ve mukozit tespit edilmiştir. Hasta eşini 7 yıl önce kaybetmiş ve bakımına kızı yardımcı olmaktadır. Aşağıdaki tabloda hastanın kritik laboratuvar bulguları verilmiştir.

Tablo 2. Hastanın Laboratuvar Bulguları

Hastanın Biyokimya Değerleri	Yüksek (Y) Düşük (D)	Laboratuvar Referans Değerleri
Glukoz: 252 mg/dL	Y	74-106 mg/dL
Üre: 69,24 mg/dL	Y	16,9-48,8 mg/dL
Kreatinin: 2,80 mg/dL	Y	0,66-1,2 mg/dL
Ürik Asit: 9,12 mg/dL	Y	3,6-8,2 mg/dL
Sodyum: 140 mEq/L		135-145 mEq/L
Potasyum: 5,72 mEq/L	Y	3,5-5,5 mEq/L
Kalsiyum: 9,4 mEq/L		8,5-10,6 mEq/L
Klor: 111 mEq/L	Y	95-110 mEq/L
Hastanın Tam Kan Değerleri		Laboratuvar Referans Değerleri
WBC: 16,67 $10^3/uL$	Y	4-10,6 $10^3/uL$
NEUT#: 11,27 $10^3/uL$	Y	2-7,1 $10^3/uL$
RBC: 11,4 $10^6/uL$	Y	4,69-6,3 $10^6/uL$
HGB: 9.1 g/dL	D	12-14,8 g/dL
PLT: 103 $10^3/uL$	D	142-424 $10^3/uL$

Hastanın sorunları öz bakım gereksinimleri doğrultusunda değerlendirildiğinde;

#### Evrensel öz bakım gereksinimleri

- Hareket kısıtlılığı, ihtiyaçları karşılamada yardım duyma ve kendi kendine karşılayamama,
- İdrar sondası varlığı ve üriner fonksiyonların bozulması,
- İştahsızlık, yeterli beslenememe ve yetersiz ağız hijyeni,
- Yeterince dinlenememe, uykusuzluk,

#### Sağıktan sapmaya bağlı öz bakım gereksinimleri

- ABY sebebiyle sıvı elektrolit dengesizliği, vücuttaki atıkları uzaklaştıramama,
- Diyabet hastalığı nedeniyle hastanın insülin kullanımı aksatması, yanlış kullanması, vücudunda morluklar,
- Anemi, halsizlik ve yorgunluğa bağlı hareketsizlik, baş dönmesi, yataktan çıkmama,
- Bulantı kusmaya bağlı yetersiz beslenme, GİS problemleri,
- Kusmaya bağlı oluşan ağız hijyeninde bozulma ve hijyeni sağlayamama,

#### Gelişimsel döneme bağlı öz bakım gereksinimleri

- Yaşa bağlı hastanın hareketlerinde yavaşlama,

- Yaşa ve kronik hastalıklarına bağlı fiziksel, psikolojik desteğe ihtiyaç duyması,
- Hastanın yalnızlık ve çaresizlik duygusu,
- Tedavi hakkında yeterince bilgiye sahip olmaması, gibi gereksinimleri saptanmıştır.

### ***Hemşirelik Tanıları***

#### **Akut Böbrek Yetmezliği Tanısına Bağlı Sıvı Elektrolit Dengesizliği**

Neden: Akut böbrek yetmezliği (ABY), oligüri, glikozüri, yüksek üre, kreatinin, sodyum, potasyum ve klor seviyeleri.

Amaç: Sıvı ve elektrolit dengesini sağlamak, atıkların vücuttan etkin bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlamak.

Girişimler:

- Sıvı alımı ve çıkışını sıkı bir şekilde izlendi ve kayıt altına alındı.
- Hastanın elektrolit seviyelerini düzenli olarak izlendi.
- Hastayı sıvı alımı ve sınırlamaları konusunda bilgilendirildi.
- Hasta komplikasyonlar açısından izlendi.

#### **Beslenme Gereksiniminde Değişiklik**

Neden: İştahsızlık, bulantı, kusma, zayıf oral hijyen

Amaç: Hastanın yeterli beslenmesini sağlamak ve beslenme durumunu iyileştirmek.

Girişimler:

- Küçük, sık öğünler ile hastanın besin alımını artırmaya çalışıldı.
- Bulantıyı azaltıcı yöntemler uygulandı.
- Hastanın ağız hijyenini sağlamak için destekleyici bakımlar uygulandı.
- Beslenme danışmanlığı sağlayın ve gerekli durumda enteral/pareneteral beslenmeyi doktor önerisi ile değerlendirildi.

#### **Oral Mukoz Membranda Bozulma**

Neden: Mukozit varlığı, zayıf oral hijyen, bulantı, kusma

Amaç: Hastanın ağız içi sağlığını iyileştirmek ve olası komplikasyonları önlemektir.

Girişimler:

- Hastanın ağız hijyenini sağlamak için yumuşak kıllı bir diş fırçası ve nazik bir diş macunu kullanması önerildi.
- Hastanın oral mukozasını tahriş etmeyecek, alkol içermeyen gargaralar önerildi.
- Hastanın dudaklarına ve ağız çevresine nemlendirici kremler sürüldü.
- Hastaya ve ailesine ağız bakımının önemi hakkında bilgi verildi ve doğru ağız bakım teknikleri öğretildi

- Ağız içi mukozanın görünümünü ve bütünlüğünü düzenli olarak değerlendirildi.

### **Yorgunluk**

Neden: Anemi, diyabet, beslenme yetersizliği, sıvı-elektrolit dengesizliği.

Amaç: Hastanın enerji seviyelerini artırmak, dinlenme ve uyku düzenini sağlamak.

Girişimler:

- Anemi tedavisini desteklemek amacıyla demir takviyeleri verildi.
- Hastanın günlük aktivite düzeyini izlemek ve dinlenme periyotları planlandı.
- Hastayı dinlenmeye teşvik etmek ve gerektiğinde uyku hijyeni konusunda hasta bilgilendirildi.
- Psikolojik destek sağlamak, yalnızlık ve çaresizlik hissini azaltmak için sosyal destek kaynaklarına yönlendirildi.

### **Bilgi Eksikliği**

Neden: Hastanın tedavi hakkında yeterli bilgiye sahip olmaması, yalnızlık ve çaresizlik duygusu.

Amaç: Hastanın tedavi süreci hakkında bilgi sahibi olmasını sağlamak, güven duygusunu artırmak.

Girişimler:

- Hastayı tedavi süreci, ilaç kullanımı ve diyabet yönetimi hakkında bilgilendirildi.
- Hastanın sorularını yanıtlamak ve kaygılarını gidermek için birebir eğitimler düzenlendi.
- Hastanın bakımına katılımını teşvik edildi, karar verme sürecinde söz sahibi olmasını sağlandı.
- Psikolojik danışmanlık ve destek hizmetleri için yönlendirildi.

### **Kanama Riski**

Neden: Düşük PLT değeri, anemi

Amaç: Kanama riskini en aza indirmek ve olası kanamaları yönetmek.

Girişimler:

- Hastayı kanama belirtileri açısından (morarma, peteşi, diş eti kanaması) izlendi.
- Kanama riski olan işlemlerden kaçınıldı.
- PLT seviyelerini düzenli olarak kontrol edildi.
- Hastayı ve yakınlarını kanama riski ve önlemleri konusunda bilgilendirildi.

## **SONUÇ**

Bu olgu sunumu, Orem'in Öz Bakım Kuramı'nın akut böbrek yetmezliği olan hastalarda hemşirelik bakımında etkin bir şekilde uygulanabileceğini göstermektedir. Hastanın öz bakım gereksinimlerini karşılayamadığı durumlarda, hemşirenin tam destek sunarak hastanın

fiziksel, psikososyal ve eğitimsel ihtiyaçlarını karşılaması, iyileşme sürecine olumlu katkı sağlamaktadır. Öz bakım kapasitesinin artırılmasına yönelik hemşirelik müdahaleleri, hastanın yaşam kalitesini iyileştirmeye ve uzun vadeli sağlığını desteklemeye yardımcı olmaktadır.

## REFERANSLAR

Bagshaw, S. M., George, C., Bellomo, R., & ANZICS Database Management Committee. (2008). Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Critical care*, 12, 1-9.

Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., Palevsky, P., & ADQI workgroup. (2004). Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*, 8, 1-9.

Brunner, L. S. (2010). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (Vol. 1). Lippincott Williams & Wilkins.

Güven, S. Ö. (2020). Böbrek Yetmezliği ile Hastanede Yatan Hastalarda Enfeksiyonların Dağılımı ve Klinik Seyri. Uzmanlık Tezi.

Hoste, E. A., Kellum, J. A., Selby, N. M., Zarbock, A., Palevsky, P. M., Bagshaw, S. M., ... & Chawla, L. S. (2018). Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*, 14(10), 607-625.

Kellum, J. A., Sileanu, F. E., Bihorac, A., Hoste, E. A. & Chawla, L. S. Recovery after acute kidney injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 195, 784–791 (2017).

Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. National Kidney Federation, 2023 [https://www.kidney.org/acute-kidney-injury?gad\\_source=1&gclid=CjwKCAjwxNW2BhAkEiwA24Cm9P79fnS9RGEjW\\_s2\\_NqTK1c-1KxsOU8oFwRMn-BDK5XYoRZ3hPoJiRoCDgkQAvD\\_BwE](https://www.kidney.org/acute-kidney-injury?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwxNW2BhAkEiwA24Cm9P79fnS9RGEjW_s2_NqTK1c-1KxsOU8oFwRMn-BDK5XYoRZ3hPoJiRoCDgkQAvD_BwE)

Orem, D. E. (2001). Self-care deficit nursing theory. *Nursing: Concepts of practice*, 136-158.

Ovayolu, N., & Ovayolu, Ö. (Eds.). (2016). *Temel iç hastalıkları hemşireliği: ve farklı boyutlarıyla kronik hastalıklar*. Çukurova Nobel Tıp Kitabevi.

Taş, A. (2021). Üniversite Öğrencilerinin Akılcı İlaç Kullanımının İstatistiksel Değerlendirmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(4), 714-723.

Taş, A. (2022). Sağlık Hizmetleri Öğrencilerinin Sağlıkta Yapay Zekaya İlişkin Görüşleri. *Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar VII, Eğitim Kitabevi (Edt. Ufuk Karadavut), İstanbul*.

Tsai, T. Y., Chien, H., Tsai, F. C., Pan, H. C., Yang, H. Y., Lee, S. Y., ... & Chen, Y. C. (2017). Comparison of RIFLE, AKIN, and KDIGO classifications for assessing prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of the Formosan Medical Association*, 116(11), 844-851.

Velioglu, P. (2012). *Hemşirelikte kavram ve kuramlar*. Akademi basın ve yayıncılık.

Walker, L. O., & Avant, K. C. (2005). *Strategies for theory construction in nursing* (Vol. 4). Upper Saddle River, NJ: Pearson/Prentice Hall.

Xu, L., Li, C., Li, N., Zhao, L., Zhu, Z., Zhang, X., ... & Xu, Y. (2023). Incidence and prognosis of acute kidney injury versus acute kidney disease among 71 041 inpatients. *Clinical Kidney Journal*, 16(11), 1993-2002.



# Kedi ve Köpeklerde Periton Diyalizi

**Ömer KIZIL<sup>1</sup>**

**İlayda Ülkü KEKEÇ<sup>2</sup>**

- 1- Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, [okizil@firat.edu.tr](mailto:okizil@firat.edu.tr), ORCID No: 0000-0003-0738-5065, 0 424 2370000 / 3883
- 2- Arş. Gör., Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, [iukekec@firat.edu.tr](mailto:iukekec@firat.edu.tr), ORCID No: 0009-0009-1061-1423, 0 424 2370000 /

## ÖZET

Periton diyalizi, vücut sıvılarından toksik solütlerin uzaklaştırılması ve fizyolojik olmayan konsantrasyonlardaki endojen solütlerin ise normal düzeylere getirilmesi için yapılan bir uygulamadır. Bu uygulama, bir kateter ile periton boşluğuna verilen diyaliz solüsyonlarının diffüzyon ve ozmoz prensipleri doğrultusunda periton membranı boyunca plazma ile denge haline gelmesi esasına dayanır.

Periton diyalizi insan hekimliğinde akut ve kronik renal yetmezlik, bazı toksinlerin uzaklaştırılması, üroabdomen, hipertermi, hipotermi, pankreatitis, aşırı sıvı birikimi, peritonitis ve hiperkalsemi, hiperkalemi, hepatik ensefalopati gibi hayatı tehdit eden bazı metabolik bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Buna karşın veteriner hekimlikte henüz çok geniş bir kullanım alanı bulamamıştır.

Kedi ve köpeklerde kullanılabilen çok farklı tiplerde periton diyalizi kateterleri vardır. Bu kateterler periton boşluğuna tiplerine göre üç farklı şekilde yerleştirilebilirler. Ticari olarak, değişik konsantrasyonlarda dekstroz içeren diyaliz solüsyonları bulunmaktadır. Bu diyaliz solüsyonları tamponlanmış, hafif derecede hiperozmolar kristaloid solüsyonlar olup, sıvı, potasyum, üre ve fosfatın plazmadan periton boşluğuna çekilmesini sağlarlar. Tam aksine plazmaya diffüze olabilen tampon maddeleri, magnezyum ve kalsiyum gibi organizmanın ihtiyacı olan diğer unsurları da taşırlar. Periton diyalizi uygulamalarında en sık karşılan problem kateterin tıkanması, en çok görülen komplikasyon ise peritonitis gelişmesidir.

Bu çalışmada kedi ve köpeklerde periton diyalizinin endikasyonları, kontraendikasyonları, kateter tipleri, kateter seçimi ve uygulanması, diyalizde kullanılan solüsyonlar, sıvı değişim prosedürleri ve periton diyalizinin komplikasyonları hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

*Anahtar Kelimeler: Kedi, Köpek, Periton diyalizi, Esaslar, Komplikasyonlar.*

---

## GİRİŞ

Hem insan hem de veteriner hekimliğinde böbrek yetmezliği geliştiren hastalar için tedavi seçenekleri arasında hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek nakli (RT) gibi uygulamalar yer almaktadır. Bu uygulamalar arasında PD ucuz ve kolay uygulanabilir bir prosedür olmasına rağmen, HD ve RT hem maliyetli prosedürlerin gerekli olması hem de

gelişmiş ekipman ve deneyim gerektirmesi açısından uygulanması zor olan prosedürlerdendir (Cooper ve Labato, 2011).

Periton diyalizi (PD), vücut sıvılarından toksik solütlerin terapötik olarak uzaklaştırılması ve fizyolojik olmayan konsantrasyonlardaki endojen solütlerin ise normalleştirilmesi için yapılan bir uygulamadır (Cowgill, 1995). Bu uygulama böbreğin bazı işlevlerinin yerine getirilmesinde peritonun kullanılması nedeni ile PD adını almıştır. Peritoneal membran vücutta biriken toksik maddeleri filtre eden yarı geçirgen zar işlevini görür. PD, periton boşluğuna verilen diyaliz solüsyonlarının difüzyon ve ozmoz kurallarına uygun olarak peritoneal membranın her iki tarafında denge haline gelmesi esasına dayanır. Diyaliz solüsyonunun periton boşluğuna verilmesinden sonra, üremik toksinleri içermeyen diyaliz solüsyonuyla, üremik toksinlerin bulunduğu kan arasında büyük fark oluşur. Moleküllerin yoğunluk farklarıyla bağlantılı olan bir hızla, çok yoğun ortamdan az yoğun ortama doğru toksik madde geçişi olur. Üremik toksinlerin kandaki yoğunlukları azalır ve diyaliz sıvısındaki yoğunluğu arttıkça moleküllerin geçişi azalır ve peritonun her iki yanındaki yoğunluklar aynı olduğunda molekül geçişi durur. Aynı temele dayanarak plazmadan periton boşluğuna sıvı çekilmesi de mümkündür (Stone, 1985; Lane ve ark, 1992).

PD, 1923'den beri insanlarda akut böbrek yetmezliği (ARF) tedavisinde kullanılmaktadır (Ross ve Mars, 1993). Günümüzde PD, insan hekimliğinde akut ve kronik renal yetmezlik, diyalizle uzaklaştırılabilen toksinler (etilen glikol, etanol, barbitüratlar ) ve üroabdomenin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca hipertermi, hipotermi, pankreatitis, konjestif kalp yetersizliğine bağlı olarak şekillenen aşırı sıvı birikimi, peritonitis ve hayatı tehdit eden metabolik bozuklukların (hiperkalsemi, hiperkalemi, hepatik ensefalopati) tedavisinde de kullanılmaktadır ( Labato, 1997; Dyzban ve ark., 2000a; Henrich, 1992).

PD veteriner hekimlikte henüz çok geniş bir kullanım alanı bulamamıştır. Bununla birlikte en fazla ARF'nin tedavisi için kullanılmaktadır (Cowgill, 1995). Geçmişte köpeklerde ve kedilerde periton diyalizi üzerine birkaç vaka raporu (Dorfelt, 2007; Fox ve ark., 1987; Jackson, 1964; Kirk, 1957) bildirisi ve retrospektif bazı çalışmalar mevcuttur. Crisp ve arkadaşları (1989) tarafından gerçekleştirilen bir retrospektif çalışmada 21 akut böbrek hasarlı köpek (11 köpekte etilen glikol toksisitesi, 4 köpekte gentamisin toksisitesi, 3 köpekte leptospiroz, 1 köpekte üreter yırtığı, 1 köpekte tiyasetarsemidin toksikozu, 1 köpekte E. coli piyelonefriti ve 1 köpekte bilinmeyen nedene bağlı akut böbrek hasarı) ile 3 kronik böbrek hastalığı teşhisi konulan köpek kullanılmış olup, PD'nin azoteminin şiddetini azaltmada etkili olduğu, ancak genel sağaltım oranı üzerine etkisinin düşük olduğu belirtilmiştir. Beckel ve arkadaşları (2005), leptospirozise bağlı akut böbrek hasarına sahip olan köpeklerde peritoneal diyalizin etkinliğini incelemişler ve yaşam oranını %80 olarak saptamışlar ve elde edilen bu sonuçların leptospirozisli köpekler üzerinde yürütülen (Adin ve Cowgill, 2000) ve destek tedavisi (%82) ve hemodiyalizle (%86) elde edilen yaşam oranlarına benzer olduğunu ifade etmişlerdir. Nam ve arkadaşları tarafından (Nam ve ark., 2009) akut ve kronik böbrek hastalığı olan ve peritoneal diyalizle tedavi edilen 20 köpek incelenmiş, akut böbrek hasarı olan köpeklerde %67 hayatta kalma oranı belirlenirken, kronik böbrek hastalığı olanlarda bu oran %37,5 olarak hesaplanmıştır.

Veterinerlik sahasında PD'nin birçok hastalıkta kullanımından bahsedilmesine rağmen, kedilerde doğal olarak oluşan ARF'nin tedavisinde kullanımı konusunda bilgi eksikliği bulunmaktadır. Bununla beraber Dorwal ve Boysen (2009), ARF nedeniyle PD ile tedavi edilen kedilerde pozitif sonuçları tanımlayıp raporlamışlar ve PD'nin tıbbi tedaviye yanıt vermeyen kedilerde ARF için etkili bir renal replasman tedavisi olduğunu ifade etmişlerdir.

## PD' nin Mekanizması

Yarı geçirgen bir membrandan karşılıklı sıvı ve solüt değişiminin dinamikleri PD'nin temelini oluşturur. Bu şekildeki bir membrandan proteinler gibi büyük moleküller çok yavaş geçerler ya da hiç geçemezler. Daha küçük moleküller (üre, glikoz) ve iyonlar (sodyum, potasyum) membranın her iki tarafında dengeye ulaşınca kadar membranın düşük konsantrasyonlu tarafına doğru kolay bir şekilde geçerler. Su, düşük ozmolaliteli solüsyondan daha yüksek ozmolaliteli solüsyona doğru denge şekillenene kadar membrandan geçer (Lane ve ark, 1992; Ash ve ark., 1995). Plazma normal ozmolalitesi 285-310 mOsm/l' dir. Üremik hayvanlardaki plazma ozmolalitesi ise yaklaşık olarak 350-400 mOsm/l olarak belirlenmiştir (Stone, 1985). Diyalizde kullanılan sıvının elektrolit kompozisyonu ve ozmolalitesi değiştirilerek çeşitli solütlerin ve suyun plazmadan uzaklaştırılması veya plazmaya eklenmesi sağlanabilir.

Hemofiltrasyon ve diyaliz için kullanılacak ideal bir sistemde, 50.000 molekül ağırlığa kadar olan üremik toksinlere geçirgen olabilen doğal bir membran bulunması gereklidir. Bu sistem 30.000 molekül ağırlığının üzerindeki moleküller için sınırlı bir permeabiliteye sahip olmalı ve böbrek yetersizliğine neden olabilen antikorları uzaklaştırabilmelidir. Sistemde yaklaşık 200 ml/dk akış hızında kesintisiz bir kan akımı olmalı ve antikoagülan gerektirmemelidir. Sistem biyoyumlu olmalı ultrafiltrasyon hızını kontrol edebilmelidir. Sistemin ayrıca bakteriyel kontaminasyonları belirlemek için vücudun immun sistemini kullanabilmesi ve solüsyonu bulanık hale getirerek enfeksiyonun görülebilir bulgularını ortaya çıkarması gereklidir. Ayrıca laktatın bikarbonata verimli bir şekilde dönüşmesine izin veren ve glikoz seviyelerini düzenleyen mekanizmalara da sahip olmalıdır (Ash, 1999). Diffüzyonu etkileyen diğer faktörler şunlardır (Labato, 2000):

- a. Hayvan şokta olmadıkça, maksimum diffüzyona izin veren yeterli peritoneal kan akımı,
- b. Diyalizde kullanılan sıvının vücut ısısından 2-3 °C daha fazla olacak şekilde ısıtılması vazodilatasyonu artıracaktır.
- c. Diyalizde kullanılacak sıvının volümü: sıvı volümü fazla olduğunda dengenin sağlanması için daha uzun bir zamana ihtiyaç olur fakat difüzyon için daha büyük bir yüzey alanı sağlanır.
- d. Büyük volümlerdeki sıvıların verilmesi, intraabdominal basıncı artırmak suretiyle venöz dönüşü azaltarak kardiyak verimi düşürebilir ve periferel vasküler dirençte bir artışa neden olabilir.
- e. Büyük volümlerdeki sıvıların verilmesi diyafram hareketlerini engelleyerek belirgin bir dispnöye ve respiratuvar distrese neden olabilir.
- f. Küçük volümlerde sıvı verilmesi denge zamanını kısaltır ve kardiovasküler komplikasyonları minimize eder. Ancak bu durum daha fazla sayıda sıvı değişimi yapılmasını gerektirdiğinden, çalışma süresini ve komplikasyon oluşma riskini artırır.

### **PD'nin Endikasyonları**

Hayvanlarda diyalizin en yaygın endikasyonunu ARF oluşturur (Cowgill, 1995; Lane ve Carter, 1997). PD hasta hayvanın kan üre nitrojeni (BUN)'nin 100 mg/dl' nin üzerinde veya serum kreatinin konsantrasyonunun 10 mg/dl' den fazla olduğu ve hastanın agresif medikal terapiye (rehidrasyon, osmotik ya da kimyasal diürez ve renal vazodilatatörler) 24 saatten fazla sürede olumlu yanıt vermediği akut azotemili durumlarda endikedir (Dzyban ve ark., 2000b; Lane ve ark., 1992).

ARF'nin dışında PD'nin endike olduğu diğer durumlar da vardır. PD, diyalizle uzaklaştırılabilen toksinlerle (etilen glikol, fenobarbital, etanol gibi) oluşan akut zehirlenmelerin tedavisinde de kullanılabilir. Metabolik asidoz, hiperkalsemi, hiperkalemi gibi şiddetli metabolik bozukluklar PD ile hızla düzeltiler (Dyzban ve ark., 2000b; Henrich ve Paganini, 1992).

Üroabdomen, pankreatitis, hipertermi ve hipotermi gibi çok sayıda yoğun bakım gerektiren durumlarda da PD uygulanabilir. 48 saat süreyle uygulanan agresif destekleyici tedaviye cevap vermeyen şiddetli pankreatitisli insanlarda, diyalizatla peritoneal lavajın klinik bulgulara düzelme sağladığı bildirilmiştir (Stone ve Fabian, 1980). Hipotermi tedavisinde vücudun merkezi olarak ısıtılmadan sadece eksternal ısıtma yapılmasının son derece tehlikeli sonuçları olabilir. Yalnız başına eksternal ısıtma periferik vazodilatasyona neden olur. Halbuki 42 °C' deki diyalizat ile yapılan PD merkezi ısıtma için çok kolay ve etkili bir yöntemdir. Bu şekilde yapılan PD, eksternal ısıtmadan, ılık hava inhalasyonundan, ılık su ile lavmanlardan ve battaniye ile ısıtmalardan çok daha fazla etkilidir (Troelsen ve ark.,1986). PD ayrıca hiperterminin tedavisinde de kullanılabilir. PD'nin yaygın olarak kullanıldığı bir diğer durum ise üroabdomen veya üriner sistem obstrüksiyonu olan azotemik hastaların operasyon öncesi tedavisidir (Dyzban ve ark., 2000b; Carter ve ark., 1989). Bu hastalıklarda renal fonksiyon genellikle normal olduğu için veya renal bozukluk olsa bile bu durum düzeltiler olduğundan tedavinin başarı şansı çok yüksektir. Buna karşın bu vakalardaki üremi genellikle PD'nin dışındaki diğer yöntemlerle tedavi edilir. Konjestif kalp yetmezliğinde de görülen vücutta aşırı sıvı birikimi, ultrafiltrasyon olarak isimlendirilen bir diyaliz tekniği ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Ultrafiltrasyonda peritona verilen hiperosmotik bir sıvı dolaşımdan peritoneal boşluğa aşırı sıvı çekilmesine neden olur. Bu ultrafiltrat ise abdomenden dışarıya alınır. (Labato,1997; Dyzban ve ark., 2000b).

Veteriner hekimlikte ARF'nin tedavisinde PD'nin kullanılması ile elde edilen sonuçlar, bu tedavi tekniğinin insan hekimliğindeki başarı oranı ile karşılaştırıldığında fazla umut verici bulunmamıştır (Dyzban ve ark., 2000b). PD ile tedavi edilen, 27 köpek ve kedinin kullanıldığı bir çalışmada yalnızca % 30'luk bir iyileşme oranı belirlenmiştir.

Veteriner hekimlikte PD' nin düşük başarı oranına sahip olmasının çeşitli nedenleri vardır. Bunların başlıcaları türler arasındaki doğuştan gelen fizyolojik farklılıklar ve veteriner hekimlikte kullanılan tarzın değişik olmasıdır. (Dyzban ve ark., 2000b). Veteriner hekimlikte PD son çare olarak düşünülmekte ve sadece prognozu çok kötü olan hastalarda kullanılmaktadır (Dyzban ve ark., 2000b). Bu yaklaşım PD'nin veteriner hekimlikte çok etkili bir tedavi yöntemi olmadığı şeklinde doğru olmayan bir izlenimden kaynaklanmaktadır. Böyle bir izlenimin ortaya çıkmasının nedeni seçilen tedavi için seçilen popülasyonun durumu ve tekniğin deneyimli olmayan personel tarafından yanlış bir şekilde uygulanmasıdır. Bunların dışında insanlardan farklı olarak hayvanların vücut pozisyonlarının dört ayaklarının üzerinde olması ve hayvanlarda omentumun farklı özellikleri nedeniyle PD kateterinin işlevsel olarak çalışmasında aksaklıklar ortaya çıkabilir. Bununla birlikte PD veteriner hekimlikte tam anlamıyla uygulanabilir ve etkili bir tedavi seçeneğidir (Labato, 2000).

PD uygulanacak hastaların seçiminde esas olarak hastanın PD ihtiyacının var olup olmadığı dikkate alınır. Fakat uygulamanın finansal ve zaman unsurları göz önüne alındığında, hayvan sahiplerinin hayvanlarına PD uygulanması ile ilgili tercihleri de önem taşır. Hayvanlarda PD uygulanmasına karar verilmesinde, PD'ni uygulayacak personelin durumu ve hasta hayvanların bu yoğun tedaviye karşı olan toleransı da göz önünde bulundurulmalıdır. ARF'nin PD ile tedavisi için optimal olarak 24 saatlik süre gereklidir. PD'nin toplam bedeli hayvanın cüssesine, kullanılacak

diyalizata, diyaliz döngülerine, komplikasyonlara ve hospitalizasyon süresine göre değişiklik gösterir. Bu açıdan PD uygulaması oldukça pahalı bir girişimdir (Labato, 1997).

### **PD'nin Kontrendikasyonları**

Karın duvarı travması ve periton yüzeyinin %50'sinden daha fazlasının kaybına yol açan peritoneal enfeksiyonlar veya adhezyonlar gibi güvenli diyalizat değişimini önleyen karın içi problemi olan hastalarda PD uygulaması kontraendikedir. Diyaliz sırasında peritonda büyük miktarlarda protein kaybına neden olabileceğinden, hipoalbuminemili hastalarda PD kontraendikedir. Şiddetli ascites, obesite, yakın zamanda yapılmış bir abdominal operasyon, bağırsak genişlemesi veya abdominal kitleler hastaya kateter yerleştirilmesini veya yerleştirilse bile yeterli miktarda sıvı değişimini engelleyerek PD için relatif kontraendikasyonları oluştururlar (Labato, 2000; Garcia ve ark., 2002).

### **Periton diyalizi için protokol**

#### **Kateter tipleri ve yerleştirilmesi**

Akut olaylarda başarılı bir PD uygulaması için güvenli ve etkili bir girişimin yapılması gereklidir. İdeal bir kateterin başlıca yeterli sıvı verilmesi ve alınmasına izin vermesi, biyouyumlu olması, canlı dokuya zarar vermemesi, hem peritonda hem de deri altındaki enfeksiyonlara dirençli olması ve peritonun dışındaki bölgeye sıvı kaçışını önlemesi gibi özelliklere sahip olması gereklidir (Cowgill, 1995; Peppelenbosch ve ark., 2008; Wojcik ve ark., 2008). Birçok kateter tipleri bulunmaktadır. Bunların çoğu dakron manşetleri olan delikli silikon borucukların değişik modifikasyonlarıdır. Bu kateterlerin üzerlerindeki dakron manşetler yerleştirildikleri periton ve derideki çıkış bölgelerinde fibröz yapışmaları teşvik ederler. Stileleri olan basit borucuk tarzındaki kateterler acil bir

durumda bilinci yerinde olan hayvanlarda lokal anestezi ile perkutanöz olarak yerleştirilebilir (Dyzban ve ark., 2000a; Dyzban ve ark., 2000b; Parker, 1984). Perkutan bir sistotomi kateteri akut kısa süreli PD için başarılı bir şekilde kullanılır. 1968 yılında geliştirilen Tenchoff kateteri, distal ucunda delikleri olan ve iki adet dacron manşete sahip yumuşak silikondan yapılmış bir borucuktur (Thornhill, 1997).

Küçük hayvanlarda kateterin fonksiyon dışı kalmasının en sık görülen sebeplerinden biri kateterin omentum tarafından tıkanmasıdır. Bu durum peritona verilen diyalizatin buradan geri alınmasına engel teşkil eder. Omentumun kateteri tıkanması sık rastlanan bir durum olduğundan, 3 günden daha fazla süreyle diyaliz uygulanacak hayvanlarda bu kateter kullanılacağı zaman cerrahi omentektomilerin yapılması uygundur (Dyzban ve ark., 2000a; Dyzban ve ark., 2000b). PD, ARF için minimum 48-72 saat süre ile yapılmalıdır. Fakat hayvanların durumu genellikle daha uzun süreli bir tedavi gerektirir.

Bu amaçla yivli T diye adlandırılan diğer bir kateter de köpeklerde başarıyla kullanılmıştır. Bir çalışmada, 17 köpeğe peritoneskopi ile yivli T kateteri yerleştirilerek günlük olarak diyaliz yapılmıştır. Bu kateterlerin sadece 4 tanesinde yerleştirilmelerinden sonraki 7-18 gün içerisinde peritona verilen sıvının dışarı alınmasında problem yaşanmıştır. Geri kalan kateterler 60 günlük çalışma periyodu süresince fonksiyonlarını sorunsuz bir şekilde yerine getirmişlerdir (Stone, 1985; Ash ve Janles, 1993). Aynı çalışmada yivli T kateterine paralel olarak kullanılan Tenchoff kateteri ise yerleştirildikten 2-4 gün sonra omentum tarafından tıkanmıştır. Yivli T kateteri 2000'li yıllarda ticari olarak satışa sunulmuştur. Yivler omental yapışmayı önleyerek, diyaliz sıvısının periton içerisine verilip alınması sırasında sorun oluşturmayacak şekilde tasarlanmışlardır. Silikondan yapılmış olan yivli T kateterinin üzerinde 2 adet manşet bulunur. Kateter

yerleştirilirken, rectus kası ve deri altına implante edilen bu manşetler buralarda fibroblast artışına yol açarak kateteri tutarlar. Kateterin yivli kısmı parietal peritonun karşısına yerleştirildikten sonra yönü kranio-kaudal olarak ayarlanır. Kateterin katlanabilir özellikte olması, uygulama sırasında orta kısımdan geçici olarak katlanarak yerleştirilmesine imkan sağlar. Kateterin yiv içeren kısmı 30 cm uzunluğundadır. Fakat bu kısım küçük boyutlu hastalarda kesilerek kısaltılabilir. Bu kateter insanlarda paramedian olarak yerleştirilir. Bu durumda uzun kısım inguinal halkaya doğru yönlendirilir. Kateterin yüzeysel manşetinin yerleştirilmesi ve çıkış bölgesinin oluşturulması için, katetere lateral olarak deri altında küçük bir tünel oluşturulur (Ash, 1999). İnsanlarda kullanılan bu teknik hem köpek hem de kedilerde aynı şekilde uygulanabilir.

Yivli T kateterine alternatif olarak 15 F Blake cerrahi dreni ve 10 cm uzunluğundaki ortak eksenli periton diyalizi kateteri kullanılabilir. Bu kateterlerin her ikisi de cerrahi olarak yerleştirilir. PD için özel olarak tasarlanmış olmasa da, 15 F Blake cerrahi dreni PD’de yivli T kateteri gibi fonksiyon yapmakta ve bebeklerdeki PD uygulamalarında kullanılmaktadır (Dyzban ve ark., 2000b).

Uygun kateter seçimi yapıldıktan sonra hayvan sırtüstü yatırılarak karın bölgesinin tüyleri kırpılır ve deri operasyona hazır hale getirilir. Peritona uygulanacak kateterin kontaminasyonunu önlemek için hayvanın serviyetlerle örtülmesi ve aseptiye uyulması önemlidir. Seçilen katetere bağlı olarak 3 adet yerleştirme metodu vardır (Peppelenbosch ve ark., 2008):

- a. Perkutaneoz (rehber tel veya trokar ile) yerleştirme,
- b. Laparaskopi ile (spiral bir kateter rehberliğinde) yerleştirme,
- c. Açık cerrahi uygulama ile yerleştirme.

Basit hortum şeklindeki kateterler trokar ile yerleştirilir. Üzerine kateterin takılmış olduğu trokar, umbilicusa 3-5 cm lateral kısmında yapılan bir ensizyondan pelvise doğru yönlendirilir (Dyzban ve ark., 2000; Parker, 1984). Trokar karın kaslarından abdomen içerisine sokulmadan önce deri altında bir tünel oluşturacak şekilde birkaç cm kadar ilerletilir. Bunu izleyerek kateter trokarın üzerinden itilerek tam olarak abdomene sokulur. (Dyzban ve ark., 2000a). Deri altında açılan tünel kateter için iyi bir yerleşim alanı oluştursa da lateral abdomendeki deriye bir tütün kesesi ağzı dikişi ve bir kelebek bant uygulanarak kateter daha iyi bir şekilde sabitlenir. Ancak insanlarda dikiş uygulamalarının deri altındaki bölgede enfeksiyonları artırdığı bildirilmiştir. Bu yüzden uzun süreli olarak yapılacak PD için, dacron manşetli bir kateterin kullanılması ve tütün kesesi ağzı dikişi ile kapatılmaması önerilir (Dyzban ve ark., 2000a; Ash ve ark., 1995). Şayet manşetli bir kateter kullanılacaksa, manşetler yerleştirilmeden önce steril serum fizyolojik içerisinde ıslatılarak havanın uzaklaştırılması sağlanır ve fibroblastların manşeti sarmalaması kolaylaştırılır. İçteki manşet rectus kasının içerisine, dıştaki manşet ise deri altına tünel şeklinde açılan boşluğun içerisine yerleştirilir. Manşetin artan fibröz doku ile kaplanması ile dışarıya iyice kapalı hale gelen deri altındaki tünel, diyalizatın dışarıya kaçışını azaltacak, bölgenin enfeksiyonunu engelleyecek ve dikiş ihtiyacını da ortadan kaldıracaktır. Böylece kateterin çıkış bölgesinin enfeksiyonu önlenecek ve peritonitis için predispozisyon yaratan bu potansiyel faktörlerin eliminasyonu sağlanacaktır.

Diyaliz işleminin başlangıcında karın içerisinde aşırı basınç oluşmaması için yüksek hacimde diyalizat solüsyonları kullanılmamalıdır (Cowgill, 1995; Carter ve ark., 1989). Karın içerisindeki basıncın aşırı artması dışarıya sıvı kaçışına neden olur ve bu bölgede yara iyileşmesini geciktirir. İlk 24 saat için hesaplanan total sıvı hacminin yarısının diyaliz uygulamasının başlangıcında verilmesi uygundur. Kateterden sıvı değişimi

yapılırken steriliteye dikkat edilmelidir. Bölgeye antibiyotikli pomat uygulaması dokularda potansiyel olarak maserasyon ve fibroblast inhibisyonuna neden olacağından uygun değildir. Manşetlerin fibroblastlarla invazyonu sürecinde, kateter hareketlerinin en aza indirilmesi dışarıya sıvı kaçıışının ve infeksiyonların önlenmesi bakımından çok önemlidir. Kateter yerleştirildikten sonra, kateter transfer setinin hortumu ile birleştirilir. Transfer edilecek diyalizat sıvı paketi önceden ısıtılarak hazırlanmalıdır. Bütün bu uygulamalar süresince asepsiye azami düzeyde dikkat edilmelidir. Bağlantı noktaları bağlantı koruyucularla örtülmeli veya povidon iodinle ıslatılmış süngerlerle silinmelidir. Transfer hortumunun üzerindeki aparatla peritona verilen ve geri alınan diyalizatın akım hızı kontrol altında tutulmalıdır.

### **Periton Diyalizi Solüsyonları**

Ticari olarak, değişik konsantrasyonlarda dekstroz içeren diyaliz solüsyonları bulunmaktadır. Bu diyaliz solüsyonları tamponlanmış, hafif derecede hiperozmolar kristaloid solüsyonlar olup sıvı, potasyum, üre ve fosfatın plazmadan periton boşluğuna çekilmesini sağlarlar. Tam aksine plazmaya diffuze olabilen tampon maddeleri, magnezyum ve kalsiyum gibi organizmanın ihtiyacı olan diğer unsurları da taşırlar (Lane ve Carter, 1997). Periton diyalizinde kullanılan solüsyonların içerikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Periton diyalizinde kullanılan solüsyonların içerikleri.

Volüm (ml)	500- 3000
Dekstroz (%)	1,5- 4,5
Sodyum (meq/L)	131- 141
Potasyum (meq/L)	—
Kalsiyum (meq/L)	3,5- 4,0
Magnezyum (meq/L)	0,5- 1,5
Laktat (mmol/L)	35- 45

İdeal bir diyaliz solüsyonu; İyi bir klirens ve ultrafiltrasyon sağlamalı, nutrisyonel destek sağlamalı, izoozmolar olup fizyolojik pH'da olmalı, bikarbonat tamponlu olmalı ve minimal absorbe olan ozmotik ajan içermelidir (Bakkaloğlu, 2001).

Hipertonik dekstroz içeren diyalizat solüsyonları aşırı derecede hidrate olmuş hastalarda ödemi azaltmak için kullanılır. Bu hipertonik solüsyonlar aynı zamanda bütün hastalarda ultrafiltrasyonu (suyun uzaklaştırılması) artırır. Hipertonik dekstroz, kapillar vazodilatasyona yardımcı olur ve solütlerin plazmadan periton boşluğuna çekilmesini artırır. Solütlerin uzaklaştırılması için yapılan diyalizde, dehidre veya normovolemik hastalarda genel olarak % 1,5 luk dekstroz kullanılır. %2,5 ve % 4,25 dekstroz içeren diyalizatlar orta veya şiddetli düzeyde hidrate olmuş hastalarda kullanılır. % 4,25'lik diyalizat solüsyonları aralıklı olarak kullanıldığında bütün hastalarda diyalizatin etkinliğini artırabilir (Lane ve Carter, 1997). Kateterin yerleştirilmesinden sonraki ilk birkaç gün boyunca

diyalizat solüsyonuna heparin (250-1000 U/L) eklenmesi kateterin pıhtılarla tıkanmasını önler. Bu heparin kan dolaşımına minimal düzeyde geçtiğinden, sirkülasyondaki kanın pıhtılaşma zamanına etkisi çok azdır (Dyzban ve ark., 2000b; Cowgill, 1995; Carter ve ark., 1989). Küçük hayvanlar için tavsiye edilen infüzyon hacmi 30-40 ml/kg vücut ağırlığıdır. Peritonun permeabilitesini artırmak için diyalizat solüsyonu 38°C'ye ayarlanmalıdır.

Laktatlı ringer solüsyonuna dekstroz eklenmesi ile uygun bir diyalizat solüsyonu elde edilebilir. Bu sıvının ozmolalitesinin hastaninkine çok yakın olması için içereceği dekstroz konsantrasyonu en az % 1,5 olmalıdır. 1 litre laktatlı ringer solüsyonuna % 50'lik glikoz solüsyonundan 30 ml alınarak eklenmesi ile % 1,5'luk dekstroz konsantrasyonu sağlanır.

İnsanlarda PD uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıkan beslenme bozukluğu, ultrafiltrasyon yetersizliği, periton sklerozu gibi sorunlar, yeni diyaliz solüsyonlarının araştırılması ihtiyacını doğurmuştur. Yeni geliştirilen PD solüsyonları 3 başlık altında toplanmaktadır (Wolfson ve ark., 2002; Lopez ve ark., 2000; Williams ve ark., 2004):

a. İkodekstrin: Bir karbonhidrat olup, ultrafiltrasyon için gereken yüksek doz glikoz kullanımını önlemek amacı ile geliştirilmiştir. Ultrafiltrasyon sorunu olan hastaların tedavisine önemli katkısı olmaktadır.

b. Amino asit içeren solüsyonlar: Periton diyalizi hastalarının beslenme dengesini düzeltilmesi amacı ile geliştirilmiştir. Malnütrisyon sorunu olan hastaların tedavisine önemli katkısı vardır.

c. Nötral pH'ya sahip solüsyonlar: Düşük pH, periton membranı için zararlı olan formaldehit ve asetaldehit gibi glikoz parçalanma ürünlerinin oluşumuna neden olur. Bu amaçla geliştirilen solüsyonlar bir torbada glikoz, diğer torbada ise bikarbonat, laktat gibi tampon maddeler olmak üzere iki

ayrı poşet şeklindedir. Bu solüsyonların periton sklerozu gelişiminin önlenmesi ya da azaltılmasında yararlı etkileri vardır.

### **Diyaliz Sıvısı Değişim Prosedürü**

Kateterin yerleştirilmesinden sonraki ilk 24-48 saat içerisinde, diyaliz için hesaplanmış olan toplam sıvı hacminin yarısı kullanılmalıdır. Böylece abdominal genişlemenin derecesi, bu durumun solunum fonksiyonlarına olan etkisi ve diyalizat sıvısının dışarı kaçışının varlığı değerlendirilir. İlk 24 saatten sonra, diyaliz solüsyonu 30-40 ml/kg dozunda, 10 dk'lık bir periyot içerisinde periton boşluğuna verilir (Dyzban ve ark., 2000b). Diyaliz solüsyonunun periton boşluğunda 30-40 dk süresince kalması beklenir. Daha sonra verilen diyaliz solüsyonunun %90 - %100'lük bir kısmı geri alınır. Bu uygulama sürekli tekrarlanır ve diyaliz solüsyonunun bileşimi ve peritondaki bekleme zamanı hayvanın ihtiyacı göz önüne alınarak her 12-24 saatte bir düzenlenir.

Bir tane taze diyaliz solüsyonu içeren poşet ile bir tane boş drenaj poşeti Y şeklindeki bir set hortumu ile katetere bağlanır. Diyaliz solüsyonu periton boşluğuna gönderilmeden önce küçük miktarda bir solüsyon drenaj paketinin içine akıtılmalıdır. Böylece tüplerin birleştirmesi sırasında oluşmuş olan herhangi bir kontaminasyon periton boşluğuna değil drenaj kabına gönderilmiş olur. Bu drenajdan sonra taze diyaliz solüsyonu periton boşluğuna verilir. Bu şekildeki önce drenaj sonra infüzyon prensibinin, önce infüzyon sonra drenaj prensibi ile çalışan tek bağlantılı sistem ile karşılaştırıldığında, peritonitis insidansını azalttığı belirlenmiştir (Labato, 1997).

Şiddetli üremilerin tedavisi amacıyla yapılan PD uygulamalarında aşağıda belirtilen protokole uyulmalıdır:

- a. Diyaliz solüsyonu periton boşluğunda 30-40 dk süreyle kalmalıdır.

b. Diyaliz döngüleri BUN ve kreatinin seviyesi azalınca ve hayvan klinik olarak düzelene kadar her 1-2 saatte bir tekrar edilmelidir.

c. Başlangıçtaki bu yoğun diyalize 24-48 saat süresince devam edilmelidir. Ancak BUN ve kreatinin düzeyinin normal seviyeye indirilmesine çalışılmamalıdır. BUN'un 60-100 mg/dl, kreatininin ise 4.0-6.0 mg/dl olması yeterlidir.

d. Daha sonra kronik diyaliz döngüsüne geçilir.

Kronik diyaliz protokolü aşağıdaki şekildedir:

a. Diyaliz solüsyonu periton boşluğu içerisinde 3-6 saat süresince kalmalıdır.

b. Günlük olarak 3-4 değişiklik yapılmalıdır.

c. İnfüzyonun hızlı yapılması herhangi bir probleme yol açmaz. Eğer infüzyon sırasında hayvanda birtakım rahatsızlıklar ortaya çıkarsa solüsyonun sıcaklığı kontrol edilmeli ve infüzyon hızı azaltılmalıdır.

Diyaliz sıvısı değişimlerinin aralıkları ve sıvının periton boşluğunda bekleme süresi, hayvanın bireysel ihtiyaçlarına göre ayarlanır. Böbrek yetersizliği olan bir hayvana PD uygulanmasının amacı kandan yeterli miktarda ürenin uzaklaştırılarak, BUN'un 70 mg/dl seviyelerinde tutulmasıdır (Dyzban ve ark., 2000a). Peritoneal membrandan transfer olan solütün miktarı, solütlerin konsantrasyonlarına bağlı olarak değişiklik gösterir. Şayet kreatinin gibi büyük moleküllerin kandan hızlı bir şekilde uzaklaştırılması gerekiyorsa, her bir değişimde diyaliz sıvısının periton boşluğunda kalış süresi uzatılır.

Diyaliz, renal fonksiyonlar normale dönene ya da hastanın diyalizsiz olarak yaşamına devam etmesini sağlayana kadar sürdürülmelidir. Bu durumun değerlendirilmesinde, hastada idrar çıkışının olması, hastanın

serum değerlerinin ve klinik bulguların normale donmesi gibi kriterler goz onunde bulundurulur. Diyaliz dongulerinin sayısı dereceli olarak azaltılır ve dinlenme aralarının verilmesi onerilir. Bu aralıklı PD uygulaması, 3-4 gunluk bir periyotta hastanın klinik durumunun surekli kontrol edilip değerlendirilmesiyle birlikte yapılmalıdır. şayet uygun şekilde surekli periton diyalizi yapılan bir hayvanda biyokimyasal parametrelere veya diyalizden birkaç gun sonraki uremik bulgulara gore hayvanda duzelme olmazsa kronik hemodiyaliz, renal transplantasyon veya otenazi duşunulmelidir. Bobrek transplantasyonu, sadece vucudunun herhangi bir yerinde enfeksiyon bulgusu olmayan hayvanlarda uygulanmalıdır.

### **Diyaliz solusyonunun periton boşluğuna verilmesi**

Peritonitis riskini en aza indirmek icin diyaliz solusyonunun periton boşluğuna verilmesi suresince asepsiye uyulması gereklidir. Peritonitisin en sık karşılaşılan sebebi sıvı poşetlerinin uc kısımlarının kontaminasyonu olduğundan, diyaliz sıvısı poşetleri veya hortumları değiştirilirken eller iyice yıkanmalı, steril eldivenler giyilmeli ve cerrahi maske takılmalıdır (Dyzban ve ark., 2000a). Transfer setindeki her bağlantı noktası povidin-iodin ile silinmeli veya povidin-iodin ile ıslatılmış steril gazlı bezle kaplı ortulerle kapatılmalıdır. Mikroorganizmaların bulaşma riskini azaltmak icin enjeksiyonlardan once butun enjeksiyon girişleri povidin-iodin ile silinmeli ve heparin veya potasyum klorit gibi ilaclar kullanılırken kucuk dozlar iceren şişelerle fazla sayıda enjeksiyon yapılması yerine multiple doz iceren şişelerin kullanılması tercih edilmelidir.

Diyaliz, duz hortumlu bir transfer seti ile yapılabilir. Fakat dış ortama daha kapalı bir sistemin kullanılması enfeksiyon oranını duşurur. Kapalı Y-set sistemi muhtemel bakteriyel kontaminasyonu onleyerek diyaliz sıvısı değişimini sağlar.

Enjeksiyonlardan önce 2 dakika süresince enjeksiyon girişleri povidin iodin ile ovulur ya da enjeksiyon bölgesinde povidin iodin 5 dakika süreyle bekletilmelidir. Diyalizat ekleme preparatları tek doz halinde olmalı ve küçük dozlar halinde fazla şişe kullanılmalıdır. Diyaliz solüsyonunun dışarı kaçışını önlemek için, solüsyon miktarının ayarlanması gereklidir. Derideki kateterin çıkış bölgesi kuru ve steril bandajlarla tutturularak kateter hareketleri en aza indirilmelidir. Kateterin çıkış bölgesi günlük olarak povidin iodin ile yıkanmalıdır. Diyaliz solüsyonu her bir sıvı değişiminden sonra bulanıklık yönünden muayene edilmelidir. Hastaya, ağızdan veya parenteral yolla yeterli düzeyde beslenme desteği sağlanmalıdır.

### **Diyaliz hastalarının takibi**

Her bir değişim periyodunda periton boşluğuna verilen ve geri alınan diyalizat solüsyonunun kayıtları dikkatli şekilde tutulmalıdır. Diyalizin ilk birkaç sıvı değişim periyodunda periton boşluğuna verilenden daha az sıvı dışarıya alınabilir. Diyalizin ilerleyen dönemlerinde hasta yeteri kadar hidrate olmuşsa, periton boşluğundan dışarı alınan sıvı miktarı verilen sıvı miktarına yakın veya daha fazla olabilir. Vücut ağırlığı ve hidrasyon durumu sık olarak izlenmelidir. Vücut ağırlığı belirlenirken abdominal boşlukta diyaliz solüsyonunun olup olmadığı dikkate alınmalıdır. V. jugularise yerleştirilen bir kateter ile santral venöz basıncın ölçülmesi aşırı hidrasyonun belirlenmesi için duyarlı bir metot olup ölçümler her 4 saatte bir yapılmalıdır. Hematokrit ve total protein ölçümleri en az günde iki kez yapılmalıdır. Serum elektrolitleri ile BUN, kreatinin, albumin ve asit-baz durumu gibi diğer kan biyokimya değerleri başlangıçta her 8-12 saatte, daha sonra ise günlük olarak değerlendirilmelidir (Gokal and Mallick, 1999; Bhatt ve ark., 2011).

ARF olgularında PD'nin amacı böbrek fonksiyonel hale gelene kadar azotemiye azaltmak, üreminin klinik bulgularını ortadan kaldırmak,

sıvı-elektrolit dengesini ve asit-baz bozukluklarını düzeltmektir. Anürik veya oligürik durum poliürik duruma dönüştürüldüğü ve azoteminin kontrol altına alındığı ya da tamamen düzeltildiği durumlarda PD sonlandırılabilir.

Periton diyalizi uygulanan hastalarda Na, K, Mg, glikoz ve asit-baz değerlerinde değişiklikler gibi bir takım metabolik bozukluklar gelişebilir. Bu durumlar izlenerek diyaliz solüsyonunun kompozisyonunun ayarlanması gerekli olabilir.

- Hayvanın vücut ağırlığı ve hidrasyon durumu sık sık izlenir,
- Santral venöz basınç her 4-6 saatte bir kontrol edilir
- Sistemik arteriyel kan basıncı her 6-8 saatte bir kontrol edilir.
- İdrar çıkışı her 4 saatte bir kayıt altına alınır,
- Her 2 saatte bir hayvanın kalp ve solunum frekansı kontrol edilir.
- Diyaliz solüsyonunun infüzyonu sırasında herhangi bir solunum güçlüğü olup olmadığı kontrol edilir.
- Kateterin çıkış bölgesinin gerekli bakımı yapılır ve çıkış bölgesi olası bir enfeksiyon yönünden günlük olarak değerlendirilir.
- Günde 1-2 defa BUN, kreatinin, elektrolit, albumin ve venöz kan gazı analizleri değerlendirilir.
- Serum Mg'ü her 3 günde bir değerlendirilir.
- Yapılan her değişiklik sırasında periton boşluğuna verilen ve geri alınan diyaliz solüsyonu tartılır ve ölçülen miktarlar kaydedilir (Dzyban, 2000a).

### **PD'nin Komplikasyonları**

PD uygulamalarında komplikasyon gelişimi sık karşılaşılan bir durumdur. Bununla birlikte erken dönemde tanınan komplikasyonlar tedavi edilebilir. PD'nin en yaygın komplikasyonları; kateter tıkanmaları, diyalizat solüsyonunun dışarı akması, hipoalbuminemi, peritonitis, plöral efüzyon,

artan karın içi basıncı nedeniyle gelişen dispnö, hidrasyon durumunun değişmesi ve elektrolit dengesizlikleridir (Dorwel ve Boysen, 2009; Dörfelt, 2009).

Fibrin veya omentum ile kateterin tıkanması sonucu diyaliz sıvısının peritonda birikimi sık görülen bir komplikasyondur (Ash, 1999). Bir çalışmada bu komplikasyonun köpeklerde %30 oranında şekillendiği belirlenmiştir. Kateterin uygun bir şekilde yerleştirilmesi ve uygulamada gerekli özenin gösterilmesi ile bu komplikasyon önemli oranda azaltılabilir. Yerleştirilmesinden sonra birkaç gün süreyle kateterin serum fizyolojik ile yıkanmasının kateterin omentum ile tıkanma insidansını azalttığı bildirilmiştir (Dyzban, 2000a). Kateterin bir pıhtı ile tıkanması durumunda bir enjektörle kateterin içerisine basınçlı bir şekilde serum fizyolojik püskürtülerek veya kateterin içerisine verilen 15.000 U ürokinazın 3 saat boyunca burada kalması sağlanarak kateter açılmaya çalışılır. Diyaliz solüsyonunun periton boşluğuna verilmesi sırasında karın ağrısı oluşuyorsa veya peritondan geri alınan solüsyonun miktarında azalma varsa kateterin omentumla sarılmış olduğundan şüphelenilir. Eğer omentum tutulumu şekillenmiş ise kateterin pozisyonu değiştirilerek veya yeniden kateter yerleştirilerek problem düzeltilir (Labato, 2000).

PD önemli düzeyde protein kayıplarına neden olur. Peritonitis şekillenmiş durumlarda protein kayıpları % 50-100'e kadar yükselebilir. Bir çalışmada, PD uygulanan köpek ve kedilerde hipoalbuminin en sık görülen komplikasyon olduğu ve % 41 oranında şekillendiği bildirilmiştir (Crisp ve ark., 1989). Hipoalbuminemi düşük protein içeren diyetle beslenme, gastrointestinal veya renal protein kayıpları, periton boşluğundan drene edilen diyaliz sıvısı ile doğrudan albumin kaybı, üremik katabolizma ve eşzamanlı seyreden diğer hastalıklar nedeniyle şekillenebilir. Diyetle yeterli protein alınıyorsa hayvanda genellikle serum protein düzeyleri

normal sınırlarda seyreder. Bununla birlikte üremik hastalarda sık olarak görülen anoreksi ve kusma nedeniyle hayvanın beslenmesi aksar, yeterli protein alınamadığı için hipoproteinemi ortaya çıkabilir. Pozitif nitrojen dengesini sürdürmek için sık olarak destekleyici uygulamalar yapılmalıdır. Bu amaçla hayvanlar mide sondası ile beslenebilir, kısmi veya total parenteral besleme yapılabilir. Ayrıca %1,1'lik amino asit solüsyonlarıyla PD yapılarak protein desteği sağlanabilir (Dyzban, 2000a). Gastrotomi ve jejunostomi tüplerinin yerleştirilmesi enfeksiyon riskini artıracığından ve abdominal duvardan dışarıya diyaliz sıvısının kaçışına neden olacağından PD uygulanan hastalarda kontraendikedir.

PD uygulanan hayvanlarda gelişen peritonitis oranı % 22 olarak belirlenmiş olup bu oran insanlarda bildirilenden daha yüksektir (Crisp ve ark., 1989). Peritonitisin en yaygın sebebi periton sıvısı paketlerinin çıkışlarının veya boruların uygulamayı yapanlar tarafından kontamine edilmesidir. Bununla birlikte intestinal, hematojen, kateterin çıkış bölgesi ile ilgili enfeksiyonlar da şekillenebilir. Kateterin çıktığı bölgedeki enfeksiyonları en aza indirmek için kateterin etrafından sıvı kaçışı olup olmadığı kontrol edilmelidir. Aşağıdaki 3 kriterden 2 tanesinin belirlendiği durumlarda peritonitis tanısı konulabilir (Labato, 2000):

1. Periton boşluğundan geri alınan diyaliz sıvısının bulanık olması,
2. Dışarı alınan diyaliz sıvısının her bir mikrolitresinde 100'den daha fazla inflamatuvar hücre olması veya pozitif kültür sonuçları alınması,
3. Peritonitisin klinik bulgularının görülmesi.

Peritonitislerde en sık tespit edilen etken stafilokoklar olduğundan, başlangıçta sistemik ve intraperitoneal olarak sefalosporin uygulanması tavsiye edilir.

Akut plöyral efüzyon ve solunum güçlüğü insan ve hayvanlarda PD'in sık karşılaşılmayan komplikasyonlarından ve genellikle tedavinin başlangıç dönemlerinde ortaya çıkar. PD'nin en önemli komplikasyonunun hastalarda şekillenen aşırı hidrasyon olduğu bildirilmiştir. Hastanın hidrasyon durumu, santral venöz basıncı, idrar çıkışı ve kilosunun dikkatli ve sık izlenmesi aşırı hidrasyon insidansını azaltabilir. Aşırı hidrasyondan şüpheleniliyorsa, diyalizat ultrafiltrasyonu desteklemek için daha hiperozmotik bir solüsyonla değiştirilmelidir. Şayet PD uygulanan hastalarda kilo artışı şekillenirse, santral venöz basınçta artış olursa veya periton boşluğuna verilen diyaliz sıvısının en az %90'ı geri alınamıyorsa, diyaliz solüsyonları değiştirilerek %2,5-% 4,25 gibi daha yüksek oranda dekstroz içeren solüsyonlarla ultrafiltrasyona geçilmelidir (Dörfelt, 2009; Rachel ve Labato, 2011).

Farklı çalışmalarda hayvanların %20 ila %50'sinde diyalizatın deri altından sekestrasyonu gözlemlenmiştir. Diyaliz kateterlerinin yerleştirildikten hemen sonra kullanılması diyalizat sızıntısının fazla olmasına katkıda bulunabilir (Beckel ve ark., 2005; Nam ve ark., 2009).

PD'ne bağlı olarak çok sık karşılaşılmayan komplikasyonlardan birisi de sinirsel bozukluklar olup, demans, bayılmalar ve ölümle karakterizedir (Labato, 2000). Sinirsel bozukluklar özellikle ileri derecedeki asidozisli, hipernatremili veya hiperglisemili hastalarda diyalizin başlangıcında ortaya çıkabilir. Genellikle diyalizin ilk döngüleri sırasında oluşan kan ozmolalitesindeki hızlı düşüslere ikincil olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Solütlerin hızlı uzaklaştırılması beyne su akışına ve nörolojik işlev bozukluğuna neden olur (Pendse ve ark., 2007). Üre ve diğer ozmotik ürünlerin hızlı bir şekilde uzaklaştırılmasının beyin hücreleri içerisine su geçişine ve dolayısıyla nörolojik disfonksiyonların şekillenmesine yol açtığına inanılmaktadır (Crisp ve ark., 1989; Dyzban,

2000a). Bu durumun ortaya çıkması halinde, diyaliz sıvısı değişim sayısı ve diyaliz solüsyonunun peritonda kalış zamanı uzatılarak üre ve küçük solütlerin daha yavaş uzaklaştırılması sağlanmalıdır. Özellikle diyalizin ilk birkaç gününde ozmolalite yakından izlenmeli ve değişikliklerin çok hızlı gerçekleşmediğinden emin olunmalıdır.

## SONUÇ

ARF'li veya diyalizle uzaklaştırılabilecek olan toksinlerle toksikasyon şekillenmiş olan kedi ve köpeklerde diğer tedavilerden sonuç alınamadığı durumlarda PD çok uygun bir tedavi seçeneğidir. Hayvanlarda PD uygulamalarında intraperitoneal kateterin yerleştirilmesine azami düzeyde dikkat edilmesi, kateter bakımının yapılması, uygun sıvıların seçilerek kullanılması ve oluşabilecek komplikasyonların dikkatli bir şekilde izlenmesi gereklidir. İnsan hekimliğinde çok etkili bir tedavi seçeneği olan PD, veteriner hekimler tarafından PD'nin endike olduğu hayvanlarda bir tedavi şekli olarak düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

- Adin C.A. ve Cowgill L.D. (2000). Treatment and outcome of dogs with leptospirosis: 36 cases (1990-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(3), 371-375.
- Ash S.R. ve Janles E.M. (1993). T-fluted peritoneal dialysis catheter. *Advances in Peritoneal Dialysis*, 9, 223-226.
- Ash S.R., Carr D.J., Diaz-Buxo J.A. (1995). Peritoneal access devices: Hydraulic function and biocompatibility. Editor: Nissenson A *Clinical Dialysis, Appleton and Lange*, (pp. 212-236). Stanford, Connecticut.
- Ash S.R. (1999). Acute peritoneal dialysis in the treatment of ARE. ASN 32 nd annual meeting, Miami, Florida, 452-475.
- Bakkaloğlu S.A. (2001). Yeni Periton Diyaliz Solüsyonları Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 10(3), 134-139.
- Beckel N.F., O'Toole T.E., Rozanski E.A., ve Labato M.A.. (2005). Peritoneal dialysis in the management of acute renal failure in 5 dogs with

- leptospirosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15(3), 201–205.
- Bhatt R.H., Suthar D.N., ve Ukani J.R. (2011). Peritoneal dialysis in acute renal failure in canines: A review. *Veterinary World*, 4(11), 517-521.
- Carter L, Wingfield W, ve Allen T (1989). Clinical experience with peritoneal dialysis in small animals. *Comp Cont Edu*, 11, 1335-1343.
- Cooper R..L, ve Labato M.A. (2011). Peritoneal dialysis in veterinary medicine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(1), 91-113.
- Crisp M.S., Chew D.J, DiBartola S.P., ve Birchard S.J. (1989). Peritoneal dialysis in dogs and cats: 27 cases (1976-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195 (9), 1262-1266.
- Cowgill L.D. (1995). Application of peritoneal dialysis and hemodialysis in the management of renal failure. Editors: Osborne C.A., Finco D.R. *Canine and Feline Nephrology and Urology* (pp. 573-596). Lee and Fiberger, Baltimore.
- Dorfelt R. (2007). Peritoneal dialysis in a dog. *Kleinterpraxis*, 52(3), 151–161.
- Dorval P., ve Boysen S.R. (2009). Management of acute renal failure in cats using peritoneal dialysis: a retrospective study of six cases (2003-2007). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(2), 107-115.
- Dörfelt R. (2009). Peritoneal dialysis in small animal practice-indications, procedure, complications. *Tierärztl Praxis*, 37, 85–90.
- Dzyban L.A., Labato M.A., Ross L.A., ve Murtaugh R.J. (2000a). Peritoneal dialysis: a tool in veterinary critical care. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 10, 91-102.
- Dzyban L.A., Labato M.A., ve Ross L.A. (2000b). Peritoneal dialysis. Editor. Bobagura J.D. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII*, (pp. 859-860). Saunders, Philadelphia,
- Fox L.E., Grauer G.F., Dubielzig R.R., ve Bjorling D.E. (1987). Reversal of ethylene glycol-induced nephrotoxicosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 191, 1433-1435.
- Garcia-Lacaze M., Kirby R., ve Rudloff E. (2002). Peritoneal dialysis: not just for renal failure. *Compendium: Continuing Education For Veterinarians*, 24, 758-772.
- Gokal, R., ve Mallick, N.P. (1999). Peritoneal dialysis. *Lancet*, 353, 823–828.

- Henrich W.L., ve Paganini E.P. (1992). Dialytic support in ICU nephrology. *ASN Short Courses in the Clinical Practice of Nephrology*. Baltimore, Maryland, 43.
- Jackson R.F. (1964). The use of peritoneal dialysis in the treatment of uremia in dogs. *Veterinary Record*, 76, 1481.
- Kirk R.W. (1957). Peritoneal lavage in uremia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 131, 101.
- Labato M.A. (1997). Peritoneal dialysis.: Renal and Urinary Tract Diseases: Diagnosis and Management. Santa Fe, Santa Fe Enrichment Seminars.
- Labato M.A. (2000). Peritoneal dialysis in emergency and critical care medicine. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 15(3), 126-135.
- Lane I.F., Carter L.J, ve Lappin M.R. (1992). Peritoneal dialysis: An update on methods and usefulness. Editor. Bonagura J.D. *Kirk's Current Veterinary Therapy XI*. (pp. 865-870). Saunders, Philadelphia,
- Lane I.F., Carter L.J. (1997). Peritoneal dialysis and hemodialysis. Editor. Wingfield W. *Veterinary Emergency Medicine Secrets*, (pp. 350-356). Hanley and Belfus, Philadelphia.
- Lopez E.G., Lindholm B., ve Tranaeus A. (2000). Biocompatibility of new peritoneal dialysis solutions: clinical experience. *Peritoneal Dialysis International*, 20(5), 48-56.
- Nam S.J., Choi R., Oh W.S., ve Hyun C. (2009). Peritoneal dialysis in dogs: 20 cases (2006-2008). *Journal of Veterinary Clinics*, 26(1), 23–28.
- Parker H.R. (1984). Peritoneal dialysis and hemofiltration. Editor. Bovee K. *Canine Nephrology*, (pp. 723-744). Harwal, New York.
- Pendse S., Singh A., ve Zawada E. (2007). Initiation of dialysis. Editors. Daugirdas J.T., Blake P.G., ve Ing T.S. *Handbook of dialysis*. 4th edition. (pp. 14-21). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;
- Peppelenbosch A., van Kuijk W.H.M., Bouvy N.D., Frank van der Sande M., ve Tordoir J.H.M. (2008). Peritoneal dialysis catheter placement technique and complications. *NDT Plus*, 1(4), 23-28.
- Rachel L.C., ve Labato M.A. (2011). Peritoneal Dialysis in Veterinary Medicine. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 41, 91–113.
- Ross E.A., ve Mars D.R. (1993). Peritoneal dialysis. Editor. Tisher C.C. *Nephrology*, 2nd edition, (pp. 243-255). Williams and Wilkins, Baltimore.
- Stone H.H., ve Fabian T.C. (1980). Peritoneal dialysis in the treatment of acute alcoholic pancreatitis. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 150, 878-882.

- Stone R.W. (1985). A protocol for peritoneal dialysis. *Journal of Veterinary Critical Care* 8, 2-6.
- Thornhill J.A. (1997). Peritoneal dialysis. Applications in acute and chronic end-stage kidney disease in the dog and cat. *Proceedings of the 15th ACVIM Forum*, Lake Buena Vista, Florida, 31.
- Troelsen S., Rybro L., ve Knuden F. (1986). Profound accidental hypothermia treated with peritoneal dialysis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2, 221-224.
- Wolfson M., Piraino B., Hamburger R.J., ve Morton R. (2002). Randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 40, 1055-1065.
- Williams J.D., Topley N., Craig K.J., Mackenzie R.K., Pischetsrieder M., Lage C., ve Passlick-Deetjen J. (2004). The Euro-Balance trial: the effect of new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on peritoneal membrane. *Kidney International*, 66, 408-418.
- Wojcik K., Berube D., ve Barr J. (2008). Clinical technique: peritoneal dialysis and percutaneous peritoneal dialysis catheter placement in small mammals. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 17(3), 181-188.



# **Afet Durumlarında Sağlık Çalışanlarının Ruh Sağlığı: Öncesi, Anı ve Sonrası Süreçlerde Karşılaşılan Sorunlar ve Çözüm Önerileri**

**Eren DEMİR<sup>1</sup>  
İbrahim DUMAN<sup>2</sup>**

- 1- Dr. Öğrencisi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Bölümü.  
demir.eren.33@gmail.com ORCID No: 0000-0002-5452-5748
- 2- Öğr.Gör., Mersin Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yaşlı Bakımı Programı.  
ORCID No: 0000-0002-3961-5702 [ibrahimduman@mersin.edu.tr](mailto:ibrahimduman@mersin.edu.tr)

## ÖZET

Bu kitap bölümü, afetlerin sağlık çalışanlarının ruh sağlığına olan etkilerini derinlemesine incelemektedir. Afetler, insanların yaşam alanlarını ciddi şekilde etkileyen ve ani gelişen olaylar olarak tanımlanmaktadır. Hem doğal afetler (deprem, sel, fırtına) hem de insan kaynaklı afetler (savaş, yangın, terör saldırıları) toplumda geniş çaplı yıkımlara yol açabilmektedir. Afetlerden etkilenen gruplardan biri de sağlık çalışanlarıdır ve bu durum onların ruh sağlığı üzerinde ciddi bir stres kaynağı olabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, sağlık çalışanlarının afet öncesi, anı ve sonrasında karşılaştıkları ruhsal sorunları ve bu sorunlara yönelik çözüm önerilerini incelemektir. Bu bağlamda, afet öncesi dönemde risklerin ve kaynakların belirlenmesi, eğitim faaliyetlerinin önemi ve sağlık çalışanlarının afet süreci hakkında bilgilendirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır. Afet anı döneminde ise hızlı ve etkili müdahale, sağlık çalışanlarının psikolojik dayanıklılığının artırılması ve stres yönetimi üzerinde durulmaktadır. Afet sonrası dönemde ise sağlık çalışanlarının psikolojik destek almasının ve duygusal paylaşımların önemine dikkat çekilmektedir.

Temel sonuçlar, afetlerin sağlık çalışanları üzerinde travma sonrası stres bozukluğu, ikincil travma, depresyon, anksiyete ve tükenmişlik gibi ciddi ruhsal sorunlara yol açabileceğini göstermektedir. Bu ruhsal etkiler, sağlık çalışanlarının kişisel yaşamlarını ve afet bölgelerinde verdikleri sağlık hizmetlerinin kalitesini olumsuz etkileyebilir. Çalışmanın önemli sonuçlarından biri, sağlık çalışanlarının afet sırasında ve sonrasında karşılaştıkları bu zorluklarla başa çıkabilmeleri için afet yönetimi, stres yönetimi ve psikososyal destek konularında eğitim almalarının ve desteklenmelerinin hayati önem taşıdığıdır. Ayrıca, afet sonrası dönemde sağlık çalışanlarının psikososyal ihtiyaçlarının karşılanması, duygusal destek sağlanması ve düzenli ruh sağlığı taramalarının yapılması da vurgulanmaktadır.

*Anahtar Kelimeler; Afet, Afet Yönetimi, Ruh Sağlığı, Sağlık Çalışanları, Travma*

---

## GİRİŞ

Afetler, dünyanın var oluşundan bu yana toplumların yaşam alanlarını etkileyen olağanüstü olaylar olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzün tüm teknolojik ilerlemelerine rağmen, aniden meydana gelebilen afetler, normal hayat akışımızı kesintiye uğratarak mağduriyetlere yol açmaktadır (Baack ve Alfred, 45:3). Bu tür olaylar, genellikle can ve mal kayıplarına yol açabildiği gibi, sosyal yaşamın değişmesine ve psikolojik sorunların ortaya çıkmasına da sebep olur. Bu nedenle, afet bölgelerinde hızlı ve etkili müdahaleler yapılması büyük önem taşır (Shaw ve Islam,

3:21). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) afetleri, “Bireylerin hayatını ve mülkünü kaybetmesine yol açan, toplumu fiziksel, ekonomik ve ruhsal açıdan etkileyen ve yerel kaynaklarla baş edilemeyen her türlü teknolojik, doğal veya insan kaynaklı olaylar” şeklinde tanımlanmaktadır. Afetler genel olarak iki kategoriye ayrılır: Doğal afetler ve beşeri afetler. Heyelan, sel, deprem, tsunami ve fırtına gibi olaylar doğal afetler olarak kabul edilirken; savaş, yangın, maden kazaları, terör saldırıları, patlamalar ve göç gibi insan kaynaklı olaylar ise beşeri afetler olarak adlandırılmaktadır (Chen, 2011:25). Birçok doğal afet, çok kısa bir süre içinde meydana gelir. Gelişen teknoloji sayesinde, sel ve su baskını gibi afetlerin hangi bölgelerde ve ne zaman olabileceği önceden tahmin edilebilmektedir. Ancak, doğal afetlerin etkilerini en aza indirip toplumu normal yaşantısına hızla döndürebilmek için anayasamız bu olayları olağanüstü durumlar olarak tanımlar. Bu tür durumlarda, devletin tüm olanakları kullanarak afetten etkilenenlere kapsamlı yardım ve destek sağlanması amaçlanmıştır (Akpınar ve Ceran, 28:40).

Afetlerin ardından, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan etkilenmiş çok sayıda insan bulunmaktadır. Bu kişilere sunulması gereken sağlık hizmetleri, yerel imkanların niceliksel veya niteliksel yetersizliklerinden dolayı karşılanamadığında, organ veya uzuv kayıpları ve ölüm gibi ciddi olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir (Altıntaş,193-197). Yaşanan bu kayıplar, aile yaşamlarını olumsuz yönde etkileyerek, ekonomik ve sosyal hayatın aksamasına neden olabilmektedir (Powers, 2010).

Afetin yaratmış olduğu travmadan mağdurlar kadar afet bölgesinde görev yapan veya afet sonrasında mağdurlarla ilgilenen profesyoneller de etkilenebilir. Hastalıkları Kontrol ve Korunma Merkezi tarafından 2005 yılında geliştirilen afet etki piramidinde, sağlık çalışanları afetten etkilenen gruplar arasında yer almaktadır (Centers for Disease Control, 2010).

Afet çalışanları arasında en sık görülen belirtiler arasında travma sonrası oluşan stres, ikincil travma ve dolaylı olarak gelişen travmatizasyon semptomları yer almaktadır. Bu semptomlara ek olarak, depresyon, anksiyete bozukluğu, alkol ve madde bağımlılığı gibi farklı psikolojik sorunlar da görülebilmektedir. Travmatik olaylarla ilgilenen çalışanların yaşadığı bu semptomlar genellikle ikincil travma olarak tanımlanır. Eğer afet sırasında hızlı bir müdahale yapılmazsa, bu etkiler hem bireylerin hem de sağlık çalışanlarının yaşamlarında uzun süre olumsuz izler bırakabilir (Wynd, 2006), (Goodhue ve Burke, 2012:26), (Adam ve Mohamed, 2011:40), (Lazarus, 2012:8).

Dünya genelinde ve Türkiye’de afet sonrası görevli personel ve tüm sağlık departmanları için afetlere hazırlıklı olmanın artık bir seçenek değil, kritik bir zorunluluk olduğu kabul edilmektedir. Bu hazırlık, hem toplumun hem de sağlık çalışanlarının fiziksel ve psiko-sosyal risklerden korunmasında büyük önem taşımaktadır. Bu sebeple, günümüzde pek çok ülkede sağlık çalışanlarının, olası afetlere karşı hazırlıklı olmaları ve afet

durumlarında gerekli bilgi ve yetkinliklere sahip olmaları beklenmektedir (Kulig ve Edge, 2014:17). Bu çerçevede, sağlık çalışanlarının uzmanlık alanları farketmeksizin, afet yönetimi konusunda bilgi sahibi olmaları ve afetin her aşamasında aktif rol almaları gerekmektedir. Afet öncesi, sırasında ve sonrasında üstlendikleri görevler esnasında, sağlık çalışanlarının kendi hassasiyetleri ve korkularıyla başa çıkabilmeleri için eğitim almaları ve desteklenmeleri de büyük önem taşır. Olağanüstü durumlarda stres ve üzüntü normal tepkiler olarak kabul edilir; ancak, travmatik olaylar sırasında veya sonrasında sağlık personelinde afet bölgesinde müdahale yeteneklerini olumsuz etkileyebilecek yoğun duygusal tepkiler gelişebilir (Paganini,2003:18), (Rosenbaum, 2010:125).

## **AFETLERİN SAĞLIK ÇALIŞANLARININ RUH SAĞLIĞINA ETKİLERİ**

Ruh sağlığı afetin; hazırlık, yanıt ve iyileşme dâhil her aşamasında olması gereken en önemli konudur (Benedek, 2007:28). Sağlık çalışanlarının ruh sağlığı durumlarının tanımlanmasındaki zorluklar, tanı koyabilmenin güçlüğü, afetin oluşturduğu baskı, teşhisin gerektiği kadar önem verilmemesine veya yapılamamasına sebep olabilmektedir. Dolayısıyla, sağlık çalışanlarının çalışma özverisini önemli ölçüde etkilemektedir (DeWolfe, 2000:90).

Afet öncesinde de sağlık çalışanlarında ruhsal bozukluklar bulunabilir. Bu tür sorunlar, afet sırasında yeniden ortaya çıkabileceği gibi, yeni psikolojik problemler de gelişebilir. Genel olarak, sağlık çalışanları afet sırasında üstlendikleri çeşitli görevler ve bu görevlerle ilişkili olarak yaşadıkları yoğun stres nedeniyle daha fazla ruh sağlığı sorunları yaşayabilmektedir. Bu durumda sağlık personelinin ruh sağlığı taramalarının önemi ortaya çıkmakta ve ruh sağlıklarına ilişkin gerekli bilgilerin sağlanması durumunda ise sağlık çalışanları için erken teşhis ve tedavi fırsatı sağlayacağı belirtilmektedir (Hughes ve Grigg, 2007:54). Bu nedenle afetlerde görev alan veya alacak olan sağlık çalışanları için genel fiziki muayene ve psikolojik taramalar, planlama doğrultusunda afet öncesi, afet anı ve sonrasında düzenli aralıklarla sık sık yapılması gerekmektedir. Bu durumda afetlerin sağlık çalışanları üzerindeki etkileri özetle aşağıdaki durumları içerebilmektedir (Center for Mental Health Services, 2004);

- Sağlık çalışanları da afetten etkilenen insanlar gibi bir yakının kaybı, evlerinin yıkılması veya hasar görmesi, ekonomik düşünce gibi nedenlerle bireysel anlamda etkilenebilir, bu durum çalışanları dikkat bozukluğuna sürükleyebilir ve afete yanıtı etkileyebilir.
- Afetlerde kendi ailesinden birinin veya yakın çevresinden kişilerin etkilenmesi sağlık çalışanlarının ruh sağlığını ve duygu durumlarını olumsuz etkileyebilir. Bu tarz bir durumda sağlık çalışanları karamsarlığı, tükenmelerini ve yalnızlık hissini tetikleyebilir.

- Afet durumlarında hızlı bir şekilde sağlık sisteminde baskı oluşmakta; çok yoğun bir şekilde, bir anda durumu kritik acil durumda olan birden çok hasta bakımı sağlık çalışanlarında stres, yorgunluk ve kaygı oluşturabilir. Bu duruma bağlı olarak psikolojik sorunlarla karşılaşılabilir.
- Sağlık çalışanlarında belirli bir zaman sonra aşırı çalışma saatline bağlı yorgunluk ve strese bağlı olarak işgücünde kayıp gözlenebilir.
- Afet durumlarında sağlık çalışanlarının güvenliği toplumun endişe, korku ve kaygılarından dolayı onların şiddete uğrama risklerini artırabilir.
- Sağlık çalışanlarının bir anda toplu bir ölümle karşılaşması toplu defin işlemlerini görmesi ya da yaralılarına ihtiyaçlarını giderme noktasında yetersiz kaldığını görmek iş stresini artırabilir.

Tüm bu hususlar sağlık çalışanlarının üzerinde uzun süre atlatamayacağı psiko-sosyal etkilere sebep olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Sağlık Bakanlığı Ulusal Acil Sağlık Planında; bu etkilerin sağlık personelinde duygusal bir yük bindireceğinden stres, kendilerinin ve yakın çevresinin sağlığı üzerine artmış ilgi, bundan sonra ne olacağı düşüncesi, durumun belirsizliği, kendini toplumdan soyutlama ve topluma yabancılaşma gibi kişisel durumların ön planda olabileceğini belirtmişlerdir. Planda ayrıca; bu durumun etkisini ve şiddetini belirleyecek üç faktör üzerinde durulmuştur. Bu faktörler; travmanın seviyesi, çevresel faktörler ve bireysel faktörlerdir (Choudhury, 2006:18), (Olchin ve Krutz, 2012:19). Bu üç faktör birlikte değerlendirildiğinde, sağlık çalışanlarının farklı seviyelerde afetlerden etkilenebileceği görülmektedir. Travmanın seviyesine ve çevresel faktörlere, afet döneminde müdahale etmek zor olduğundan bireysel faktörleri ele alarak ve özellikle stres azaltma eğitim ve uygulamalarına hedeflenmek sağlık çalışanlarının psiko-sosyolojik durumlarını olumlu yönde etkileyecek bir yaklaşım olacaktır.

### ***Afet Öncesi Dönem***

Afet öncesi dönem, olayın sonuçlarına zamanında ve etkili şekilde değerlendirilerek can ve mal kayıplarını minimum düzeye indirmeyi amaçlayan faaliyetleri kapsar. Bu dönemde; teknolojik altyapının güçlendirilmesi, toplumun bilinçlendirilmesi, altyapı sistemlerinin geliştirilmesi ve afetler konusundaki toplumsal bilginin incelenmesi başlıca odak noktalarıdır. Afetlerin insanlar üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek, etkili bir organizasyonla ve uygun yöntemlerle durumu kontrol altına almak, afetler gerçekleşmeden önce planlanması gereken çalışmaların temel hedeflerindendir (Scannell, 2005:49), (Redmond,2005:330), (Sanders ve Frisch, 2005:3). Bu süreç, sağlık hizmetleri açısından üç temel başlıkta incelenir: değerlendirme, planlama ve uygulama. Değerlendirme aşamasında, risklerin ve kaynakların belirlenmesi ile birincil koruma

düzeyinde eğitim faaliyetleri yer alır. Planlama aşamasında, kaynakların dağılımına göre planların yapılması, rollerin tanımlanması, afet sırasında ortaya çıkabilecek sorunlar için değerlendirme araçlarının geliştirilmesi ve gönüllü faaliyetlerin eğitim ve organizasyonu önemlidir. Son aşama ise uygulama aşamasıdır ve bu aşamada, önceki değerlendirme ve planlama aşamalarında ele alınan konuların hayata geçirilmesi yer alır (Stellman ve Smith, 2008:116). Afet öncesi dönemde, sağlık çalışanları afetin belirsiz boyutu, ölüm, çaresizlik, bölgede oluşabilecek yoksulluk, yoksunluk ve eşitsizliğin getirdiği çaresizlik, karmaşık duygusal durumlar, afet yönetim sistemindeki eksiklikler, akreditasyon sorunları, afet bölgesine gitme konusunda isteksizlik, haksızlığa uğrama hissi, merak ve rol kaybı gibi önemli sorunlarla karşı karşıya kalabilmektedir. Bu sorunlara çözüm olarak, afetler konusunda uzmanlaşmanın sağlanması, sağlık çalışanlarının afet süreci hakkında bilgilendirilmesi ve eğitim programlarının oluşturulması önerilen yaklaşımlar arasındadır (Fullerton ve Ursano, 2004:161), (Ozen ve Sir, 2004:192), (Perrin ve DiGrande, 2007:164), (Scannell, 2005:49).

Tablo 1: Afet Öncesi Dönemde Sağlık Çalışanlarının Karşılaştığı Sorunlar ve Çözüm Önerileri

Yaşanılan Sorun	Çözüm Önerileri
Afete önceden herhangi bir önlem alınmaması	Ülkemizde afet uzmanı kavramı geliştirilmeli ve yetiştirilmelidir. Üniversitelerde ders müfredatına eklenerek uzman kişiler yetiştirilmelidir.
Afetlerin insan sağlığına ve sosyopsikolojisine olumsuz etki yaratması	Afet öncesi planlamanın yapılarak uzman kişilerin eğitimlerinin görev niteliklerinin artırılması gerekir.
Afet öncesinden yönetim ve organizasyon planlamasında ki yetersizlik	Afette görevli kurum ve kişilerin kesin olarak netleşmesi gerekir.
Sağlık personellerinin fiziksel ve psikolojik olarak sorunlar yaşaması	Görevli ekipler afet bölgesine gitmeden önce ne ile karşılaşacağı konusunda bilgilendirilmeli afet boyutunun bilincinde görev bölgelerine sevk edilmeli.
Afetzedelere yardımcı olunması gerekirken durumu içselleştirmeleri ve yardıma muhtaç hale gelmeleri	Afet bölgesinde görev yapacak kişilerin kendini bilmesi stres durumunda nasıl tepki vermesi gerektiğini öğrenmeli ve önceden stres testleri yapılarak skorlandırılmalı ve yönlendirilmelidir.

## Afet Anı Dönemi

Bir afetin oluşmasıyla süre gelen, afetin büyüklüğüne göre en kısa süre içerisinde yapılan faaliyetlerdir. En uygun yöntemlerle minimum zaman zarfında maksimum sayıda insan hayatını kurtarmak, yaralı olanların iyileştirilmelerini sağlamak ve afetzedelerin ana ihtiyaçlarını karşılamak bu dönemde temel amaçtır (Gülkan ve Balamir, 2003:55). Bu süreçte gerçekleştirilen uygulamalar arasında ulaşım ve iletişim ihtiyaçlarının tespiti, sağlık hizmetleri sunumu, tahliye, geçici barınma, temel gıda temini, çevre sağlığı önlemleri, hasar değerlendirmesi, tehlikeli enkazların kaldırılması, ikincil afetlerin önlenmesi ve güvenlik gibi birçok faaliyet yer almaktadır. Bu dönemde yapılacak tüm uygulamalar iyi bir iletişim ve koordinasyonu gerektirmektedir (Angela ve Su,2012:4). Afet şartlarında çalışan sağlık personelinin esas görevi, afetzedelerin genel iyilik halini artırmaktır. Bu dönemde sağlık çalışanları afet bölgesinde, kendini sorgulama, kızgınlık, öfke hali gibi sorunlar yaşayabilir. Güvenlik problemi, afet bölgesinde uykusuzluk, kendini ihmal etme, tükenmişlik, hüznün, birilerini kurtarma kaygısı, yorgunluk, dinlenmekten suçluluk duygusu, can kaybına şahitlik etmek, mağdurların çaresizliğini görmek, rüyasında ezilmiş insanlar görmek, uyumaktan korkmak gibi sorunları ile karşılaşabilmektedir. Bu sorunlara yönelik, geliştirilen çözüm önerileri arasında; psikolojik hizmetin afet sonrasına bırakılmaması, sağlık insan gücü ve çalışma plan ve prensiplerinin net olması yer almaktadır (Scannell, 2005:49), (Redmond, 2005:330), (Stellman ve Smith, 2008:116).

Tablo 2: Sağlık Çalışanlarının Afet Döneminde Yaşadığı Sorunlar ve Çözüm Önerileri

Yaşanılan Sorun	Çözüm Önerileri
Sağlık çalışanlarının afetzedeler gibi afet anında psikolojik olarak etkilenmeleri	Sağlık bakanlığının afet öncesi dönemlerde ve afet döneminde gerekli psikososyolojik eğitimlerin verilmesi gerekmektedir.
Afet anında yaşanan stres, belirsizlik, felaketin boyutu ve kargaşa sağlık çalışanlarının tükenmesine sebep olması	Ekipler arasında iş bölümü yapılmalı, herkesin görev tanımı belirlenmelidir ve iletişim sürekli etkin bir şekilde devam etmelidir.  Sağlık çalışanlarının tükenmişliğini önlemek için çalışma süreleri kısa tutulmalı ve ekipler rotasyonlu bir şekilde çalıştırılmalıdır.

## ***Afet Sonrası Dönem***

Afet sonrası dönemde, etkilenen toplulukların ihtiyaçlarının minimum afet öncesindeki kadar uygun koşullar sağlandığında ise daha ileri bir seviyede karşılanmasına devam edilmelidir. Bu evrede uygulanması gereken; zarara uğramış kişilerin desteklenmesi kadar, afet bölgesini ekonomik anlamda tekrardan canlandırmak, şehir altyapısının geliştirilmesi, sanayi ve ticaret iştiraklarının desteklenmesi, topluma gerekli sosyal ve psikolojik desteklerinin sağlanması genel olarak toplumu olası yeni bir afet anında daha güçlü tutulmasıdır (Gülkan ve Balamir, 2003:55), (Angela ve Su, 2012:4). Bu dönemde geliştirilen sağlık teknolojisi ile bakım maliyetlerinin azalması, ölüm oranlarının azalması, afet konusunda toplumun bilgi birikiminin artması, planlanan afet stratejilerinin uygulanması beklenmektedir (Kulig ve Edge, 2014:17). Bu dönemde sağlık çalışanlarının etkili olarak görev yapacağı üç aşama bulunmaktadır; bunlar afet sonrası durumu değerlendirme, içinde bulunulan durum için yapılması gerekenleri planlama ve uygulama aşamalarıdır. Değerlendirme aşamasında; afetzedelerin bakım ihtiyaçlarının tekrardan gözden geçirilip ele alınması ve üçüncül koruma seviyesinde afet eğitiminin ve afet planının gözden geçirilip değerlendirilmesi yer almaktadır. Planlama aşamasında ise, düşünülen afet koordinasyonunun kontrolü yapılır ve tekrarlayabilecek afet için ön hazırlık aşamaları bulunmaktadır. Uygulama aşamasında ise; afet ön çalışmasının kullanılması ve sonuçlarının paylaşımı yer almaktadır (Stellman ve Smith, 2008:116). Değerlendirme aşamasında sağlık personeli; afetzedelere uygulanması gereken tedavinin ve bakımın alınıp alınmadığının değerlendirilmesi gerekmektedir. Tasarlanan afet yönetim uygulamalarının zayıf ve güçlü yönlerinin belirlenmesi ise analizi basamağındadır. Planlama aşamasında, uygulanan afet planının zayıf kalan yönleri tekrardan değerlendirilip eksik yönlerin tamamlanarak yeni bir plan oluşturulmalıdır (Stellman ve Smith, 2008:116). Sağlık personeli afet sonrasında; sabit bakışlar, hayatı ve kendini sorgulama, sürekli el yıkama, duygu durum bozukluğu, uykudan sıçrayarak uyanma, bulunduğu durumda tükenmişlik, örselenme, gibi sorunlarla karşılaşabilmektedir. Bu dönemde sağlık personelinin psikolojik ve sosyal ihtiyaçlarının saptanması, duygularının dinlenilip paylaşılması, çözüm önerileri arasındadır (DeWolfe, 2000:90), (Stellman ve Smith, 2008:116), (Scannell, 2005:49), (Akgül, 2017:2).

Tablo 3: Sağlık Çalışanlarının Afet Sonrası Yaşadığı Sorunlar ve Çözüm Önerileri

Yaşanılan Sorun	Çözüm Önerileri
Afet sonrası sağlık çalışanları yaşadığı durumun psikolojik travmalarını uzun süre zihinlerinden atamamaları	Sürdürülebilir, etkin ve dinamik bir afet yönetimi uygulanmalıdır. Sağlık çalışanlarına afet sonrası dönem içinde psikolojik destek verilmelidir. Sağlık çalışanları kendilerini güvende hissedeceği fiziki sosyal ve psikolojik alanlar oluşturulmalıdır.

## SONUÇ

Afetlerin heran gerçekleşebileceği ve büyüklüğünün tahmin edilemeyeceği gerçeği söz konusu olduğunda, bu tür ortamlarda görev yapan meslek mensuplarının ruhsal sağlığının korunması ve iyileştirilmesi gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır.” uygulamalara ve eğitime ihtiyaç duyulmaktadır. Afet çalışmalarından önce verilen psikolojik içerikli eğitimler, çalışanların kendi psikolojik tepkilerini fark etmelerine yardımcı olacaktır. Ayrıca, afet çalışmalarından önce psikolojik dayanıklılığı artırıcı faaliyetlerin afet anında ve sonrasında düzenli psikolojik bilgilendirme yapılması gerekmektedir.” toplantıları düzenlenmesi ve destek gruplarının sürekli iletişim halinde olması faydalı olacaktır. Bu desteklerin sağlanması ve uygulanmasında, afet bölgelerinde etkin bir şekilde görev yapan sosyal hizmet uzmanları da kritik bir rol oynamalıdır. Bu bağlamda, afet anında ve sonrasında krize müdahale ve destek sağlamaya yönelik grup çalışmaları gerçekleştirilebilir ve bu çalışmalarda çeşitli tekniklerin yanı sıra psikodrama tekniklerinden de yararlanılabilir. Ayrıca, afet çalışanlarının ruh sağlığını korumak amacıyla yeni sosyal politikalar ve mevzuatlar oluşturulması da yararlı olacaktır.

## REFERANSLAR

- Adam, S., ve Mohamed, G. (2011). Awareness of hospital internal disaster management plan among health team members in a university hospital. *Life Science Journal*, 40(2), 251-257.
- Akgül, S.K. (2017). Olağanüstü durumlar, iletişim ve habercilik yaklaşımları. *Trt Akademi*, 2(3), 6-47.
- Akpınar, N.B. ve Ceran, M. (2020). Afetlerle ilgili güncel yaklaşımlar ve afet hemşiresinin rol ve sorumlulukları. *Paramedik ve Acil Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 1(1), 28-40.
- Altıntaş, H. (2009). Deprem Kaynaklı Afetler ve Sağlık Riskleri. Aslan, D.(ed) *Halk Sağlığı ile İlgili Güncel Sorunlar ve Yaklaşımlar Kitabı* (s:193-197). Ankara Tabip Odası Yayınları.

Angela, H., Su, C., ve Chou, F. (2012). Disaster psychiatry in Taiwan: A comprehensive review. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 4(2), 77-81.

Baack, S. ve Alfred, D. (2013). Nurses' preparedness and perceived competence in managing disasters. *Journal of Nursing Scholarship*, 45(3), 281-287.

Benedek, M., Fullerton, C., ve Ursano, R.J. (2007). First responders: mental health consequences of natural and human-made disasters for public health and public safety workers. *Annual Review of Public Health*, 28, 55-68.

Centers for Disease Control. (2010). A Framework for Public Health Action: The Health Impact Pyramid.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2836340/pdf/590.pdf>

Center for Mental Health Services (US) ve United States. Office of Justice Programs. Office for Victims of Crime. (2004). Mental health response to mass violence and terrorism: a training manual. US Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Mental Health Services.

Chen, J. (2011). Modern disaster theory: evaluating disaster law as a portfolio or legal rules. *Emory Int'l L. Rev.*, 25, 1121.

Choudhury, W.A., Quraishi, F.A., ve Haque, Z. (2006). Mental health and psychosocial aspects of disaster preparedness in Bangladesh. *International review of psychiatry*, 18(6), 529-535.

DeWolfe, S. (2000). Field manual for mental health and human service workers, DHHS Publication, 90-537.

Fullerton, C.S., Ursano, R.J., ve Wang, L. (2004). Acute stress disorder, posttraumatic stress disorder, and depression in disaster and rescue workers. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1370-1376.

Goodhue, C. J., Burke, R. V., Ferrer, R. R., Chokshi, N. K., Dorey, F., ve Upperman, J. S. (2012). Willingness to respond in a disaster: a pediatric nurse practitioner national survey. *Journal of Pediatric Health Care*, 26(4), e7-e20.

Gülkan, P., Balamir, M., ve Yakut, A. (2003). Afet yönetiminin stratejik ilkeleri: Türkiye ve dünyadaki politikalara genel bakış. Ortadoğu Teknik Üniversitesi Afet Yönetimi Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara.

Hughes, F., Grigg, M., Fritsch, K., ve Calder, S. (2007). Psychosocial response in emergency situations – the nurse's role. *International Nursing Review*, 54, 19-27.

Kulig, J. C., Edge, D., ve Smolenski, S. (2014). Wildfire disasters: Implications for rural nurses. *Australasian Emergency Nursing Journal*, 17(3), 126-134.

Lazarus, R., Kleinman, K., Dashevsky, I., Adams, C., Kludt, P., ve De Maria, A. (2012). Use of automated ambulatorycare encounter records for detection of acute illness clusters, including potential bioterrorism events. *Emerging Infectious Diseases*, 8(8), 753-760.

Olchin, L., ve Krutz, A. (2012). Nurses as first responders in a mass casualty. *Journal of Trauma Nursing: The Official Journal of the Society of Trauma Nurses*, 19(2), 122-129.

Ozen, S., ve Sir, A. (2004). Frequency of PTSD in a group of search and rescue workers two months after 2003 Bingol (Turkey) earthquake. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192, 573-575.

Paganini, E. The impact of complex emergencies on the health workforce. (2003) *Health in Emergencies*, 18, 4–5.

Perrin, M.A., DiGrande L., ve Wheeler K. (2007). Differences in PTSD prevalence and associated risk factors among world trade center disaster rescue and recovery workers. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1385-1394.

Powers, R., ve Daily, E. (Eds.). (2010). *International disaster nursing*. Cambridge University Press.

Redmond, A.D. (2005). ABC of Conflict and Disaster. *BMJ*, 330, 1259-1261

Rosenbaum, S., Hodge, J.G., Rutkow, L., ve Corcoran, A.J. (2010). Mental and behavioral health legal preparedness in major emergencies. *Public health reports*, 125(5), 759-762.

Sanders, J., Frisch, A., ve Wing, N.S. (2005). Nursing students' perceptions about disaster nursing. *Disaster Management & Response*, 3, 80-85.

Scannell-Desch, E.A. (2005). Lessons learned and advice from vietnam war nurses: A qualitative study. *Journal of Advanced Nursing*, 49(6), 600–607.

Shaw, R., Islam, A., ve Mallick, F. (2013). Disaster, risk and evolution of the concept. *Disaster risk reduction approaches in Bangladesh*, 3-21.

Stellman, J.M., Smith, R.P., ve Katz, C.L. (2008). Enduring mental health morbidity and social function impairment in world trade center rescue, recovery, and cleanup workers: the psychological dimension of an environmental health disaster. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1248-1253.

Wynd, C. (2006). A proposed model for military disaster nursing. *The Online Journal of Issues in Nursing*, 11(3), 4.



# **Kobayda Sindirim Sistemi Anatomisi**

**Gülseren KIRBAŞ DOĞAN<sup>1</sup>**

1- Doç. Dr.; Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü. glsm36@gmail.com  
ORCID No: 0000-0003-3770-9956

## ÖZET

Sindirim sisteminin başlangıç kısmı dudaklar (labia) dır. Dudaklar besinlerin yakalanması ve ağız boşluğuna iletilmesinde görevlidir. Dil (lingua), besinleri karıştırmakla görevlidir. Tükrük bezleri tarafından salgılanan tükrük, ağızda kayganlık oluşturmada ve alınan gıdaların ıslatılıp, yumuşatılmasına yardımcı olur. Yemek borusu (esophageus) besinlerin pharynx'ten geçerek mideye (ventriculus) ulaşmasını sağlayan boru şeklinde organdır. Esophagus'tan gelen besinler midede depolanıp, yumuşatılarak üretilen sindirim enzimleri ile kimyasal sindirime maruz kalır. Bağırsaklar (intestinum) sindirim kanalının mideden başlayıp anüs'te sonlanan kısmıdır.

Sunulan bu çalışmada derlenen bilgilerin kobaylarda sindirim sistemi üzerine yapılacak olan bilimsel çalışmalara destek olacağı düşünülmektedir. Diğer laboratuvar hayvanlarında da karşılaştırmalı olarak yapılacak olan çalışmalarda faydalanılabilir.

*Anahtar Kelimeler – Anatomi, Kobay, Sindirim sistemi*

---

## GİRİŞ

Canlının yaşamını devam ettirebilmesi, büyüme, yıpranan hücre ve dokuların onarılması için gerekli olan besinler ve enerji alınan gıdaların sindirimi sonucu elde edilir. Alınan gıda maddeleri mekanik, enzimatik, kimyasal ve bakteriyel etkilerle sindirim kanalında değişikliğe uğrayarak ilerler. Sindirim kanalında besinlerin değişime uğramasında salgılama faktörleri olarak pankreas, karaciğer, mide ve ince bağırsakların salgıları da oldukça önemlidir. Besinlerin hücreler ve organlar tarafından kullanılabilmesi için mekanik ve kimyasal sindirim sonucu kan ve lenfe karışabilecek kadar parçalanmaları gerekmektedir. Sindirim sistemi organlarının asıl hedefi, alınan besinleri yapı taşlarına parçalayarak bağırsaklardan emilebilir hale getirmektir.

Sindirilmiş besin maddelerinin bağırsaklardan en iyi şekilde emilmesi bağırsağın iç yüzünün büyüklüğüne bağlıdır. Bağırsağın iç yüzü ne kadar büyük olursa emilim o kadar iyi olur. Emilim yüzeyi bağırsağın iç yüzünü döşeyen, villus adı verilen, eldiven benzeri mukoza düğümleri ile artırılır.

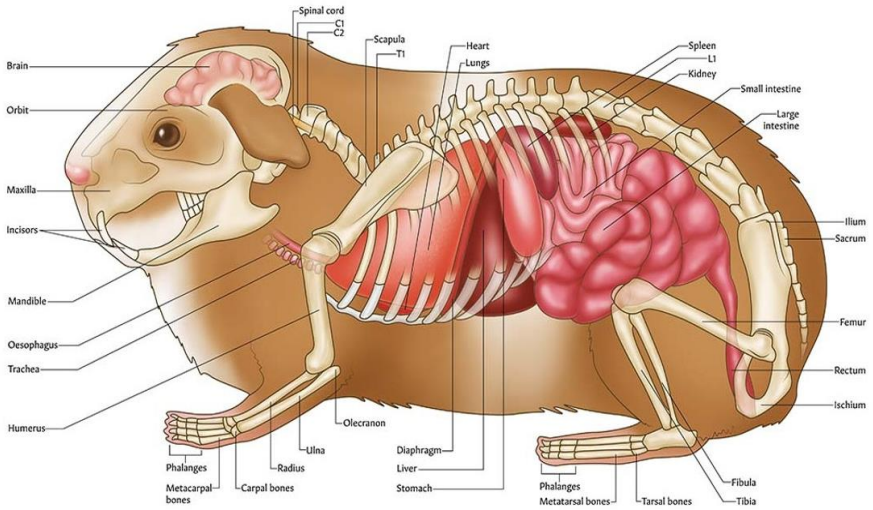
Sindirim sisteminin başlangıç kısmı dudaklar (labia) dır. Dudaklar besinlerin yakalanması ve ağız boşluğuna iletilmesinde görevlidir. Dil (lingua), besinleri karıştırmakla görevlidir. Tükrük bezleri tarafından salgılanan tükrük, ağızda kayganlık oluşturmada ve alınan gıdaların ıslatılıp,

yumuşatılmasına yardımcı olur. Yemek borusu (esophagus) besinlerin pharynx'ten geçerek mideye (ventriculus) ulaşmasını sağlayan boru şeklinde organdır. Esophagus'tan gelen besinler midede depolanıp, yumuşatılarak üretilen sindirim enzimleri ile kimyasal sindirime maruz kalır. Bağırsaklar (intestinum) sindirim kanalının mideden başlayıp anüste sonlanan kısmıdır.

Resim 1 ve Resim 2’de kobayların dış görüntüsü sunuldu.



Resim 1: Kobay (Anonim 1)



Resim 2: Kobay anatomisi (Anonim 2)

Kobaylar Rodentia takımı, Hystricomorpha alt takımı, Caviinae Ailesine ait bir memeli üyesidir. Büyük bir kafa, kısa bacaklar, tüysüz, kısa kulaklar, dış kuyruk olmaması, iki büyük çift keski benzeri kesici diş ve üç

ila beş azı dişi, ön pençede dört ve arka ayakta üç parmak ile karakterizedir (Anonim 3).

## **2. Sindirim Sistemi**

### **2.1. Cavum oris (Ağız boşluğu)**

Kobaylarda cavum oris diğer kemiricilere göre küçük ve dardır (Stan, 2014:28). Küçük boyutlu olduğu için intraoral yaklaşım zordur (Legendre, 2016:826).

### **2.2. Labia oris (Dudaklar)**

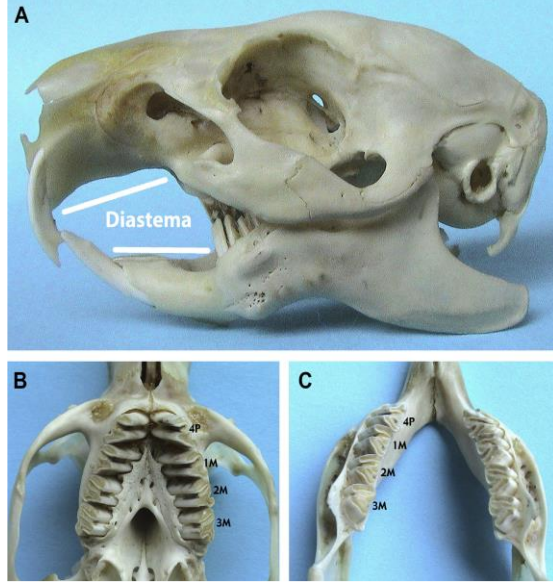
Kobaylarda dudakların iç tarafında, diastema'nın karşısında küçük ve yumuşak kılların varlığı bildirilmiştir (Stan, 2014:28).

### **2.3. Bucca (Yanak)**

Vestibulum buccale ile pharynx arasında net bir sınır yoktur, bu nedenle bu iki yapı birlikte cavum buccopharyngealis boşluk olarak kabul edilir (Anonim 4).

### **2.4. Dentis (Dişler)**

Kobaylarda maxillar diş kemeri mandibular diş kemerinden geniştir. Aynı zamanda diğer kemiricilerden daha geniş bir diastema'ya sahiptirler. Diş formülü  $\bar{I} \ 1/1$ ,  $C \ 0/0$ ,  $PM \ 1/1$ ,  $M \ 3/3$  şeklindedir ve toplam 20 diş bulunur. Tüm dişlerde foramen apicale hayat boyu açıktır ve devamlı uzarlar. Bu nedenle hem molar hem de incisiv dişlerde malokluzyon görülebilir (Gültiken, 2010:5). Kobaylarda kafa yapısı ve dişler Resim 3'te gösterildi.



Resim 3: Kobayda dişler (Legendre, 2016:825)

Kobaylarda çiğneme kaslarından musculus masseter (yüzeysel, medial ve lateral), musculus temporalis ve musculus pterygoideus (lateral ve medial) bulunur (Hargaden ve Singer, 2012:581).

### 2.5. Palatum (Damak)

Kobaylarda palatum durum etrafındaki kemikler tarafından desteklenir. Palatum molle nasopharynx'in ventral'i tarafından şekillendirilir (Potter vd., 2022:233).

### 2.6. Ağız boşluğunun tabanı

Mandibula kuvvetli bir fibröz symphysis ile birbirine kaynaşmıştır ve cavum oris tabanını iki mandibula arasındaki bağ doku oluşturur (Stan, 2014:29).

### 2.7. Tonsilla (Bademcik)

Kobaylarda tonsilla bulunmaz, ancak pharynx duvarında lenf nodülleri yer alır (Gültiken, 2010:12).

### 2.8. Lingua (Dil)

Kobaylarda uzun ve büyük bir dilleri olmasına karşın cavum oris nispeten küçük şekillenmiştir. Kemirme ve öğütme davranışlarına bağlı olarak çiğneme kasları iyi gelişmiştir (Gültiken, 2010:14). Kobaylarda dil Resim 4'te gösterildi.



Resim 4: Kobaylarda dil (Stan, 2014:30)

## 2.9. *Glandulae salivaria (Tükrük bezleri)*

Kobaylarda *glandulae mandibularis*, *glandulae parotis*, *glandulae zygomatica*, *glandulae sublingualis major* ve *minor* olmak üzere beş çift tükrük bezi bulunur (Gültiken, 2010:15). Başka bir kaynakta *parotis*, *mandibular*, *sublingual* ve *molar* olarak dört çift tükürük bezi bulunduğu bildirilir (Breazile ve Brown, 1976:55). *Glandulae parotis*, boyunun aksiyal kasları ve *mandibula*'nın *ramus mandibula*'sının *caudal*'i tarafından oluşturulan üçgende yer alır. *Parotis* kanalı (*ductus parotideus*), birinci molar dişin *lateral*'inden geçer. *Glandulae parotis* kulağın *ventral*'inde "Y" harfi şeklindedir. Kanalı, *ductus parotideus*, yaklaşık 3 cm uzunluğunda ve *musculus massetericus*'un *dorsal* kenarı boyunca ilerleyerek molar dişleri hizasında *vestibulum buccale*'ye açılır. *Glandulae submaxillaris* birçok lobdan oluşur. Kanalı yaklaşık 4 cm'dir. Uzunudur ve *musculus digastricus* ile *musculus pterygoideus medialis* arasından geçerek *incisiv* dişlerin *caudal*'ine açılır. *Glandulae sublingualis* dilin *lateral*'inde bulunur. Dört veya beş drenaj kanalı vardır. *Glandulae submaxillaris*'in kanalının açıldığı yerin *caudal* kısmından ağız boşluğuna açılırlar (Çalışlar, 1987:30). Bazı kaynaklarda *glandulae sublingualis prelingual* ve *retrolingual* olarak bölümlendirilmiştir. Kobaylarda bu bölümlerden *retrolingual* bölümün daha gelişmiş olduğu bildirilmiştir (Tucker, 1958:81). *Glandulae zygomaticum (orbitalis)* *bulbus oculi*'nin *ventral*'inde bulunur ve *arcus zygomaticus* boyunca uzanır. Bu bezin kanalı bezin ön kısmından çıkar, *orbita* ile *musculus masseter* arasından geçer ve *ductus parotideus*'un *caudal* noktasından *cavum oris*'e

açılır (Dalga ve Aslan, 2021:780). Bu bez kobaylar için karakteristiktir (Tucker, 1958:80).

### **2.10. Pharynx (Yutak)**

Pharynx cavum oris'in caudal'inde solunum ve sindirim sisteminin kavşak yaptığı dar bir alanı kapsar (Gültiken, 2010:10).

### **2.11. Oesophagus (Yemek borusu)**

Kobaylarda oesophagus'un median hattın solunda ve trachea'nın dorsal'inde uzandığı bildirilirken (Gültiken, 2010:12) başka bir çalışmada gaster'e girene kadar uzunluğu boyunca trachea'nın dorsal'inde bulunduğu görülmüştür (Imam vd., 2021:3). Kobaylarda oesophagus cervical, thoracal ve abdominal olmak üzere üç kısımdır (Rus vd., 2019:227). Proximal kesimi çizgili, distal'i ise düz kaslar ihtiva eder. Curvatura minor'da verev olarak açılır (Gültiken, 2010:15). Uzunluğu 8-11 cm olarak bildirilmiştir (Çalışlar, 1987:34).

### **2.12. Gaster (Mide)**

Kobayların monogastrik olan mideleri rat ve hamsterden farklı olarak tamamen glandular mukoza ile döşeli, tek kompartımanlı basit karakterdedir. Curvatura minor çok kısadır ve incisura angularis adı verilen ve oesophagus'un açıldığı bir açı şekillendirir. Tek mideli olan kobaylarda gaster hepar'ın caudal'inde yer alır, doygunluk durumunda karın duvarına temas eder ve tamamen glandular mukozadan oluşur (Gültiken, 2010:20).

### **2.13. Intestinum (Bağırsak)**

#### **2.13.1. Intestinum tenue (İnce bağırsaklar)**

İnce bağırsaklardaki epitel tabakası beş günde bir tümüyle yenilenmektedir. Yani alınan gıdaya bağlı olarak beş gün önce sahip olunan ince bağırsak yüzeyi ile şimdiki ince bağırsak yüzeyi farklılık göstermektedir (Karaismailoğlu, 2019:24).

Kobaylarda ince bağırsaklar cavum abdominis'in sağ kesimini doldurur ve yaklaşık 125 cm uzunluğundadır. Diğer bağırsak bölümlerinden çok az farklılık gösterir. Lamina propria'da payer plakları olarak adlandırılan lenf nodülleri bulunur. Duodenum 12 cm uzunluğundadır ve 'S' şeklinde kıvrım yapar. Jejunum uzun bir mezoya sahiptir ve yumak şeklindedir (Gültiken, 2010:30).

#### **2.13.1.1. Duodenum**

Kobaylarda duodenum oldukça kısa, S harfi şeklinde iki kıvrımlıdır. İkinci kıvrımın içerisinde pancreas bulunur Cranial, pars descendens ve pars ascendens bölümlerinden oluşmaktadır (Çalışlar, 1987:35).

#### **2.13.1.2. Jejunum**

Kobaylarda jejunum 8 inç uzunluğundadır (Potter vd., 2022:233).

#### **2.13.1.3. Ileum**

Kobaylarda ileocecal birleşim yeri ampulla ve corpus ceci arasındaki birleşim bölgesindedir (Snipes, 1982:465). İleum uzunluğu kobaylarda 35 inç olarak bildirilmiştir (Potter vd., 2022:233).

#### **2.13.2. Intestinum crassum (Kalın bağırsaklar)**

Kobaylarda kalın bağırsaklar valva iliocecale ile başlar ve anus ile sonlanır. Caecum büyük, ince duvarlı, yeşil-kahve rengine sol ventral karın duvarını dolduran bir kesedir. Sindirim kanalı bu bölümde oldukça geniş olduğundan gastrointestinal içeriğin yaklaşık %65'i caecum'da bulunur. Tenia coli olarak adlandırılan beyaz renkli üç uzun kassal banda sahiptir. Colon 70 cm uzunluğunda koyu yeşil renkli bölümdür. Konumuna göre colon ascendens, colon transversum ve colon descendens olarak bölümlendirilirken fonksiyonel olarak proksimal colon (20 cm) ve distal colon (50 cm) olarak tanımlanır (Gültiken, 2010:31).

##### **2.13.2.1. Caecum (Kör bağırsak)**

Kobaylar otçul hayvanlar oldukları için beslenme tarzıyla alakalı olarak bağırsakları uzundur. Özellikle caecum'un büyük boyutu kesinlikle beslenme tarzından kaynaklanmaktadır (Potter vd., 2022:234). Kobaylarda caecum tenia'ların varlığı ile özelleşmiştir. Belirgin ve genişlemiş, ince duvarlı, tüm uzunluk boyunca üç ince bant halinde uzanan, araya giren duvarın dışarı doğru keseleşmesine veya haustra oluşmasına neden olan taenia coli bulunduğu gözlemlenmiştir (Imam vd., 2021:4). Caecum, uzunluğu boyunca uzanan medial, lateral ve ventral olmak üzere üç dar kas bandına sahiptir. Bu kas bantları, taenia coli, kesenin duvarlarını birçok memelide tipik olan fincan benzeri ceplere veya çıkıntılara ayırır. İleocaecal kapak, ileum'un caecum içine girişinde ve colon'un caecum'dan çıkışında bulunur (Potter vd., 2022:234).

Aynı zamanda appendix vermiformis yoktur. Ampulla ceci diğer caecum kısımlarından hacimlidir (Snipes, 1982:470). Kobaylarda caecum uzunluğu 6,5 inç'tir (Potter vd., 2022:234).

#### **2.13.2.2. Colon**

Kobaylarda colon; colon ascendens, colon descendens ve colon transversum olmak üzere üç kısımdır. Colon ascendens caecum'un sağ tarafında ileriye doğru uzanan proksimal bir halkaya ayrılabilir. Colon'un sonraki kısmı, yaklaşık iki merkezci kıvrım ve periton kıvrımlarıyla sıkıca birbirine bağlanmış birçok merkezci kıvrıma sahip sarmal bir halka olan ansa spiralis coli'dir. Ansa spiralis coli'den sonraki kısım veya distal halka öne doğru uzayarak colon transversum olarak devam eder. Colon transversum öne doğru uzanır ve gaster'in hemen arkasından karın boşluğunu geçer. Uzun ve kıvrımlı olan colon descendens haline gelir. Colon descendens haustra olarak bilinen buruşuk kesecikler oluşturur. Arka kısımda anüs'e ve sonra dışarıya giden rektum haline gelir. Kobaylarda colon'un uzunluğu yaklaşık 30 inçtir (Potter vd., 2022:234).

#### **2.13.2.3. Rectum**

Rectum'un kobaylarda colon'a benzediği, ancak daha kısa olduğu ve pelvik kemerin içinde medial olarak yerleştiği gözlemlenmiştir (Imam vd., 2021:5).

#### **2.14. Hepar (Karaciğer)**

Kobaylarda hepar oldukça büyük, sert, pürüzsüz koyu kırmızı-kahverenginde yumuşak bir organdır. Abdomen'in cranial'inde yer alır (Hargaden ve Singer, 2012:582). Lobus hepatis dexter lateralis ve medialis, lobus caudatus, lobus quadratus, lobus hepatis sinister lateralis ve medialis olmak üzere altı lobdan oluşur (Gültiken, 2010:25). Kobaylarda hepar lopları Tablo 1'de gösterildi.

**Tablo 1:** Kobaylarda hepar lopları

	<b>Lobus Dexter</b>	<b>Lobus Sinister</b>	<b>Lobus Intermedius</b>	<b>Vesicae Fella</b>
KOBAY	Lobus lateralis, Lobus medialis	Lobus lateralis, Lobus medialis	Lobus quadratus, Lobus caudatus (Proc. caudatus, Proc. papillaris (2))	VAR

### **2.15. Vesica fellea (Safra kesesi)**

Kobaylarda vesica fellae nispeten küçüktür ve lobus hepatis dexter medialis'in içerisine gömülmüştür (Gültiken, 2010:26). Safra kesesinin başka bir kaynakta lobus quadratus içindeki çukura yerleşmiş, ince duvarlı oval bir kese olduğu bildirilmiştir. Üretilen safra depolanan bu keseden kistik kanal tarafından boşaltılır. Kistik kanal ve birkaç hepatik kanal, ortak safra kanalını oluşturmak üzere birleşir. Ortak safra kanalının sonunda, küçük bir kanalın duodenum'a boşaldığı benzersiz bir ampuller şişlik bulunur. Safra kesesi kasıldığında, safra kanallardan ampuller şişliğe akar. Dolduktan sonra, ampuller şişliğin proksimal'inde bulunan bir sfinkter kasılır ve safra duodenum'a akar. Sfinkter, safranın kanallara geri kaçmasını önler (Hargaden ve Singer, 2012:582).

### **2.16. Pancreas**

Kobaylarda pancreas, mesoduodenum içerisinde, pembe-kırmızı renkli, üç loptan oluşan ve dalağa kadar uzanan diffuz bir organdır. Loblar lobüllere ayrılmıştır ve lobüler kanallar, duodenum'a açılmadan önce ortak safra kanalına bağlanan tek bir pankreas kanalına boşalır. Diğer kaynaklar, ortak safra kanalına katılan pankreas kanalını tanımlamaz; aksine, pankreas kanalı ortak safra kanalından yaklaşık 7 cm distal'de ayrı olarak duodenum'a boşalır. Kobayda aksesuar pankreas kanalı yoktur. Diğer türlere benzer şekilde, Langerhans adacıkları pankreas boyunca yer alır (Hargaden ve Singer, 2012:582).

### **2.17. Lien (Splen, Dalak)**

Kırmızı-kahverengi dalak yumuşaktan sertte doğru kıvamı değişir ve ince şeffaf bir kapsül olan tunica serosa ile kaplıdır. Dalağın şekli diğer kemirgenlerde ve tavşanlarda görülenlerden daha geniştir. Yaklaşık 26 mm uzunluğundadır ve en geniş kısmı 13 mm'dir. Midenin dorsolateral kısmı boyunca sol, kranial karında yer alır ve gastrolial (gastrosplenik) bağ ile midenin büyük eğriliğine bağlanır. Frenikosplenik bağ, cranial dalağı diyaframa bağlar (Hargaden ve Singer, 2012:582).

### **2.18. Anus**

Anus etrafındaki deri tüysüz ve anus içine kıvrım yapmıştır (fossa perinealis). Bu bölgede birçok yağ bezi bulunmaktadır (coccigeal bezler). Perineal bölgede circumanal yağ bezleri bulunur. Bu erkekte scrotal tıkaç olarak adlandırılır. Ter bezleri yoktur (Gültiken, 2010:35).

## SONUÇ

Sunulan bu çalışmada kobaylarda sindirim sistemi üzerine yapılacak olan bilimsel çalışmalara destek olacağı düşünülmektedir. Diğer laboratuvar hayvanlarında da karşılaştırmalı olarak yapılacak olan çalışmalarda faydalanılabilir.

## KAYNAKLAR

- Anonim1.(2024).<https://supremepetfoods.com/blog/the-guinea-pig-digestive-system-how-does-it-work/> erişim tarihi: 05.09.2024
- Anonim2.(2024).<https://www.anatomystuff.co.uk/guinea-pig-anatomy-bones-organs-chart-poster.html> Erişim tarihi:05.09.2024
- Anonim3.(2024).[https://en.wikipedia.org/wiki/Guinea\\_pig](https://en.wikipedia.org/wiki/Guinea_pig) Erişim tarihi: 12.09.2024
- Anonim4.(2024).<https://www.notesonzoology.com/rabbit/digestive-system/digestive-system-of-rabbit-with-diagram-chordata-zoology/7714>
- Breazile, J.E., ve Brown, E.M. (1976). The Biology of the Guinea Pig, American College of Laboratory Animal Medicine, Chapter 6, Pages 53-62.
- Çalışlar, T. (1987). Laboratuvar Hayvanları Anatomisi, İstanbul Üniversitesi yayınları ISBN: 975-404-004-4. İstanbul
- Dalga, S., ve Aslan, K. (2021). Anatomy of digestive system in experimental animals. ISPEC 8th International Conference on Agriculture, Animal Science and Rural Development. 24-25 Aralık.
- Gültiken, M.E. (2010). Laboratuvar Hayvanları, Bölüm Adı: Deney Hayvanları Anatomisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları, Basım sayısı:1, Sayfa sayısı:37, ISBN:978 975 7636 68 7, Bölüm Sayfaları:1 -37.
- Hargaden, M., ve Singer, L. (2012). The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents, Chapter 20, Anatomy, Physiology, and Behavior, Elsevier, 575-600 pp.
- Imam, J., Hambolu, J.O., Onyeausi, B.I., Ayo, J.O., ve Sulaiman, M. H. (2021). Morphological and morphometric studies of the gastro-intestinal tract of the Guinea pig (*Cavia porcellus*– *Linnaeus*, 1758). Journal of Veterinary Anatomy, 14(1), 1 – 12.
- Karaismailoğlu, S. (2019). Beyinde ararken bağırsakta buldum. Elma yayınevi, 11.baskı.
- Legendre, L. (2016). Anatomy and disorders of the oral cavity of Guinea pigs. Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice, 19, 825–842 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvex.2016.04.006>
- Potter, G.E., Rabb, E.L., Gibbs, L.W., ve Medlen, A.B. (2022). Anatomy of the digestive system of Guinea pig (*Cavia porcellus*). Bios 27(4), 232-234.
- Rus, V., Ruxanda, F., Damian, A., Nuț, C., Martonos, C., Dogaru, G., Miclăuș, V., ve Gal, A.F. (2019). Histological aspects of the esophagus in Guinea pigs (*Cavia porcellus*). Bulletin UASVM Veterinary Medicine 76, 2.
- Snipes, R.L. (1982). Anatomy of the cecum of the laboratory mouse and rat. Anatomia Histologia Embryologia, 162,455-474.
- Stan, F. (2014). Parative morphological study of oral cavity in rabbits and Guinea pigs. Scientific Works. Series C. Veterinary Medicine. Vol. LX (1).

Tucker, R. (1958). Taxonomy of the salivary glands of vertebrates, *Systematic Zoology*, 7, 2, pp. 74-83.



# **Yapay Zekânın Psikiyatri Alanına Yansımaları**

**Sema İÇEL<sup>1</sup>**

1- Dr. Öğr. Üyesi; Gaziantep İslam, Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi.  
icelsema@gmail.com ORCID No: 0000-0002-5106-4552

## ÖZET

Yapay zekâ net anlaşılamayacak kadar karmaşık problemleri çözebilen, karar verme yeteneğine sahip olan, bireylerle çeşitli iletişimlere geçerek onları manipüle edebilen, öğrenme ve algılayabilme yeteneği olan, akılcı düşünebilen makineleri üretmede, mühendislik alanı ile bilimi birlikte kullanan sistemlerdir. Bu programın içeriğini bilgisayar, psikoloji, felsefe gibi pek çok bilim alanları oluşturmaktadır. Yapay zekâ, günümüzde psikiyatri ve ruh sağlığı alanında çığır açabilecek potansiyele sahiptir özellikle; hastalıklara tanı konulması, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ve ileri düzey terapötik müdahaleler konusunda yeni olanaklar sunmaktadır. Güncel literatür çalışmaları gösteriyor ki psikiyatrik hastalıkların tanı ve tespitinde yapay zekâ tabanlı programların kullanımını konu alan bilimsel araştırmalar giderek artmıştır. Yapay zekâ yardımı ile sosyal anksiyete, depresyon, otizm, obsesif-kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıkların teşhis ve tanıların yapılabilmesini kanıtlayan çalışmalar yayınlanmıştır. Ancak bu ilerlemeler ile birlikte yapay zekâ'nın psikiyatri ve ruh sağlığı alanlarında sorumlu olarak ve etik bir biçimde kullanılması konusunda çok önemli endişeleri de beraberinde getirmektedir. Tüm dünyada yapay zekâ programlarının hızla yayılmasıyla gerçek canlı bir insan terapist olmadan ruh sağlığı hizmetlerinin verilebilmesine olanak tanımaktadır. Ancak yıllarca klasik psikoterapi uygulamaları insandan-insana bire bir olarak verilmiştir. Yapılan önemli eleştirilerden biri, canlı bir kişi olmaksızın ya da bir makine aracılığıyla verilen bu ruh sağlığı uygulamalarının psikoterapinin doğası üzerinde yaratacağı etkidir. Örneğin; hastalar, terapötik yönden bu makinalar ile bağ kurabilecek mi, sanal danışmanlara güvenilecekler mi, danışanların duyu ve yeteneklerinden çok daha üstün olan teknolojilerin kullanıldığı dikkate alınırsa danışan yapay akıllı sistemler ile nasıl etkileşime geçecek gibi sorular önem kazanmaktadır. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda araştırmacılara göre yapay zekânın kullanımıyla, ruh sağlığı profesyonellerinin veri işleme veri yorumlama gibi yeni bilgi ve beceriler öğrenmesini ayrıca yapay zekâ programcıları ve veri yöneticileri gibi başka uzmanlarla ile etkileşime girmelerini gerektirmektedir.

*Anahtar Kelimeler – Psikiyatri, yapay zekâ, psikoterapi, tanı, tedavi.*

---

## YAPAY ZEKÂ

Yapay zekâ (YZ) kavramı tarihte ilk kez McCharty, Minsky, Rochester ve Shannon tarafından 1955 yılında kullanılmıştır. Alanın çok önemli bu isimleri 2006 yılında maddi destek talep etmek için Rockefeller Vakfı'na gönderdikleri bir mektup aracılığı ile belirtmişlerdir (Say, 2018:85-86). Yapay zekâ kavramının kullanımının ardından uzunca bir zaman

geçmesine rağmen, günümüzde yapay zekâ kavramının tanımına yönelik tartışmalar hala sürmektedir. Bu tartışmaların en büyük nedeni zekâ kavramına ilişkin belirsizlikler ve insanoğlunun beyninin henüz çözümlenememiş olması yatmaktadır (Reese, 2020:184). Yine de alan yazında çok fazla sayıda tanımlar yer almaktadır. Yapay zekâ kavramını; “makinelere zekâ kazandırmak için adanmış etkinlik” şeklinde belirtmiştir. Konuyla ilgili olarak John McCarthy, 1956 yılında bilgisayar programlarının insanlara benzer şekilde davranabilmesi, düşünce yapısına sahip olabilmesi ve çeşitli hareketleri algılayabilmesini sağlayan önemli algoritma çalışmalarından söz etmiştir. Bir başka tanıma göre ise yapay zekâ net anlaşılamayacak kadar karmaşık problemleri çözebilen, karar verme yeteneğine sahip olan, bireylerle çeşitli iletişimlere geçerek onları manipüle edebilen, öğrenme ve algılayabilme yeteneği olan, akılcı düşünebilen makineleri üretmede mühendislik alanı ile bilimi birlikte kullanan sistemlerdir. Bu programın içeriğini bilgisayar, psikoloji, felsefe gibi pek çok bilim alanları oluşturmaktadır. Yakın bir gelecekte akıllı makinelerin insanların yerini dolduracağı ile ilgili öngörüler yer almaktadır (Verma, 2018).

### ***Yapay zekânın tarihçesi***

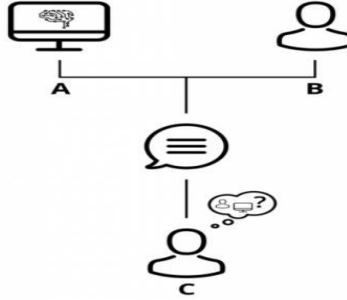
Yapay zekânın tarihte ilk olarak ortaya çıkmasında ve gelişmesinde psikoloji, felsefe, matematik, mühendis gibi birçok değişik bilim dallarındaki bilim insanları katkı sağlamıştır.

### ***Yapay zekânın tarihçesi***

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde, yapay zekâ kavramından ilk kez bahseden bilim insanının Yunan asıllı bir filozof olan Aristoteles olduğunu belirtmişlerdir. Doğrudan makinelerin insanlar gibi düşünebileceğine dair bir görüş olmamakla birlikte düşüncelerin bir yönetim merkezi ve mantığıyla ilişkili olduğuna yönelik ifadelerde bulunulmuştur. 14. yy.’ın başlarında Katalanlı bir şair olan Ramon Lull tarafından kaleme alınan kitapta yeniden yaratabilmenin mekanik teknikleri üzerinde durulmuştur. 1760 yıllara gelindiğinde Bayes olasılık çerçevesinde yapay zekâ hakkında temel oluşturmuştur. 1800’lerin sonlarında hesap makinesinin geliştirilmesi ile makineler ve yapay zekâ ortaya çıkmıştır (Liu vd., 2021; Karakaş, 2021).

1936 yılında İngiliz bir matematikçi olan Alan Turing’in yazdığı “Hesaplanabilir Sayılar” makalesi ile yalnızca matematiksel bir önerme yapmamıştır. Turing’in ortaya attığı bu önermeler ile oluşturacağı sanal makineler aracılığıyla her çeşit matematiksel hesapların yapılabileceğini kanıtlamış ve böylece bu alanda geliştirilecek makinelerinde insanlar gibi düşünebileceklerini savunmuştur. Alan Turing gerçekleştirdiği çok sıkı çalışmalar sonunda 1950 senesinde “Bilgisayar Mekanizması ve Zekâ” (Computing Machinery and Intelligence) isimli makalesi ile meşhur Turing

testi ismiyle bilinen ve bir makinenin nasıl “zeki” olup olmadığını belirleyebilecek deneyi ortaya çıkarmıştır (Çamoğlu, 2014; Karakaş, 2021).



Şekil 1: Turing Testi (Çamoğlu, 2014)

Turing Testin ’de yukarıdaki şekil 1 de görüldüğü gibi A, B ve C bölümleri yer almaktadır. Bunlardan B bölümünde gerçek bir kişi, A bölümünde bilgisayar üzerinde çalışan yazılım programı yer almaktadır. C bölümünde ise başka bir canlı kişi bulunmaktadır. C kişisi A ve B’yi görmeden, yalnızca klavye ve monitör kullanarak A ve B ye istediği soruları yöneltebilir. B kişisi yöneltilen sorulara normal cevaplar vermeye dikkat etmelidir. Burada önemli olan A bilgisayarı insan gibi davranarak C kişisini kandırmaya çalışmaktadır. Bu test, yapısı itibari ile bilgisayar bilimlerindeki birçok yapay zekâ problemlerinin çatısını oluşturmaktadır (Çamoğlu, 2014).

İlk yıllarda genellikle iyimser bir hava ile ortaya çıkan YZ çalışmaları, 1970’li yıllarla birlikte “yapay zekâ kışı” diye tabir edilen bir çeşit durma safhasına geçmiştir. YZ çalışmaları 1990’lı yılların başında yeniden büyük bir ivme kazanmış, Deep Blue adı verilen yapay zekâ programı Kasparov’u satrançta mağlup etmiştir. Böylelikle YZ ile ilgili çalışmalara tekrardan bir iyimserlik havası gelmiştir. Böylece yapay sinir ağları çalışmaları, görüntü işleme yetenekleri ve doğal dil işleme çalışmaları gibi yazılım programlarının ve teknolojilerinin gelişmesi ile yapay zekâ insanoğlunun tüm hayatınsa kullanılmıştır. Özellikle de makine öğreniminin bir alt çeşidi olan derin öğrenme (deep learning) yönteminin gerçekleştirdiği başarılarla bu iyimser hava daha da artırmıştır. (Gültekin, 2022).

2001 senesinde Steven Spielberg’in başrolde bir robot çocuğun oynadığı “AI: Artificial Intelligence” adlı filmi yayına girmiştir (TRAI, 2017).

2005’te ilk klinik eğitim ve tıp uygulamaları ile ilgili kurs MIT’de Szolovits katılımıyla gerçekleştirilmiştir (Liu vd., 2021). 2011 yılının ilk aylarında IBM WATSON öncülüğünde geliştirilen Jeopardy “Kim Milyoner Olmak İster?” isimli TV yarışma programında rekor kırarak şampiyon olmuştur. 2011 senesinde Apple tarafından geliştirilen, sesleri algılayarak çalışmaya ve giderek bütün cihazlarda kullanımı önemli hale gelen akıllı

asistan olarak bilinen SIRI' yi geliştirmiştir. SIRI nin üretilmeye başlaması ile bireyler şimdiye kadar kullandıkları teknoloşiler dışında ilk defa yapay zekâ teknoloşisiyle etkileşime geçmişlerdir (Guzman, 2019).

2014'de Amazon akıllı hoparlörleri aracılığıyla ilk sesli kişisel asistan olarak bilinen ALEXA' yı üretmiştir. Alexa 2019 senesinde hava durumu öğrenme, akıllı ev sistemleri tasarımlarını ve alışveriş gibi pek çok içi sesli cevap sistemlerini kullanarak yapabilir hale gelmiştir. 2015 yılında pediatrik hastaların ilaç kullanımlarıyla ilgili aile eğitimlerini desteklemek için bir Pharmabot olarak işlev gören Mandy geliştirilmiştir. Mandy daha sonra hasta bireylerin alım süreçlerinde birinci basamaktaki sağlık hizmetlerinde kullanılmıştır (Kaul vd., 2020). 2016'da ise Lee Sedol'un Google Deep Mind' ın geliştirdiği Alphago ile oynadığı Go maçında 4-1 olarak yenilgiye uğramıştır (TRAI, 2017).

## **YAPAY ZEKÂ TEKNİKLERİ**

Yapay zekâ (YZ) tekniklerine ilişkin çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemlerin neler olduğu aşağıda verilmiştir.

### ***Uzman Sistemler***

Bu teknik yapay zekânın en yaygın olarak bilinen tekniğidir. Uzman sistemler ortaya çıkan sorunlarla ilgili verileri depo ederek daha sonra karşılaşabilecek benzer problemlerde uzman bilgisine başvurarak daha seri ve doğru biçimde problemlere çözüm bulmayı hedefleyen sistemlerdir (Yılmaz, 2019:8).

### ***Yapay Sinir Ağları***

Nöronlar diye bilinen sinir hücreleri bir araya gelerek sinir ağlarını oluştururlar ve bilgiyi işlerler (Yıldız, 2019).

Sinaps adı verilen bağlantılarla yapay nöronlar arasında milyonlarca sinir bağlantısından oluşurmaktadır. Yapay nöronlar tıpkı insan beynindeler gibi birbirleriyle iletişim kurarak iletileri taşımaktadırlar (Svensson ve Jotterand, 2022).

Yapay sinir ağları uygulamalarını günlük hayatımızda çok sık kullanılmaktayız. Ses tanıma özelliği, parmak izi tanıma tespiti, çoğu cihazda en uygun rotanın hesaplanabilmesi gibi çoğu alanlarda kullanılmaktadır. Bunlarla birlikte pek çok hastalığın teşhis edilebilmesi, komplikasyonların saptanabilmesi, ilaçlarla olan tüm etkileşimlerinin değerlendirilmesi, tıbbi yönden hasta bireylerin takip ve tedavilerinin planlanması gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Kriksciuniene vd., 2022:201).

### ***Genetik Algoritmalar***

Genetik algoritmalar yöntemi 1975 yılında John Holland nclğnde Michigan niversitesi' nde başlatılan doğal ve biyolojik evrimi açıklamada

kullanılan en yaygın yöntem olarak belirlenmiştir. Genetik algoritmalar çoğu bilimsel alanda kullanılabilen yöntemlerdendir. Problemlerin çözümünde ve evrim teorileri gibi teorilerin kodlanmasında kullanılmıştır. Son zamanlarda, genetik algoritmalarından yararlanılarak, biyolojik ve sosyal sistemler gibi pek çok sistemin modellenmesi yapılabilmektedir. Genetik algoritmalar kullanılarak tıbbi görüntülemelerde MRG'de kırıkların tespit edilmesi ve BT görüntülerinde ise pulmoner nodüllerin tespit edilebilmesi gerçekleştirilmektedir (Shabankareh ve Shabankareh, 2019).

### ***Bulanık Mantık***

Bulanık küme teorisi çalışmaları tarihte ilk kez 1965 yılında, California Berkeley Üniversitesinde Prof. Lotfi A. Zadeh tarafından başlatılmıştır. Bulanık mantık sadece günlük hayatta karşılaşılan kavramları kesinlikleri içeren istatistikî olasılık teorilerini değil aynı zamanda belirsizlikleri kapsayan kavramları barındırır. Bulanık mantık yöntemi belirsizliklerle bir düzen dahilinde çalışabilme yeteneğine sahip olan sistemlerden oluşmaktadır (Ganguly vd., 2017:328)

### ***Makine Öğrenimi***

Makine öğrenmesi yöntemi, Arthur Samuel öncülüğünde 1959 yılında, bilgisayar bilimine ait olarak bilgisayarlara açıkça programlama yapmadan öğrenme yeteneği olarak tanımlanmıştır (Ongsulee, 2017:2).

## **YAPAY ZEKÂ, PSİKİYATRİ VE RUH SAĞLIĞI ALANINDA NEREDE?**

Yapay Zekâ (YZ), günümüzde psikiyatri ve ruh sağlığı alanında çığır açabilecek potansiyele sahiptir özellikle; hastalıklara tanı konulması, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ve ileri düzey terapötik müdahaleler konusunda yeni olanaklar sunmaktadır. Ancak bu ilerlemeler ile birlikte YZ'nin psikiyatri ve ruh sağlığı alanlarında sorumlu olarak ve etik bir biçimde kullanılması konusunda çok önemli endişeleri de beraberinde getirmektedir. Bu bölümde, YZ'nin psikiyatri ve ruh sağlığı alanlarına etkisi incelenerek, potansiyel yararları vurgulanırken, YZ'nin uygulanması ile ilgili başlıca endişelere yer verilecektir.

Yapay zekâ psikiyatride tanılarının doğruluğunu ve verimi önemli oranda artırabilir. Bunu sağlamak için makine öğrenme algoritmaları kullanarak; hastaların klinik kayıtlarını, genetik verilerini ve beyin görüntülerini analiz ederek, psikiyatri ve ruh sağlığı bozuklukları ile ilgili örüntüleri ve olası risk durumlarını belirleyebilir. Ayrıca YZ sistemleri zengin veri setlerini birleştirerek hastalıkların tanı doğruluğunun artmasını sağlayabilir böylelikle klinisyenlerin bilinçli kararlar almalarında yardımcı olarak ruh sağlığı ile ilgili hastalıkların erken tespitinde önemli görevler alabilir. 2018 yılında Intel Corporation, Amerika Birleşik Devletleri'nde

yaşayan alanında K8 uzman olan 200 sağlık personeline yapay zekâyı uygulamalarında kullanımları ve buna dair tutumları ile ilgili bir anket çalışması yapmıştır. Bu ankete cevap verenlerin %37'si yapay zekâyı kullandıklarını ve %54'ü ise önümüzdeki 5 yıl içerisinde yapay zekâ kullanımının daha çok artacağını düşündüklerini bildirmişlerdir. Ayrıca YZ'nin klinik ortamlarda pratikte kullanımının (%77), idari amaçlar için kullanımdan (%41) ya da finansal açıdan kullanımından (%26) daha yaygın olduğunu saptamışlardır (Turan vd., 2022). Günümüzde psikiyatri ve ruh sağlığı uzmanlarının yerini tamamen alması pek ihtimal dahilinde olmasa da, uzmanların klinik karar vermesini desteklemede akıllı sistemlerin kullanımı giderek daha fazlaca artmaktadır (Topol, 2019). YZ, insanların kestirilmesi zor olan çok karmaşık davranışlarını optimize etmede çok büyük bilgi veri kümelerini kullanabilmesi ve sınırsız oranda tıbbi bilgi kaynağından gerekli bilgileri seri bir şekilde hızla sentezleyebildiğinden dolayı davranış bilimlerinde de kendine kullanılmaktadır.

Psikiyatri ve ruh sağlığı alanlarında yapay zekâ teknolojilerini kullanmaya iten temel nedenlerden biri de dünya genelinde psikolojik sıkıntıların yaygınlaşmasıdır. Tüm dünya genelinde yaklaşık olarak 800 milyona yakın bireyin ruhsal sağlık sıkıntısı yaşadığı bildirilmektedir (Li vd., 2021). Bunun yanı sıra gerçekleştirilmiş kimi bilimsel araştırmalara göre alanda çalışan ruh sağlığı uzmanlarının yetersiz olması da psikiyatrik sıkıntıların artmasında bir diğer neden olarak gösterilmektedir. Dünya genelinde gelişmiş olan ülkelerde 100 bine yakın kişiye 9 adet psikiyatri doktoru düşerken gelişmemiş yoksulluk düzeyinde olanı ülkelerde ise 1 milyon kişiye 0,1 psikiyatri doktorunun düştüğü bildirilmektedir (Ahmed vd., 2021). Psikiyatri ve ruh sağlığıyla ilgili sağlık hizmetlerinin 50 seneye kadar olan geçmişini inceleyen Bickman, mevcutta halihazırda verilen ruh sağlığı hizmetlerinin yetersizliğini yansıtan üç ana soruna vurgu yapmaktadır. Bunlar ruh sağlığı hizmetlerinin yeterince ulaşılabilir olmaması, kanıta dayalı olarak verilen hizmetlerin eksikliği, tanı ve tedavi hizmetlerinin yeterince etkililik sağlanamamasıdır. Literatürde YZ teknolojilerinin psikiyatri ve ruh sağlığı alanlarında katkı sunabileceği belirtilmektedir. Yakın bir zamanda yaşadığımız Covid-19 pandemisi, sağlık alanında ruh sağlığı hizmetlerinin eksikliğine dair tartışmaları gündeme getirmiştir. Bu konuda Dünya Sağlık Örgütü'nün (2020) yapmış oldukları açıklamalarda Covid-19 pandemisinin bireylerin ruh sağlıklarında yıkıcı bir etki yaratırken psikiyatri ve ruh sağlığıyla ilgili hizmetlerine olan ihtiyacı daha çok artırdığını belirtmiştir. Bu bilgiler ışığında geline nokta salgın hastalıklar gibi krize yol açan akut durumlarında ruh sağlığı ile ilgili sıkıntıların zamanında tanı alamaması ve ruh sağlığı hizmetlerine erişimde birtakım problemlerle karşı karşıya kalınması, psikopatolojik yönden olası risk faktörlerinin tahmin edilerek, kısa dönemde teşhis ve hastalığı önleme yönünden yapay zekâ tekniklerinin kullanılmasını çok daha önemli kılmaktadır (Čosić vd., 2021). Yakın zamanda gerçekleşen çalışma, Covid-

19 pandemisi sürecinde mobil telefonlara yerleştirilen sensörler aracılığı ile iç ve dış ortamlarda temaslı bireylerin tespit edilebileceğini belirtmekte ve dijital yöntemlerle kişileri takip etmenin salgın yönetimini iyileştirmede ümit verici olduğunu belirtmektedir (Sarker vd., 2021).

## **PSİKİYATRİK ERKEN TANI VE TEDAVİDE YAPAY ZEKÂNIN KULLANIMI**

Yapay Zekâ (YZ), teknolojileri ile erken tanı ve tedavide başarılı uygulamalar gerçekleştirilmiştir. Amoroso ve arkadaşları tarafından hazırlanan bir yazılım programı aracılığı ile sağlıklı bir beyin Alzheimer belirtileri olan başka bir beyinden %86 doğruluk düzeyi ile ayırt edilebilmiştir. Geliştirilen bu yazılım programı ile hafif kognitif bozukluk gösteren bir beyinden %84 doğruluk oranında tespit edilebilmiştir. Kalmady ve arkadaşlarının geliştirdikleri, EMPaSchiz isimli makine öğrenmesi yöntemiyle şizofreni hastalığını %87 güvenilirlik payı ile tespit etmişlerdir. Daha önce yapılmış başka bir yayında da MRI görüntülerini doğru tespit edebilen bir YZ algoritma modeli şizofreni hastalarına %78 doğruluk oranı ile tanı koyabilmiştir.

Marma'ın arkadaşları ile yaptıkları araştırmada post travmatik stres bozukluğu yaşayan bireylere, bir konuşma analizi yazılımı programı uygulanmış ve bu program sayesinde teşhis edilebilmişlerdir. Bireylerin konuşmalarının frekanslarını, tonunu ve ritimlerini birleştirebilen bu tür teknolojiler ile kullanılan iletişimin kalitesi, biliş, duygu- durum, gibi birçok özelliklerle ilgili teşhis ve tedavide bulunabilmektedir (Gültekin, 2022). Çocuklar ile ilgili yapılan benzer bir çalışmada, danışanların konuşmalarını analiz eden bir yazılım programı sayesinde çocuklarda görülebilen kaygı bozuklukları, fobiler ve depresyon semptomları teşhis edilmiştir (McGinnis vd., 2019). Ucuz' un arkadaşlarıyla geliştirdikleri yapay sinir ağları temelli bilgisayar destekli tanı sistemleri aracılığı ile; erken başlangıçlı şizofreni, bipolar, depresif bozukluk ve anoreksiya nevroza tanısı almış olan 165 hasta birey ile 70'e yakın sağlıklı çocuk ve adölesanın hemogram analiz çıktılarını yorumlayarak veri setinde ortaya çıkan bozuklukları %100'e yakın bir doğruluk düzeyinde sınıflandırmayı başarmışlardır. Bedi'in arkadaşları ile yaptıkları çalışmada, makine öğrenmesi tekniğiyle gerçekleştirilen otomatik konuşma özellikle analizi çalışmalarında kullanmışlardır. Bu çalışmalarında psikoz durumunu erken teşhis etmek için katılımcı bireylerin serbest konuşmalarını çözümleyebilmişlerdir. Böylece tasarlanan bu program aracılığıyla %100 güvenilirlikle psikoz gelişimini tespit etmişlerdir. Walsh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da makine öğrenmesi ile eğitilmiş bir yazılım programının bir bireyin intihar eylemine girişip girişmeyeceği %80-90 gibi yüksek oranlarla teşhis edilebileceği ifade edilmektedir. Librenza-Garcia'nın arkadaşları gerçekleştirdikleri çalışmada, bipolar affektif bozukluk tanısının değerlendirilebilmesinde makine öğrenimi yöntemlerinin

kullanıldığı toplamda 51 tane araştırmayı incelemişler, teşhis, tanı ve prognozun iyileştirilmesinde makine öğrenmesi yöntemlerinin yararlı olacağını belirtmişlerdir. Usta ve arkadaşları yürüme motor davranışını henüz kazanan çocukların adölesan çağda karşı karşıya kalabilecekleri psiko-motor sorunları, makine öğrenmesi modeli ile anlamlı bir biçimde tahmin etmişlerdir. Erguzel ile arkadaşları makine öğrenmesi tekniği ile unipolar ve bipolar depresif bozuklukların %90'a yakın doğruluk oranları ile tespit edilebildiğini göstermişlerdir (Gültekin, 2022; Soysal ve Tükek, 2022).

Yapılan literatür çalışmaları gösteriyor ki psikiyatrik hastalıkların tanı ve tespitinde YZ tabanlı programların kullanımı ile ilgili bilimsel araştırmalar giderek artmış durumdadır. YZ yardımı ile sosyal anksiyete, depresyon, otizm (Abbas vd., 2020), saplantı-zorlantı bozuklukları (OKB), yeme bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıkların teşhis ve tanılarının yapılabileceğini (Haynos vd., 2020) kanıtlayan çalışmalar bulunmaktadır. Masri ve Jani, klinikte çalışan uzmanlara tanı ve teşhiste yardımcı olabilecek YZ tabanlı olan Ruh Sağlığı Tanı Uzman Sistemini (MeHDES) tavsiye etmişlerdir. Zhang'ın arkadaşları ile yürüttüğü çalışmada da çocuklardaki ruh sağlıkları ilgili hastalıkların erken tanı ve teşhisi için Derin Öğrenme Destekli Entegre Tahmin Model'ini geliştirmişler ve ayrıca geliştirdikleri bu modelin %100'e yakın yüksek oranlarda bir duyarlılığının olduğunu bildirmişlerdir (Zhang vd., 2021).

## **YAPAY ZEKÂNIN PSİKİYATRİ VE PSİKO-TERAPİ ALANINDA KULLANIMI**

Psikoterapi uygulamalarında da yapay zekâ teknolojisinin farklı modellerle kullanımı dikkat çekicidir (Akkan ve Ülker, 2023). Giyilebilir teknolojik cihazlar, sohbet edilebilen robotlar, sanal gerçeklik teknolojisi ile üretilmiş gözlükler, elektronik mobil iletişim araçları gibi farklı modellemelerle ruh sağlığı alanlarında YZ uygulamalarının çok fazlaca yaygınlaştığı görülmektedir (Gültekin, 2022; Soysal ve Tükek, 2022). Örnek olarak akıllı iletişim uygulamalarıyla bireylerin duygu-durum bozuklukları, alkol-maddeye karşı bağımlılık düzeyindeki kullanımları, kaygı bozuklukları, depresyon ile diğer başka sınıflandırılan tanılardan psikotiklerin yönetim ve tedavilerinin belirlenmesinde çeşitli YZ uygulamalarından yararlanılmaktadır. Bu cihazlar, hastalıklarda relaps belirtilerini erken dönemde tespit edebilir ve hastalığın kötüleşmesini önlemek için erken zamanda müdahale etmeye olanak sağlar. Kullanılan artırılmış gerçeklik ile sanal gerçeklik sağlayan teknolojiler, kontrollü ve güvenilir senaryoları simüle edip maruz bırakma terapisi için etkileşimi olan ortamlar yaratır. Bu tür teknolojik ilerlemeler, klinisyenlerin kullanabileceği psikoterapi seçeneklerinin alanını genişletir ve tedavi sonuçlarını iyileştirebilir (Yavuz, 2023).

Psikoterapi girişimlerinde yapay zekânın tercih edilmesi, terapötik süreçlerinin yararlarının geliştirilmesi, psikoterapiye özellikle insanın erişimi ve etkin olan kaynakların kullanımı yönünden avantajlar sunmaktadır (Edipoğlu, 2023). Ülkemizde psikiyatri alanlarında yapay zekâ kullanımı ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmakla birlikte henüz çok daha yeni çalışmalarlardır. Hastalar ve danışanlar için kişiselleştirilerek yapılan tedavi programları YZ'nin büyük avantajlar sağladığı bir başka alandır. YZ algoritmaları ile gerçekleştirilen uygulamalarla hastaların genetik profilleri, daha önce kullandıkları tedavi geçmişi ve tedaviye cevap verme durumları gibi bireysel hasta verileri analiz edildikten sonra kişilere özgü özelleştirilmiş tedavi protokolleri geliştirebilir. Bu kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımı, klinisyenlere her hasta için doğru tedaviyi keşfetme sürecinde deneme-yanımları azaltma imkânı sunmaktadır. Ayrıca, YZ, hastalara verilen tedavileri gerçek zamanlı olarak takip edebilir, sürekli geri dönüt verebilir ve erken zamanda tedavi uygulamalarına imkân tanıyabilir (Yavuz, 2023).

Terapötik olarak gerçekleştirilen müdahalelerin etkinlik düzeyleri, YZ aracılığıyla gerçek zamanlı olarak yapılan geri bildirimler ve izlemeyle artırılabilir. YZ algoritmalarıyla son derece kapsamlı bir şekilde donatılmış giyilebilir cihazlar ile sürekli bir şekilde bedensel ve davranışsal belirtiler takip edilerek, uzman klinisyenlere hastanın yapılan tedaviye yanıtı ve iyilik durumları konusunda daha objektif veriler sağlanabilir.

Yapılan araştırmalardan kimileri yapay zekâ uygulamalarının profesyonellere yardımcı olacağına dikkat çekerken diğer bazı araştırmacılar ise canlı birer uzman insan olmadan yapay zekâ tekniklerinin psikiyatri tedavi alanında yer alan çeşitli psikoterapiler ile psikolojik yardım ve bakım uygulamalarında kullanılabileceklerini ortaya koymaktadırlar. Bu araştırmalar; sanal terapist, robotik terapi ve sosyal robot isimleriyle ortaya atılan yeni kimi kavramları da tartışmaya açmış durumdadır. Sanal terapistler veya robot terapist diye adlandırılan YZ teknolojileri, hasta veya danışan bireylere bir uzmandan ayrı bir biçimde yanıt veren akıllı algoritmaları kapsamaktadır (Gültekin, 2022).

Fitzpatrick ile arkadaşları, bilişsel-davranışçı yöntemle göre tasarlanmış Woebot adlı web tabanlı özellikte olan bir sohbet robotu stres, depresyon ve anksiyete semptomları gösteren öğrencilere denemişlerdir. Mobil iletişim araçları ve tablet gibi elektronik cihazlardan bağlanan Woebot, danışan bireylere psikoterapötik yöntemlerden biri olan bilişsel-davranışçı tekniklere uygun olacak şekilde yardım etmek amacıyla üretilmiş uygulamadır. Woebot'un algoritması; bireyin durumuna uygun özelliklerde sorular yöneltilme, empatik özellikli tepkilerde bulunma gibi terapötik süreçlerde lazım olan kimi beceriler için eğitilmiştir. Woebot, mobil ağlar üzerinden kendisinden yardım talebinde bulunan danışan bireylere ilk aşamada kendini tanıtarak, kendisinin psikolog yerine geçemeyeceğini ve verilen uygulamanın da bir terapi programının yerini tutamayacağını

iletmektedir. Danışanlara “Kendinizi Nasıl hissediyorsunuz?”, “Neler yapıyorsunuz?” gibi sorular yöneltmektedir. Woebot, danışanlarla onların ruh hâlleri, duygu ve düşünceleri hakkında konuşarak yararlanabilecekleri video, etkinlik ve kitap tavsiyelerinde bulunmaktadır. Woebot, danışan bireylerin kullandıkları bilişsel çarpıtmaları anlayabilmeleri amacıyla kelime oyununa benzer bazı programları kullanmaktadır Yapılan çalışmada Woebot grubundaki katılımcı öğrenciler diğer gruptaki öğrencilere göre ortalama depresif olma puanlarında ciddi düzeyde bir azalma tespit edilmiştir. Ayrıca öğrencilerin depresyon belirtilerinde hafifleme yaşanmıştır.

Rizvi’nin arkadaşları ile yürüttüğü çalışmada akıllı telefon yazılımı olan DBT (Dialectical Behavior Therapy) Coach kullanmışlardır. Bu çalışmada DBT’nin alkol-madde bağımlılığı ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavilerinde etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı şekilde Tess isimli yapay zekâ sohbet robotu danışan bireylerde görülebilen kaygı ve depresyon düzeylerini hafifletmiş, yalnızlık yaşayan bireylerin tedavisinde ise çok etkili olmuştur (Gültekin, 2022). SARA adındaki android uygulama sayesinde alkol-madde bağımlılığı sorunu görülebilen gençlerin tedavi edilmesi mümkün olmuştur. Inkster ile arkadaşlarının yaptıkları bilimsel araştırmada YZ donanımlı mobil program Wysa’nın, depresyon tanılı hastaların tedavilerinde faydalı sonuçlar verdiği açığa çıkarılmıştır. Bilişsel davranışçı tekniğe göre tasarlanmış bir diğer yazılım programı olan Deprexis’in kullanılarak yapıldığı sekiz bilimsel çalışma bulgularını değerlendiren Twomey ve arkadaşları, programın depresyon bulgularını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (Gültekin, 2022).

YZ tabanlı teknolojiler ile terapi seansları esnasında danışanların yüz ifadelerini çözümleyebilen, onların kan basıncını, vücut sıcaklığı ile nörokimyasal aktivitelerini kaydedebilen teknolojilerin yanında hasta ile ilgili oturumda alınan önemli notları, testlerin sonuçlarını ve sosyal medya verilerini değerlendirerek analiz yapan YZ temelli programların, terapistle kolaylık sağlayabileceği belirtilmektedir (Erol ve Erol, 2019).

Psiko-terapi oturumlarını dinleyerek, bu oturumları özetleyebilen, danışan bireyin o günkü yaptığı konuşmalarını analiz ederek sınıflayabilen YZ uygulamalarının psikoterapistin gerçekleştirdiği seanslara yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Örnek olarak; danışan bireyin dil ile ilgili özelliklerini, bedensel ipuçları ile sosyal ipuçlarını kaydedip değerlendirebilecek YZ projeleri üzerinde çalışılmaktadır. Affectiva Affdex adlı bilgisayar yazılımının video kayıtlarında yer alan kişilerin yüz ifadelerini inceleyerek, sevinçli, mutsuz, mutlu, şaşkın, öfkeli ve nötr gibi duygu durumlarını ayırt ederek tanımlayabildiğini ayrıca çıktılarının elektromiyografi (EMG) sonuçlarıyla paralel olduğu tespit edilmiştir. Yapay Zekâ özellikli programlardan fobilerin tedavisinde de kullanılmıştır. Ayrıca danışan bireylerin yükseklik fobisinin giderilmesinde, şizofrenik hastalıkların tanı ve tedavilerinin sağlanmasında, cinsellikle ilgili sağlık problemlerinin tedavisinde, kumar oynama bağımlılığının giderilmesinde,

yeme davranışı bozukluklarının hastalık gidişatının tahmin edilmesinde (Haynos vd., 2020) yapay zekâdan yararlanılabileceğini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Güncel bir randomize kontrollü çalışmada chatbotlar aracılığıyla sağlanan psikoterapi uygulamalarının yetişkin danışanlarda depresyon ya da anksiyete semptomlarını hafiflettiğini ortaya koymuştur (Lim vd., 2021). Yıllar öncesinde dönemde yaklaşık 1971’de tasarlanan bir uygulama ile, kronik psikiyatrik hastalarda görülebilen paronaya durumlarını taklit edebilen bir program olarak, alandaki profesyonellere paronayak davranışların içyapısını tanımlayıcı bir kılavuz olması amacıyla tasarlanmıştı (Edipoğlu, 2023). Stanford Üniversitesi öncülüğünde paranoid şizofreninin bir simülasyon modeli olarak tasarlanan PARRY bu alanda öncül çalışmalardan biridir. Ayrıca yapay zekâ uygulamaları ile çeşitli psikiyatrik hastalıkların tedavilerinde yapay zekâ kontrolü ile müzik terapi yöntemlerinden de yararlanılmaktadır (Gültekin, 2022).

## **PSİKİYATRİ HASTALIKLARINDA KULLANILAN YAPAY ZEKÂ TEKNOLOJİLERİ**

### ***Sanal Gerçeklik Gözlüğü***

Sanal gerçeklik (SG), bireyi üç boyutlu özelliği olan sanal dünyanın içine alarak, bireylere bir gerçeklik ortamı sunmaktadır. Tarihte ilk kez, savaş gazisi olan kişilerde TSSB (Travma sonrası stres bozukluğu) tedavisinde olumlu sonuçlar vermesi nedeniyle hızla yaygınlaşan teknoloji çağımızda özgül fobilerin, Travma sonrası stres bozukluğunun, panik bozukluğun, obsesif kompulsif bozukluğun, dikkat dağınıklığının, hiperaktivitenin ve otizm spektrum bozukluklarının teşhis ve tedavilerinde kullanılmaya başlanmıştır. Sanal gerçeklik gözlükleri özellikle fobilerde kaçınmacı tepkilerin yoğun olduğu bozukluklarda, fobiye karşı maruz bırakma terapisinde kullanılmaktadır. Özellikle fobilerde uygulanan yaşantısal maruz bırakma teknikleri ve zihinsel imgeleme terapisinde, danışan bireyin temas etmekten kaçındığı nesne ve ortamlarla etkileşim kurabilmesi büyük öneme sahiptir. Sanal gerçeklik gözlükleriyle yaratılan dünyada, danışan bireyin gerçek hayatında kaçınmacı bir tavır gösterdiği nesne ve ortamlarla temas kurması ve ilgili korkularını yenebilmesi amacıyla önemli bir araç olarak kullanılmaktadır (Karadavut, 2022).

### ***Akıllı Kol Saati ve Get (Akıllı Bileklik)***

Giyilebilir teknolojiler alanında akıllı kol saatleri ile akıllı bileklikler oldukça önemli bir teknolojik araçlardır. Psikiyatri ve ruh sağlığı alanlarında bilhassa kaçınılan şeye karşı aşamalı maruz bırakma tekniklerinde danışanların kalp atım hızı ile buna bağlı gelişen anksiyete düzeylerini ölçmek, terapiyi doğru yönlendirebilmek adına oldukça anlamlı olarak kabul edilir. Akıllı kol saati teknolojileri sayesinde bireylerin fizyolojik bulguları

(nabız, biyolojik değişim ve duygusal yönden değişimleri) llerek, psikoterapinin akışına yn verilebilir (Karadavut, 2022).

### ***Dreem Headband (Rüya Kafa Bandı)***

Bipolar gibi duygu-durum bozuklarında, şizofreni gibi kronik psikotik tanı almış hastaların bir kısmı çok fazla oranda uykusuzluk problemleriyle karşı karşıya kalmaktadırlar. Sağlıklı bir şekilde biyolojik olarak bir düzen sağlayamayan danışan bireylerin ruh sağlığı yönünden sıkıntıya düştükleri bildirilmektedir. Bununla birlikte hastaların büyük bir kesimi uyku ile ilgili sorunlardan şikayetdir. Dreem Headband olarak üretilen teknolojiyle danışan bireylerin uyku düzenlemeleri beyne gönderilen sinyalizasyonlar ile kontrol edilmektedir (Karadavut, 2022).

### ***İnsansı Robotlar***

1973 yılında, Tokyo Waseda niversitesi bünyesinde, düz zeminde yürüyebilme özelliği olmamasına rağmen nesneleri tutarak, bulunduğu yerden başka bir yere bırakabilme ve ruh sağlığı açısından önemli bir uygulama olan insanlar ile Japonca iletişim kurabilme özelliğine sahip Wabot-1 retilmiştir. Honda şirketinin 2000 ‘li yıllarda tasarladığı Asimo ile çok hızlı bir ilerleyişe sahip olan insansı robotlar arasında en tanınmış olanı ise hiç şüphesiz Sophia’ dır. Sophia’nın insanlar ile yaptığı şakalar ve çarpıcı açıklamalarla oldukça ilgi kazanmıştır. İnsansı robotlar arasında günümüzde en ileri boyutu olarak kabul edilen versiyonu ise, 2021 yılında Engineered Art platformu tarafından dünyanın en gelişmiş insansı robotu olarak tasarlanan ve tanınan Ameca’ dır. (Karadavut, 2022; Alan ve Zengin, 2023).

### ***Metaverse Kavramı***

Dünyada özellikle pandemiyle başlayan sürede insanlar, var olan mevcut bir gerçekliğin dışında farklı bir alternatif yaşamın olması gerekliliğiyle karşı karşıya kalarak Metaverse kavramını ne çıkarmışlardır. Metaverse uygulaması, dünyada sağlık alanında terapist- danışan kavramını önemli derecede etkileyebilir. Özellikle maddi boyut, ulaşılabilirlik, uyumluluk durumu, uyarlamayla ilgili özellikler, motivasyonun artırılması ve danışanlara kolaylıklar sağlaması gibi avantajlar sunması sebebiyle bu gelişmiş teknolojilerin sağlık alanlarında yaygınlaşarak tercih edileceği tahmin edilmektedir. Özellikle Parkinson tedavisi, özgül fobilerde maruz bırakma terapisinde, ağrı yönetimi uygulamaları, acil durumlarda afet yönetimi alanlarında, salgın ve bulaşıcı hastalıkların yönetiminde, metaverse ile ilişkili Wii oyun istasyonlarının kullanımının yaygınlaşması kaçınılmaz gözükmektedir. (Yılmaz, 2019:12- 34 ).

## **YAPAY ZEKÂNIN PSİKİYATRİ VE RUH SAĞLIĞI UYGULAMALARINDA KULLANIMINA DAİR SORUNLAR VE ELEŞTİRİLER**

YZ programlarının psikiyatri ve ruh sağlığı alanlarında kullanımına olumlu yaklaşanlar olduğu gibi farklı sıkıntılar nedeniyle eleştirenlerde bulunmaktadır (Muller, 2021). Brunn ile arkadaşları, yapay zekâ programlarının ruh sağlığı ve psikiyatri hizmetleri ile birleştirilmesinin bu alanlarda köklü bir değişimi de beraberinde getirebileceğini vurgulamaktadırlar (Gültekin, 2022). Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda araştırmacılara göre yapay zekânın kullanımıyla, ruh sağlığı profesyonellerinin veri işleme veri yorumlama gibi yeni bilgi ve beceriler öğrenmesini ayrıca yapay zekâ programcıları ve veri yöneticileri gibi başka uzmanlarla etkileşime girmelerini gerektirmektedir. Dolayısı ile yapay zekâ teknolojilerinin ruh sağlığı hizmetlerine entegre edilmesi ile beraber sorumluluk ve güç dağılımlarında ciddi değişiklikler olabilecektir. Yapay Zekâ programlarının etkililiği, yapay zekâ kullanımına bağlı yasal ve etik sorunlar, ruh sağlığı profesyonellerinin alacakları eğitimlerinde katkı sağlayıcı yenilikler, profesyoneller ile yapay zekâ arasındaki ilişkilerin nasıl olacağı, hastanın ve ruh sağlığı alanında çalışan profesyonellerin yapay zekâ uygulamalarını nasıl karşılayacağı gibi konular önümüzdeki yıllarda ruh sağlığı alanının tartışacağı konular içerisinde yer almaktadır (Gültekin, 2022).

Günümüzde yapay zekâ programlarının gelişmesiyle bir insan terapistin olmadan ruh sağlığı hizmetlerinin verilebilmesine fırsat sunmaktadır. Ancak yıllarca geleneksel psikoterapi uygulamaları insandan-insana ve yüz yüze birebir olarak verilmiştir. Alandaki uzmanlar tarafından yapılan önemli eleştirilerden biri, canlı bir insan olmadan veya bir makine aracılığı ile verilen bu ruh sağlığı hizmetlerinin terapinin doğası üzerinde yapacağı etkidir. Örneğin; hastalar, terapötik yönden bu makinalar ile duygusal bir bağ kurabilecekler mi, sanal olarak karşılaştıkları bu yapay zekâ danışmanlara ne kadar güvenebilecekler, danışan bireylerin sahip oldukları duyu ve kapasitelerinden çok daha üstün olan bu sanal teknolojilerin kullanıldığı dikkate alınırsa danışan bireyler yapay akıllı sistemler ile nasıl etkileşime geçecek gibi sorular önem kazanmaktadır (Gültekin, 2022). Aşağıdaki tabloda Yapay zekânın ruh sağlığı hizmetlerinde kullanımına ilişkin sunduğu fırsatlar ve sorunlar yer almaktadır (Gültekin, 2022).

Tablo 1: Yapay Zekânın Psikiyatri ve Ruh Sağlığı Uygulamalarında Kullanımına Dair Fırsatlar ve Tehditler

Fırsatlar	Tehditler
<ul style="list-style-type: none"><li>* Hastalıkların teşhis, tedavi ve bakım kalitelerinin yükselmesi</li><li>* Profesyonellerin iş yüklerinin hafiflemesi</li><li>* Kolay ulaşım sağlanarak damgalanma endişesini ortadan kalkması</li><li>* Hastalıkların erken dönemde tanınması</li><li>* Parasal ödeneği düşürmesi</li><li>* Terapiyi daha ilgi çekici duruma getirmesi</li><li>* Geriatrik bireyler için tam zamanlı psikoterapi desteği sağlanması</li><li>* Bazı psikoterapötik müdahalelerde riski önlemesi</li><li>* Danışan bireylere özgü ilaçların geliştirilerek kişiselleştirilmiş tedavinin sağlanması</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>* Empati yoksunluğu nedeniyle psikoterapötik bağın kurulamamasında zorluklar</li><li>* Ön yargı geliştirerek ayrımcılığın oluşması</li><li>* Sorumluluk problemi</li><li>* Etik rehberlerin olmaması</li><li>* Güvenlik sağlama sıkıntısı</li><li>* İnsansı ve android tipteki robotların algılanma sıkıntısı yaşaması</li><li>* Psikiyatri alanlarında iş kaybı riski</li><li>* Uygulamaya dair diğer sorunların varlığı (Uzmanların eğitimlerinin yetersiz olması, danışan bireylerin sanal danışmana bağımlılık geliştirebilmesi vb. gibi)</li></ul>

Kaynak: Gültekin, 2022.

## REFERANSLAR

- Abbas, H., Garberson, F., Liu-Mayo, S., Glover, E., ve Wall, D. P. (2020). Multi-modular AI approach to streamline autism diagnosis in young children. *Scientific Reports*, 10, 5014.
- Ahmed, A., Ali, N., Aziz, S., Abd-alrazaq, A. A., Hassan, A., Khalifa, Elhusein, M. B., Ahmed, M., Ahmed, M. A. S., ve Househ, M. (2021). A review of mobile chatbot apps for anxiety and depression and their self-care features. *Computer Methods and Programs in Biomedicine Update 1*, 100012.
- Akkan, G., ve Ülker, S.V. (2023). Ruh sağlığı hizmetlerinde yapay zekâ uygulamaları ve ilişkili teknolojiler, *Fenerbahçe Üniversitesi Sosyal Bilimleri Dergisi*, 3(2), 242-263.
- Alan B., ve Zengin K. (2023). *İnsan zekâsından yapay zekâyâ*. Ankara: İksad yayınevi.
- Ćosić, K., Popović, S., Šarlija, M., Kesedžić, I., Gambiraža, M., Dropuljić, B., Mijić, I., Henigsberg, N., ve Jovanovic, T. (2021). AI-based prediction and prevention of psychological and behavioral changes in ex-Covid-19 patients. *Frontiers in Psychology*, 12, 782866.
- Çamoğlu, D. (2014). *Alan Turing ve yapay zekâ*. İstanbul: Bilim ve Gelecek Kitaplığı.
- Edipoğlu G. O. (2023). Yapay zekânın insan zekâsına psikoterapötik yaklaşımı. *Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi*. 3(1), 12- 18.

- Erol, K., ve Erol, A. (2019). Psikiyatride yeni bir dönem: Teknoloji ve yapay zekânın esinlendikleri. *Archives of Neuropsychiatry*, 56, 84-85.
- Ganguly, P., Kalam, A., ve Zayegh, A. (2017). Modelling of an optimum fuzzy logic controller using genetic algorithm. *International Conference on Modelling and Simulation* (pp. 327-337). Springer, Cham.
- Guzman, A.L. (2019). Voices in and of the machine: Source orientation toward mobile virtual assistants. *Computers in Human Behavior*, (90), 343-350.
- Gültekin, M. (2022). Yapay zekânın ruh sağlığı hizmetlerinde kullanımına ilişkin fırsatlar ve sorunlar. *İnsan & Toplum*, 12(3), 121-158
- Haynos, A., Wang, S., Lipson, S., Peterson, C. B., Mitchell, J. E., Halmi, K. A., Agras, W. S., ve Crow, S. J. (2020). Machine learning enhances prediction of illness course: a longitudinal study in eating disorders. *Psychological Medicine*, 51(8), 1392-1402.
- Karakaş, B. (2021). Sağlık alanında yapay zekâ çalışmaları. Yüksek Lisans Tezi, Üsküdar Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Nörobilim ABD, İstanbul.
- Karadavut U. (2022). *Sağlık bilimleri alanında uluslararası araştırmalar*. Konya: Eğitim Yayınevi.
- Kaul, V., Enslin, S., ve Gross, S. A., (2020). History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointest Endosc.* (92), 807–812.
- Kriksciuniene, D., Sakalauskas, V., Ognjanović, I., ve Šendelj, R. (2022). Discovering healthcare data patterns by artificial intelligence methods. Editör: D. Kriksciuniene, V. Sakalauskas. *Intelligent Systems for Sustainable Person-Centered Healthcare*. (pp.185-210). Springer.
- Li, S. H., Beames, J. R., Newby, J. M., Maston, K., Christensen, H., ve Werner-Seidler, A. (2021). The impact of COVID-19 on the lives and mental health of Australian adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28, 1-13.
- Lim, S. M., Shiau, C. W. C., Cheng, L. J., ve Lau, Y. (2021). Chatbot-delivered psychotherapy for adults with depressive and anxiety symptoms: A systematic review and meta-regression. *Behavior Therapy*, 53(2), 334-347.
- Liu, P. R., Lu, L., Zhang, J. Y., Huo, T. T., Liu, S. X., ve Ye, Z. W. (2021). Application of artificial intelligence in medicine: An overview. *Current Medical Science*, 1(11), 1105-1115.
- McGinnis, E.V., Anderau, S.P., Hruschak, J., Gurchiek, R.D., Lopez-Duran, N.L., Fitzgerald, K., Rosenblum, K.L., Muzik, M., ve McGinnis, R. S. (2019). Giving voice to vulnerable children: Machine learning analysis of speech detects anxiety and depression in early childhood. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 23: 2294-2301.
- Muller, R. T. (2021). *Is artificial intelligence the future of mental health?* <https://www.psychologytoday.com/intl/blog/talking-about-trauma/202103/is-artificial-intelligence-the-future-mental-health> adresinden 8.08.2024 tarihinde erişilmiştir.
- Ongsulee, P. (2017). Artificial intelligence, machine learning and deep learning. *15th International Conference on ICT and Knowledge Engineering (ICT&KE)*, (pp. 1–6). Bangkok, Thailand.

- Reese, B. (2020). *Yapay zekâ çağı dördüncü çağ: Akıllı robotlar, bilinçli bilgisayarlar ve insanlığın geleceği*. M. Doğan (Çev.). Ankara: Say Yayınları.
- Sarker, S., Jamal, L., Ahmed, S.F., ve Irtisam, N. (2021). Robotics and artificial intelligence in healthcare during COVID-19 pandemic: A systematic review. *Robotics and Autonomous Systems*, 146, 103902.
- Say, C. (2018). *50 soruda yapay zekâ* (3. Baskı). İstanbul: Bilim ve Gelecek Kitaplığı.
- Shabankareh, S.G., ve Shabankareh, S.G. (2019). Improvement of edge-tracking methods using genetic algorithm and neural network. *5th Iranian conference on signal processing and intelligent systems (ICSPIS)*. (pp. 1-7), Shahrood, Iran.
- Soysal P., ve Tükek T. (2022). Tele Sağlık. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi.
- Svensson, A. M., ve Jotterand, F. (2022). Doctor Ex Machina: A critical assessment of the use of artificial intelligence in health care. *Journal of Medicine and Philosophy*, 47(1), 155-178.
- TRAI. (2017). Turkish Artificial Intelligence Initiative. <https://turkiye.ai/kaynaklar/yapay-zeka-zaman-cizelgesi/> adresinden 25 Ağustos 2024 tarihinde alınmıştır.
- Verma, M. (2018). Artificial intelligence and its scope in different areas with special reference to the field of education. *International Journal of Advanced Educational Research*, 3 (1), 5-10.
- Yıldız S. (2019). Artificial intelligence based e-commerce types and consumer behaviours. Yüksek Lisans Tezi, Bahçeşehir Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Yılmaz, A. (2019). *Yapay Zekâ*. İstanbul: Kodlab Yayınları.
- Topol E.J. (2019). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*, 25, 44-56.
- Turan, B., Gülşen, M., ve Yılmaz, A.E. (2022). Psikiyatrik bozukluklarda yapay zekâ uygulamaları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 75(1), 56-62.
- Yavuz, A. (2023). Yapay zekâ' nın psikiyatri üzerindeki etkisi: Faydalar ve endişeler-tartışmalı bir 'yazardan' görüşler. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 34(2), 65-67.
- Zhang, X., Wang, R., Shama, A., ve Deverajand, G. G. (2021). Artificial intelligence in cognitive psychology-Influence of literature based on artificial intelligence on children's mental disorders. *Aggression and Violent Behavior*, 101590.



# **Dededen Toruna Her Yönüyle Kumar Bağımlılığı ve Tedavi Yöntemleri**

**Sema İÇEL<sup>1</sup>**

1- Dr. Öğr. Üyesi; Gaziantep İslam, Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi.  
icelsema@gmail.com ORCID No: 0000-0002-5106-4552.

## ÖZET

Davranışsal bir bağımlılık türü olan kumar bağımlılığı diğer bağımlılıklar gibi birçok olumsuz etkiye sahiptir ve tüm bu olumsuz çıktılara rağmen devam edebilen, önemli ruhsal sorunlara ve işlevsellikte azalmaya sebep olan bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Teorisyenler kumar bağımlılığının etyolojisinde ve sürdürülmesinde sosyal faktörler ile çevresel faktörlerin önemine vurgu yapmakla birlikte bağımlılığa neden olan ana etkenler olarak aile etkileri üzerinde yoğunlaşmaktadırlar. Bu durumun özellikle erkek bireylerde negatif duyguların yaşanmasından sonra kumara yönelerek kumara ayrılan zamanın artırılmasına sebep olduğu bilgisine ulaşılmaktadır. Bu sonuca ulaşılmasında çocukların kendi ebeveynlerini rol-model olarak almalarının etkili olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca kumar bağımlılığının oluşması, gelişmesi ve sürdürülmesinde genetik faktörlerin etkili olduğu belirtilmektedir. Özellikle aile içindeki bazı bireylerde kumar bağımlılığı öyküsünün olması, yaşanan coğrafi bölge, göç etmek zorunda kalma ve bir azınlık grubun üyesi olmasının kumar oynama bozukluğu bulunan bireylerde karşılaşılan ortak faktörler olduğu tespit edilmiştir. Aile üyeleri arasında sorunlu bir kumar öyküsünün bulunması diğer bireyleri etkileyerek kumar oynama riskini arttırmaktadır. Bu ailede büyüyen çocuğun örnek aldığı dede, baba, abi vs gibi kişilerden kumar davranışını öğrenmesi ve sonunda dededen toruna geçen bir miras gibi ileride kendi yaşantısında da devam ettirdiği görülmektedir. Gün geçtikçe yaygınlaşan kumar bağımlılığı bireysel ve toplumsal açıdan birçok psiko-sosyal sorunları da beraberinde getirmektedir. Kumar bağımlılığı bireyler açısından değerlendirildiğinde depresyon, intihar girişimleri, okul ve iş yaşamında başarısızlıklar, kişilerarası ilişkilerde bozulmalar, ebeveyn ihmali, aile içi çatışma ve boşanmalar görülmektedir. Toplum açısından değerlendirildiğinde ise toplum içerisinde itibar kaybı ile suç davranışı sayılabilecek davranışlara yönelme olmaktadır.

Kumar bağımlılığı ve buna bağlı zararları hafifletmek için etkili olan tedaviler olsa da bireylerin damgalanma korkuları, utanma duyguları ve bağımlılığı kabul etmede güçlükler gibi nedenlerle, kumar bağımlılığı olan kişilerin sadece küçük bir kısmı tedaviye erişmektedir. Kumar bağımlılığı ile mücadelenin etkili sonuçlar verebilmesi için bağımlı bireyler, aile ve toplumu bütünüyle ele alan stratejiler geliştirilmelidir.

*Anahtar Kelimeler – Kumar bağımlılığı, psikososyal, semptom, tanı, tedavi.*

## BAĞIMLILIK KAVRAMI

Literatürde bağımlılığın oldukça fazla tanımının olmasına rağmen en genel tanımıyla; bağımlılık bir bireye, nesneye veya bir varlığa karşı konulamaz bir istek duyulması, başka bir iradenin kontrolü altına girilmesi

ve kişilerin ruhsal, fiziksel, sosyal yaşamlarına zarar vermesine karşın bu patolojik davranışı sürdürmekten vazgeçemedikleri durumdur (Köknel, 1998).

Bağımlılık, diyabet veya yüksek tansiyon gibi kronik olarak devam eden, ne yazık ki tamamen iyileştirilemeyen fakat onunla yaşamayı öğrenerek hayatını yönetebilen bir beyin hastalığıdır. Nasıl ki yüksek tansiyon hastalığı olan bir birey günlük yaşamını yönetebiliyor, evlenerek çocuk sahibi olabiliyor ve çalıştığı işe gidebiliyorsa, madde bağımlısı olan bir birey de aile, sosyal ve iş yaşamını aynı düzeyde yönetebilmektedir. Bağımlılık, insan beynini etkileyen dünyada en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Depresyon, iki uçlu duygu durum bozuklukları, Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu vb. sorunlar genellikle bağımlılığın yanında görülen psikiyatrik sorunlardır (Aktan, 2018).

### ***Bağımlılık Belirtileri***

- Bağımlılık oluşturan davranışı sürdürmek için başkalarından bir şeyler çalmak ya da satmak,
- Önceden ilgisini çeken şeylere dahi ilgisini kaybetmek,
- Öfkesini kontrol edememek, sürekli olarak kızgın, karamsar ve depresif hissetmek,
- Yaşamına zarar verdiğini bilip ve gördüğü halde bağımlı olduğu o şeyi tekrarlamak,
- Yeme alışkanlıklarında, uyku düzeninde ve kiloda değişiklikler yaşamak,
- Bireyin bırakmaya çalışsa bile kendini hasta ve zayıf olarak hissetmek (Health Direct, 2024).

Bağımlılık ilk zamanlarda alkol ve uyuşturucu maddeler ile ilişkili sağlık sorunlarını kapsayacak biçimde tanımlanması ile beraber günümüzde bazı davranış örüntülerinin de bağımlılık tanımına eklendiği görülmektedir (Karim ve Chaudhri, 2012; Özsat, 2023). Davranışsal bağımlılık; belirli bir davranış örüntüsüyle karakterize, fiziksel herhangi bir maddeye dayandırılmayan, fiziksel ve psikososyal yönden olumsuz sonuçları olan bir bağımlılık türüdür. Kumar, İnternet, yemek, oyun, bilgisayar, alışveriş, seks ve egzersiz gibi bağımlılıklar davranışsal bağımlılıklar olarak bilinmektedir (Petry, 2016; Özsat, 2023). Davranışsal bağımlılık türlerinden biri olan kumar; belli bir ücret karşılığında oynanan, bireyde şansa bağlı olarak maddi kazanç ya da kayba sebep olan eylemdir (Adams ve Rollings, 2014; Özsat, 2023).

## DAVRANIŞSAL BİR BAĞIMLILIK TÜRÜ OLARAK KUMAR: TANIM VE TANI KRİTERLERİ

Davranışsal bağımlılık türlerinden biri olan kumar; belli bir ücret karşılığında oynanan, bireyde şansa bağlı olarak maddi kazanç ya da kayba sebep olan eylemdir (Aka, 2023; Adams ve Rollings, 2014). Patolojik kumardan ilk kez 1892’de bahsedilmiştir. Patolojik kumarın genel tanımı dört boyuttan oluşur bunlar; kazanma, kaybetme, çaresizlik ve umutsuzluğa tepkidir (Öztürkmen, 2023; Lesieur ve Rosenthal, 1991).

Kumar bağımlılığı ile ilgili yapılan bilimsel çalışmalarda bağımlılığın altı gelişim basamağı olduğu bildirilmektedir. Bunlar: başlama aşaması, pozitif sonuçlar aşaması, kabul edilmeyen negatif sonuçlar aşaması, değişim süreci, bırakma aşaması ve nüksleri önlemedir. Oyun Akışı yönünden incelendiğinde şans ve beceri olarak bilinen kumar çeşitleri ikiye ayrılır bunlar: Sürekli oyunlar ile süreksiz oyunlardır. Sürekli oyunlar, kazanmanın ve kaybetmenin çok az bir zaman süreci içerisinde meydana geldiği oyunlardır. Bu kadar kısacık bir sürede oynanan oyunlarda kaybedenin ya da kazananın belli olması bu gibi kumar oyunlarının “Aktif Tip” oyunlar olarak sınıflandırılmasına neden olmuştur. Bu şekilde oynanan oyunlardan bazıları “Rulet, oyun makineleri ile kâğıt oyunları” dır. Süreksiz oyunlar ise, oyun oynandıktan sonra sonucu hemen belli olmayan, oyun ve sonuç arasında belli bir zaman aralığının olduğu oyunlardır. Bu tip kumar oyunlarının sonucunun, oynandıktan uzun bir süre sonra belli olması bu oyunların “Pasif Tip” oyunlar olarak tanımlanmasına sebep olmuştur. Pasif tip oyunlardan bazıları “Milli Piyango, Spor-Toto ile Sayısal-Loto” dur. Aktif oyunlar pasif oyunlara nispeten bağımlılık riski daha fazla olan oyunlardır. Buradan hareketle kumar oyunlarından, kısa sürede sonuç alınan oyunlar, uzun sürede sonuç alınan oyunlara göre daha fazla bağımlılık riski taşıdığını söyleyebiliriz (Öztürkmen, 2023).

Kumar bağımlılığının tanı kriterlerinin belirlenmesinde Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) iki önemli kurumu teşkil etmektedir. Öncelikle APA’ nın “Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı” (DSM) bu konu ile ilgili ilk akla gelen eserdir. (Aka, 2023) DSM-5’in son sürümünde kumar oynama bozukluğu ‘maddelerle ilişkili olmayan bağımlılıklar’ çatısı altında sınıflandırılmıştır (APA, 2013). Buradan çıkan en önemli sonuç, kumar bağımlılığının bir bağımlılık türü olarak onaylanması ve kabul görmesidir (Tamam ve Çakmak, 2020: 119).

### ***Kumar Oynama Bozukluğunda Psikiyatrik Tanı Kriterleri***

DSM-5’e göre; bir yıllık süre diliminde aşağıdakilerden dördü (veya dörtten fazlasını) ile görülen, klinik açıdan anlamlı bir biçimde işlevsellikte dağılmaya ya da sıkıntılara yol açarak inatçı ve sürekli yineleyen sorunlu kumar davranışları şöyledir:

1. Ortaya çıkan heyecan duygusunu zirveye çıkarmak için sürekli ve artan miktarlarda parayla kumar oynama isteğini durduramama,
2. Kumar oynamayı bırakma ya da sınırlandırma durumunda gergin ve asabidir,
3. Tekrarlayan bir biçimde kumar oynamayı bırakma, azaltma veya kontrol altına alma çabalarında başarısız olma,
4. Sıklıkla ve inatçı bir biçimde kumar oynama üzerine kafasını meşgul eder (örn. geçmiş kumar deneyimlerini tekrar yaşama hakkında sürekli düşünmesi, bir sonraki kumar oynama eylemini planlaması ya da engellemesi veya kumar oynayabilmek için para kazanmanın yollarını düşünmesi),
5. Genellikle kendini gergin hissederken kumar oynar (örn. Kaygılı olması, çaresiz hissetmesi, suçluluk duygusu yaşadığında endişeli ve depresif olduğunda),
6. Genel olarak kumarda parasını kaybettikten sonra, kaybettiklerini yerine koymak (eşitlemek) için başka bir zamanda yeniden kumara başvurması,
7. Kumarla olan ilişkisinin düzeyini gizlemek için yalan söylemesi,
8. Kumar nedeni ile önemli bir ilişki, çalışma, eğitim ve kariyer fırsatlarını riske eder veya yitirir,
9. Kumar oynamanın yol açtığı umutsuz ve kötü mali durumunu telafi etmek için başkalarına güvenir (APA, 2013; Aka, 2023).

### ***Kumar Bağımlılığı Şiddeti***

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının 5. Baskısına göre kumar oynama bağımlılığının dereceleri şöyledir:

- Hastalarda 4/5 belirti varsa hafif derecede olarak tanı alır
- Hastalarda 6/7 belirti varsa orta derecede olarak tanı alır
- Hastalarda 8/9 belirti varsa ağır derecede olarak tanı alır (APA, 2013; Aka, 2023; Health Direct, 2024).

### ***Kumar Bağımlılarının Özellikleri***

- Bir çeşit düşünce çarpıtmalarına (inkâr eder, boş inançlar gösterir, kendine aşırı derecede güvenir, güç ve denetimi kendi elinde bulundurduğuna inanır vs.) sahip olma.
- Kumar bağımlısı olan birçok kişi yaşadıkları tüm olumsuz olayların sebebini de çözümünü de paraya bağlamaktadırlar.
- Bu kişiler, genellikle ileri safhada yarışmacı, hareketli, bulunduğu yerde duramayan, çok çabuk sıkılan ve enerjileri çok yüksek olan bireylerdir.
- Başka kişiler tarafından onaylanmaya aşırı önemseyen ve aşırı düzeyde savurgan kişilerdir.
- Kumar oynamadığı zamanlarda kendilerini aşırı derecede iş verebilecekleri gibi işlerini yetiştirme adına son dakikaya kadar

bekletip, bütün işleri bir anda yapmaya uğraşan bir özellikte de olabilirler.

- Zorlandıkları zamanlarda çoğunlukla meydana gelen sağlık sorunları (tansiyon, ülser, migren gibi) artmaya yatkın olabilmektedirler.
- Bu kişilerde intihar düşünceleri ve eylemleri oldukça yüksek bir seviyede görülebilmektedir (Yavuz, 2020; Köroğlu, 2012: 457-458).

### ***Kumarın Tarihçesi***

İnsanoğlunun ilk kez kumarla tanışması ve yaşamının bir parçasını oluşturması ilk çağlara uzanmaktadır. Yaklaşık olarak M.Ö 3000 tarihinde Mısır'daki bazı mezarların içine oyun zarları tespit edilmesi kumar davranışını en eski çağlardan beri var olduğunun bir ispatı niteliğindedir (Şen, 2022). Kumarın ilkel çağlardan beri var olduğuna inanan tarihçilerden bazıları M.Ö. 200 yılları sıralarında Çin Hanedanlığında piyango düzenlediği bildirilmektedir (Şen, 2022).

Orta Çağ'ın son zamanlarına doğru ise halka açık olan piyangolar Avrupa'daki bazı milletler aracılığıyla yapılmaya başlandı. Bir piyangoya başlamanın en ilk nedeni, genel açıdan bakıldığında yaşanan bölgenin yaşam koşullarının uygun olmasını sağlamak ve fakir insanların ihtiyaçları için gelir toplamak olduğunu görüyoruz. Geçmişe baktığımızda I. Frances 1530 tarihinde Fransa'da o tarihlerde ortaya çıkan maddi yetersizliklere çözüm olması için yönetim kumar oyununu desteklemiştir (First Movement, 2024).

17. yüzyılın başlarında İtalya'da kumarhaneler ortaya çıkmıştır. Örneğin, Venedik'te 1638 tarihinde Ridotto, kontrollü bir kumar ortamı oluşturmak için kuruldu. Kumarhaneler 19.yüzyılın başlarında bütün Avrupa kıtasında yayılmaya başlamıştır. Hatta ABD 'de çok fazla sayıda resmi bir kimliği olmayan kumarhane olarak işlev gören yerler mevcuttu (Şen,2022).

Kumar oynama davranışı son yıllarda dünyadaki çok sayıda ülkelerde oldukça yaygın, kişilerin sosyalleşmesi yönünden kabul edilebilir bir oyun etkinliği haline dönmüştür (McComb ve Sabiston, 2010).

2011'de ise New Jersey çevrimiçi kumarı yasallaştırdı. Bu nedenle insanlar bu kumara daha çok ilgi göstermeye başladı. Amerika'da eyalet eyalet kumarı yasallaştırma ile ilgili bir hareket görülmeye başladı. Mobil cihazlardan da kumar oynamada da çok hızlı artış meydana gelmeye başladı. Dünya geneline baktığımızda da kumar oynayan bireyler yavaş yavaş masaüstü bilgisayarlardan uzaklaşıp el cihazlarına yönelmektedir (McComb ve Sabiston, 2010).

## KUMAR BAĞIMLILIĞININ ETYOLOJİSİ

Kumar bağımlılığı ile ilgili yapılmış olan araştırmaların genelince bağımlılar arasında ortak bazı özellikler tespit edilmiştir (Lorains vd., 2011; Aka, 2023).

Bu ortak özellikler ayrıca kumar bağımlılığında risk etmenlerini veya kumar oynama nedenlerini de oluşturmaktadır (Tamam ve Çakmak, 2020: 128).

### *Kumar Oynama Bozukluğunun Nedenleri*

#### *Biyolojik Faktörler*

Kumar oynama bozukluğunun nedenlerinden özellikle nörotransmitter maddelerin etkili olduğu belirlenmiştir. Özellikle dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin kumar oynama bozukluğuyla ilişkili olduğu (Potenza, 2013:660; Aka, 2023), Wilson ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada da serotonin hormonunun alkol ve sigara bağımlılığında olduğu gibi kumar oynama bozukluğu üzerinde de etkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır (Wilson vd., 2013:550). Genellikle nöroadrenalinin kumar davranışının uyarılmasıyla, serotoninin kumar davranışının başlatılması ve bırakılması ile, dopaminin de haz ve ödülle ilgili olduğu öne sürülmektedir. Biyolojik faktörler arasında genetik faktörler de ön plana çıkmaktadır. Kromozomal geçişin kumar bağımlılığı arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda, bağımlılığın oluşmasının yanında kumar bağımlılığının gelişmesinde ve bağımlılığın sürdürülmesinde kromozomal faktörlerin etkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca genetik ve kromozom çalışmalarından yola çıkarak kumar bağımlılığının bir tür ödül eksikliği sendromundan kaynaklanabileceği vurgulanmaktadır (Gyollai vd., 2014:3993). Genetik faktörlerin kumar oynama bozukluğuyla ilgili olduğu tezinin ileri süren bilim insanlarının vurguladıkları önemli bir nokta da ikiz araştırmalarıdır. Bu konuda Lin ve arkadaşlarının 3359 tane ikiz çiftle yürüttükleri bilimsel araştırmada kromozomal faktörlerin kumar oynama bozukluğu üzerinde %35 den neredeyse yarıdan fazlasına kadar anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır (Aka, 2023).

#### *Psikolojik Faktörler ve Komorbidite*

Kumar bağımlılığı bulunan kişiler arasında pek çok ortak psikolojik özellikler ile komorbidite (eş tanı) yer almaktadır. Depresyon bunların başında gelmektedir. Ayrıca duygu durum bozuklukları diye bilinen bipolar bozukluklar, obsesif-kompulsif bozukluk olarak bilinen dürtü kontrol bozuklukları, alkol-madde kullanım bozuklukları, ağır psikotik hastalıklar, kişilik bozuklukları distiriktibilite/hiperaktivite bozuklukları ile nörolojik hastalıklar kumar bağımlılığına neden olan psikolojik faktörlerdendir (Mantar ve Demet, 2015: 517). Kumar bağımlılığı ve psikolojik faktörler

üzerine yapılan araştırma sonuçlarına göre kumar oynama bozukluğu tanısı olan hastaların üçte ikisinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk mevcuttur (Shek vd., 2012: 387). Bunların yanı sıra çocuklukta kötü muamele görme, negatif duygu-durumlar ile baş etme davranışlarının da kumar oynamaya iten nedenlerden olduğu belirtilmektedir. Ayrıca Black ve arkadaşlarının araştırmalarında kumar oynama bağımlılığına sahip kişilerin yaklaşık %61'inde çocukluk çağında psikolojik, bedensel veya cinsel yönden istismara uğradıklarını bildirmişlerdir (Black vd., 2012: 5).

### ***Sosyal ve Demografik Faktörler***

Bilhassa yüksek riskte kumar oynama davranışının fazla olduğu durumların nedenleri incelendiğinde, altta yatan faktörlerden sosyokültürel faktörlerin yer aldığı söylenmektedir (Çakıcı vd., 2019: 123; Vafaie ve Kober, 2022: 641). Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda özellikle aile içindeki bazı bireylerde kumar bağımlılığının olması, yaşanan coğrafi bölge, göç etmek zorunda kalma ve bir azınlık grubun üyesi olmasının kumar oynama bozukluğu bulunan bireylerde karşılaşılan ortak faktörler olduğu tespit edilmiştir. Aile üyeleri arasında sorunlu bir kumar öyküsünün bulunması diğer bireyleri etkileyerek kumar oynama riskini arttırmaktadır. Bu ailede büyüyen çocuğun örnek aldığı dede, baba, abi vs gibi kişilerden kumar davranışını öğrenmesi ve sonunda dededen toruna geçen bir miras gibi ileride kendi yaşantısında da devam ettirdiği görülmektedir (Economou vd., 2019; Massatti vd., 2017: 47).

Nitekim teorisyenler kumar bağımlılığın oluşması ve sürdürülmesinde sosyal ve çevresel faktörlerin önemine vurgu yapmakla birlikte bağımlılığa neden olan ana etkenler olarak aile etkileri üzerinde yoğunlaşmaktadırlar. Bu durumun özellikle erkek bireylerde negatif duyguların yaşanmasından sonra kumara yönelerek kumara ayrılan zamanın artırılmasına sebep olduğu bilgisine ulaşılmaktadır. Bu sonuca ulaşılmasında çocukların kendi ebeveynlerini rol-model olarak almalarının etkili olduğu ileri sürülmektedir. Ailenin yanında problemlili kumar oynayan arkadaş ya da akranın olması ayrıca kumarın içinde bulunulan sosyal çevre ya da toplum tarafından onaylanmasının da kumar oynama riskini arttırdığı belirtilmektedir (Diclemente, 2016: 7-9; Dennison vd. 2021: 1). Bu verilere ek olarak 10 yaşın altındayken kumara başlama öyküsünün olması ve çocukluk döneminde yetişkinlerin kumarına maruz kalmasının ilerde kumar bağımlılığı riskini arttırdığını tespit etmiştir. Ayrıca çocuğun tek ebeveynli olması ya da ebeveynlerinden ayrı yaşama koşulları da kumarla tanışma potansiyelini arttırmaktadır (González-Roz vd., 2017: 371). Kumar bağımlılığı bulunan birçok kişi için önemli bir risk faktörü olarak görülen bir diğer faktör ise, göçmen ya da azınlık statüsünde bulunmaktır. Kimi toplumlarda azınlık olmak, kimi toplumlardaysa göçmen statüsünde yer almak kumar oynama bozukluğunu etkileyen faktörler olarak (Çakıcı vd., 2019:123). Canale ve arkadaşlarının ergenler üzerinde yürüttükleri

araştırmalarında azınlık grubu oluşturan göçmenlerin, göçmen olmayanlara kıyasla iki kat daha fazla kumar bağımlılığı geliştirdiklerini, öte yandan birinci nesil göçmenlerin diğer nesillerdeki göçmen bireylerden daha fazla oranda sorunlu kumar oynama durumuna sahip olduklarını bildirmişlerdir. Genel itibarıyla kumar oynama faaliyetlerinin göçmen statüsündeki yaygınlık oranının ise %12,9 ile %87 arasında değiştiği belirtilmekle birlikte kumar bağımlısı tanısı almada kültürel etkinin önemine işaret edilmektedir (Canale vd., 2017: 125).

Bazı kültürel grupların kumar oynama sorunlarını geliştirme ihtimalini arttırdığı ve dolayısı ile kumar sorunlarının neden olduğu bağımlılığı araştırırken kültürel değişkenlerin araştırılmasının zorunluluğu öne sürülmektedir. Örnek olarak Çin toplumu ile Yahudi toplumlarında kumarın diğer topluluklara kıyasla çok daha fazla olduğu yapılan araştırma sonuçlarıyla ortaya konulmuştur. Bu durumun bir nedeni olarak ise Çin'in tarihsel ve kültürel yapısı içerisinde zar ve kart gibi kumar oynamak için kullanılan araçların uzun bir geçmişi ve popülerliğinin olduğunun söylenmesidir. Çin toplumundaki bu durumun aksine Müslüman toplumlarda ise hiç çaba gösterilmeden haksız yere para kazanmanın bir yolu olan kumarın günah olarak sayıldığı görülmektedir Okuda ve arkadaşları Kumar bağımlılığını sosyolojik ve kültürel açıdan değerlendirirken insanların tutumlarının ve davranışlarının üstünde önemli derecede etki yaratan din ve dindarlık yapılarının da kumar oynama bozukluğu ile ilişkisinde dikkate değer olduğunu belirtmektedirler (Okuda vd., 2016: 287). Nitekim adölesan bireyler üzerinde yapılan bir araştırmada dini önemsiz görmeyeyle problemli düzeyde kumar oynama arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur Bireylerin din ve dindarlık düzeylerinin kumar bağımlılığı üzerindeki rolünü araştıran bir diğer araştırma da düşük inanç düzeyi yüksek düzeyde sosyal ve problemli kumar oynama oranları ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum kumar oynamayı kesin olarak yasaklayan İslam inancının inançlı Müslüman toplumlarda koruyucu bir rol oynadığına dair sonuçtur. Kumar bağımlılığının nedenleri açıklanırken sosyo-demografik değişkenler ön plana çıkmaktadır. Kumar bağımlısı olan kişilerdeki görülen bu sosyo-demografik değişkenlerin en önemlileri kişilerin cinsiyet durumları ile yaşlarıdır (Ghandour ve El Sayed, 2013: 279; Cunha vd., 2017). Kumar bağımlılığında demografik faktörlerin incelendiği araştırmaların ortak sonuçlarına göre erkeklerin kadınlara kıyasla çok daha fazla kumar ile ilgili olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte erkeklerde finansal yönden risk alma tutumlarının kadınlara göre daha fazla olduğu ve heyecanlanarak eğlenme, sosyal ilişkilere girme ve para kazanma arzusu gibi kumar oynama motivasyonlarının daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (Ghandour ve El Sayed, 2013: 279). Kadın bireyler ise daha çok ruhsal sıkıntılarından bir kaçış yolu olarak kumar oynamaya başvurmaktadırlar (Ögel, 2017: 261). Kumar oynamaya başlama yaşı olarak da literatür ağırlıklı olarak çocukluk ve gençlik dönemini işaret etmektedir. Özellikle yaşamın erken

dönemlerinde kumarla tanışmanın bağımlılık açısından daha büyük riskler taşıdığı ifade edilmektedir (Ögel ve Şimşek, 2021).

## **KUMAR BAĞIMLILIĞININ PSİKOSOSYAL ETKİLERİ**

Kumar bağımlılığı, bireylerde ruhsal, sosyal ve maddi açılardan risk faktörü oluşturmaktadır. Kumar oynama bozukluğu; başlangıç dönemlerinde ciddi düzeyde fizyolojik ve psikolojik semptomlar olmaması nedeni ile erken evrede fark edilemeyebilir. Bu sebeple bireylerin kumar oynama davranışı çok hızlı bir şekilde patolojik hale gelebilir. Kumar oynama bozukluğunda tekrar kumar oynamanın başladığı yinelenmeler oldukça sık görülmektedir (Gerçekcioğlu, 2023).

Kumar bağımlılığı yalnızca bağımlı kişileri değil, o kişilerin yaşadıkları çevre ve toplumu da önemli derecede etkilemektedir (Macit, 2021). Tüm dünyada her toplumsal düzeylerde görülebilen kumar bağımlılığı sorunu, çağdaş toplumların en yaygın sorunlarından biridir. Kumar bağımlılığı pek çok psikiyatrik hastalıklarla karakterize olup birey ve toplum için psikolojik problemlere neden olabilmektedir (Hutul ve Karner-Hutuleac, 2022). Kumar oynama bozukluğu yalnızca yetişkin bireyler arasında değil özellikle adölesan bireyler ile gençler arasında internet kullanımının da daha fazla olmasından kaynaklı risk faktörü oluşturmaktadır Sorunlu kumar oynama davranışı üniversite öğrencisi olan genç bireylerde akademik başarıda düşme, sosyal ilişkilerde problemler ve intihar eyleminde bulunma gibi etkileri olabilmektedir. Kumar bağımlılığı gösteren kişilerde duygusal ve davranışsal açılardan sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bağımlı olan bireyler yaşamsal sorunlar ile başa çıkamama, kronik mutsuz olma hali, benlik saygısında düşme, kendine güvenmeme, çaresizlik, saldırgan tutum gösterme ve intihara meyilli olma gibi birtakım duygular ve davranışlar gösterebilirler (Köksoy Vayisoğlu vd., 2019). İleri düzeyde depresyon belirtilerinin kumar bağımlılığını artırdığı söylenmektedir. Bu nedenle depresyonun erken dönemde saptanarak tedavi edilmesi, bireylerde düzelme sağlamak ve alışkanlıklarının tekrarlanma ihtimalini azaltmak için önemlidir (Rogier vd., 2020). Kumar bağımlılığının sadece maddi değil ruhsal ve sosyal alanlarda da zararları olduğundan bireyler günlük işlerini ve sosyal hayatlarını fazlasıyla ihmal edebilmektedirler. Bu nedenden dolayı bireyler mesleklerini ya tehlikeye sokarlar veya kaybederler. İşlerini çıkarılan bireyler kumar oynayabilmek için gerekli parayı temin etmek üzere yasa dışı yollara başvurabilirler, tasarruf ve yatırımlarını tüketebilirler ya da borçlanabilirler (Ögel, 2017). Kumar bağımlılığı bireylerde için güvencesiz ekonomik kaynak, barınma ve günlük yaşamlarını idare etme sorunlarıyla ilişkili olabilmektedir (Matheson vd., 2022).

Sonuç olarak kumar bağımlısı olan bireylerin depresyon, intihar düşünceleri ve eylemleri olabilir Buna bağlı olarak bağımlı bireyler çevresini etkileyerek sosyal yaşamda zorluklar yaşamaktadırlar Ruhsal ve sosyal

etkilerinin yanında bireyler yaşayacakları maddi kayıpların telafi edilemeyeceğini fark ettiklerinde ise psikososyal sorunlar veya yasal problemler nedeni ile tedavi arayışına girerler (Brokke vd., 2022).

## **KUMAR BAĞIMLILIĞINDA TEDAVİ**

Kumar bağımlılığında ve buna bağlı zararları hafifletmek için etkili olan tedaviler olsa da kumar bağımlılığı olan kişilerin sadece küçük bir kısmı tedaviye erişmektedir (Quigley, 2022). Kumar bağımlılığı tedavisi süresince bireylerin damgalanma korkuları, utanma duyguları, bağımlılığı kabul etmede güçlükler bireylerde tedaviyi engelleyen faktörleri oluşturmaktadır. Kumar bağımlılığına özgü tedavilerde güncel olarak henüz herhangi bir ilaç yasal onay alamamıştır. Kumar bağımlılığı tedavisinde kullanılan ilk ilaçlar Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) olmuştur. SSRI' lar tedavilerde farklı sonuçlar göstermiş olduğu için daha çok araştırılmaya ihtiyaç vardır (Tamam ve Çakmak, 2020).

Psikolojik tedavi olarak kumar bağımlısı olan kişiler Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) çalışmaları ile desteklenmiştir. BDT, bireylerin mantıklı olmayan düşüncelerine ve davranışlarına odaklanmaktadır. Kumar bağımlılığının uzun süreç gerektirdiği tedavilerde tercih edilmektedir. Bireylerin kumar oynama davranışını bir zevk kaynağı olarak görmemelerini sağlamak, ilgi duydukları alanları değiştirebilmesini sağlamak, güçlü yönlerini desteklemek BDT'nin amaçlarından sayılmaktadır (Aka, 2023). Bilişsel Davranışçı Terapi çok yönlü olan bir tedavidir. Bireyin önemli gördüğü düşüncelerinin, olaylarının ve davranışlarının bir kaydını tutmak önemlidir. BDT ile tedaviye uyumsuz olan davranışlar belirlenir. Farklı yöntem davranış yollarını aramada ve bireysel finansmanı uygun bir şekilde yönetmede öğrenme teknikleri kullanılır. Bu yöntemler bireylerin tedavinin başında yaşayacakları yoksunluk belirtileri ve aynı zamanda davranışlarının tekrarlamaması için çok önemli olmaktadır. BDT tedavisinin sonuçları kişiden kişiye farklılıklar gösterse de kumar oynamaya karşı etkili bir istek duymayı, kumar oynama sıklığını ve finansal kayıpları azalttığı gösterilmiştir Bir başka tedavi yöntemi ise Motivasyonel Görüşmelerdir (MG). BDT ile beraber bireylerde kumar oynama sıklığını azalttığı gözlemlenmiştir. MG, kumar bağımlısı olan bireylerin davranışlarını değiştirmelerine yardımcı olabilmek için özel teknikler kullanır. Bu psikoterapilerin sonunda bireylerde kısa ve uzun dönemde değişimler görülebilmektedir. Bütün bu psikoterapi çalışmalarında başarıyı yakalama oranları ile tedavi geçerliliklerinin yüksek olduğu bilinmektedir (Ögel ve Şimşek, 2021).

## REFERANSLAR

- Adams, E., ve Rollings, A. (2014). *Fundamentals of game design*. Prentice Hall, 67-81.
- Aka, V. (2023). Kumar bağımlılığı ve sosyal hizmet: ekolojik perspektiften bir alan araştırması. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sosyal Hizmet ABD, İstanbul.
- Aktan, E. (2018). Üniversite öğrencilerinin sosyal medya bağımlılık düzeylerinin çeşitli değişkenlere göre incelenmesi. *Erciyes İletişim Dergisi*, 5(4), 405-421.
- APA. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM5®). American Psychiatric Pub.
- Black, D.W., Shaw, M.C., McCormick, B.A. ve Allen, J. (2012). Marital status, childhood maltreatment, and family dysfunction: A controlled study of pathological gambling. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(10), 11273.
- Brokke, S. S., Landrø, N.I., Haaland, V. Ø. (2022). Impulsivity and aggression in suicide ideators and suicide attempters of high and low lethality. *BMC Psychiatry*, 22(1),753.
- Canale, N., Vieno, A., Griffiths, M. D., Borraccino, A., Lazzeri, G., Charrier, L. ve ark. (2017). A large-scale national study of gambling severity among immigrant and non-immigrant adolescents: the role of the family. *Addictive Behaviors*, 66, 125-131.
- Çakıcı, M., Çakıcı, E., Karaaziz, M. ve Babayiğit, A. (2019), A review of problem and pathological gambling in North Cyprus, *Kıbrıs Türk Psikiyatri ve Psikoloji Dergisi*, 1(2), 123-128.
- Cunha, D., de Sousa, B. ve Relvas, A.P. (2017). Risk factors for pathological gambling along a continuum of severity: individual and relational variables. *Journal of Gambling Issues*, 35,49-73.
- Dennison, C.R., Finkeldey, J.G. ve Rocheleau, G.C. (2021). Confounding bias in the relationship between problem gambling and crime. *Journal of Gambling Studies*, 30, 427-444.
- Diclemente, C.C. (2016). *Bağımlılık ve değişim*, Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Economou, M., Souliotis, K., Malliori, M., Peppou, L.E., Kontoangelos, K., Lazaratou, H. ve ark. (2019). Problem gambling in Greece: prevalence and risk factors during the financial crisis. *Journal of Gambling Studies*, 35(4), 1193-1210.
- First Movement. (2024). *A Brief History of Lotteries in Europe*. <http://www.first-movement.org.uk/a-brief-history-of-lotteries-in-europe> adresinden 18 Ağustos 2024 tarihinde alınmıştır.
- Gerçekcioğlu, M.S. (2023). Üniversite öğrencilerinde kumar bağımlılığı ve dürtüsellik ilişkisinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Psikiyatri Hemşireliği ABD. Çankırı.
- Ghandour, L.A. ve El Sayed, D.S. (2013). Gambling behaviors among university youth: Does one's religious affiliation and level of religiosity play a role? *Psychology of addictive behaviors*, 27(1), 279.
- González-Roz, A., Fernández-Hermida, J.R., Weidberg, S., Martínez-Loredo, V. ve Secades-Villa, R. (2017). Prevalence of problem gambling among

- adolescents: a comparison across modes of access, gambling activities, and levels of severity. *Journal of Gambling Studies*, 33(2), 371-382.
- Gyollai, Á., D Griffiths, M., Barta, C., Vereczkei, A., Urbán, R., Kun, B., ve ark. (2014). The genetics of problem and pathological gambling: a systematic review. *Current Pharmaceutical Design*, 20(25), 3993-3999.
- Health Direct. (2024). What is addiction? <https://www.healthdirect.gov.au/what-is-addiction> adresinden 18 Ağustos 2024 tarihinde alınmıştır.
- Hutul, T. D., ve Karner-Hutuleac, A. (2022). The level of gambling prediction using depression and anxiety in the Romanian population. *Journal of Gambling Studies*, 38, 653-662.
- Karim, R., ve Chaudhri, P. (2012). Behavioral addictions: An overview. *Journal of Psychoactive Drugs*, 44(1), 5-17.
- Köknel, Ö. (1998). *Bağımlılık, alkol ve madde bağımlılığı*. İstanbul: Altın Kitaplar Yayınevi.
- Köksoy Vasioğlu, S., Öncü, E., ve Güven, Y. (2019). Üniversite öğrencilerinde kumar oynama sıklığı ve heyecan arama davranışı ile ilişkisi. *Türkiye Bağımlılık Dergisi*, 6(1), 69-90.
- Köroğlu, E. (2012). *Klinik Psikiyatri*. Ankara: Hyb Yayıncılık.
- Lesieur, H.R., ve Blume, S.B. (1991). The South Oaks Gambling Screen (SOGS): A new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am J Psychiatry*, 144, 1184-1188.
- Lorains, F.K., Cowlishaw, S. ve Thomas, S. A., (2011). Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys. *Addiction*, 106(3), 490-498.
- Macit, R. (2021). Kıbrıs Türk toplumunda kumar alt kültürü. *Bağımlılık Dergisi*, 22(2), 171-179.
- Mantar, A. ve Demet, M. (2015). Patolojik kumar oynama. Editör L. Tamam, Dürtü kontrol bozuklukları, İstanbul: Kaktüs Yayınları.
- Massatti, R.R., Starr, S., Frohnapfel-Hasson, S. ve Martt, N. (2017). A baseline study of past-year problem gambling prevalence among Ohioans. *Journal of Gambling Issues*, 34, 32-54.
- Matheson, F.I., Hamilton-Wright, S., Hahmann, T., McLuhan, A., Tacchini, G., Wendaferew, A., ve Dastoori, P. (2022). Filling the GAP: integrating a gambling addiction program into a shelter setting for people experiencing poverty and homelessness. *Plos One*, 15, 1-19.
- McComb J.L., ve Sabiston C.M. (2010). Family influences on adolescent gambling behavior: a review of the literature. *Journal of Gambling Studies*, 26(4), 503-520.
- Okuda, M., Liu, W., Cisewski, J.A., Segura, L., Storr, C.L. ve Martins, S.S. (2016). Gambling disorder and minority populations: Prevalence and risk factors. *Current Addiction Reports*, 3(3), 280-292.
- Ögel, K. (2017). *Bağımlılık ve tedavisi temel kitabı*. İstanbul: IQ Kültür Sanat Yayıncılık.
- Ögel, K. ve Şimşek, M. (2021). *Motivasyonel görüşme tekniği*. İstanbul: Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları.
- Özsat, K. (2023). Yetişkinlerde patolojik kumar bağımlılığı ile psikolojik belirti, dürtüsellik ve öz kontrol arasındaki ilişkinin incelenmesi. *ISPEC International Journal of Social Sciences & Humanities*, 7(4), 890-902.

- Öztürkmen, G. (2023). Yetişkin bireylerin çevrimiçi kumar bağımlılığının dürtüsellik ile ilişkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Psikoloji ABD, Bağımlılık Psikolojisi BD, İstanbul.
- Petry, N. M. (2016). Gambling disorder: The first officially recognized behavioral addiction. Editör N. M. Petry, *Behavioral addictions: DSM-5® and beyond* (pp. 7–41). Oxford University Press.
- Potenza, M. N. (2013). Neurobiology of gambling behaviors. *Curr Opin Neurobiol*, 23(4), 660-667.
- Quigley, L. (2022). Gambling disorder and stigma: Opportunities for treatment and prevention. *Current Addiction Reports*, 9(4), 410-419.
- Rogier, G., Caputo, A., Langher, V., Lysaker, P.H., Dimaggio, G., ve Velotti, P. (2020). Giving a voice to gambling addiction: analysis of personal narratives. *Cult Med Psychiatry*, 44, 159-174.
- Shek, D.T.L., Chan, E.M.L. ve Wong, R.H.Y. (2012). Comorbid mood and adjustment disorders among pathological gamblers seeking treatment in Hong Kong. *International Gambling Studies*, 12(3), 387-404.
- Şen, M. A. (2022). Üniversite öğrencilerinin nargile kullanımları ve kumar oynama durumlarının incelenmesi. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Halk Sağlığı ABD, Elazığ.
- Tamam, L. ve Çakmak, S. (2020), Kumar oynama bozukluğu. Editör Y.S. Zavalsız, *Sosyal hizmet ve bütün yönleriyle bağımlılık*. Ankara: Grafiker Yayınları.
- Vafaie, N. ve Kober, H. (2022). Association of drug cues and craving with drug use and relapse: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79 (7), 641-650.
- Wilson, D., da Silva Lobo, D. S., Tavares, H., Gentil, V. ve Vallada, H. (2013). Familybased association analysis of serotonin genes in pathological gambling disorder: evidence of vulnerability risk in the 5HT-2A receptor gene. *Journal of Molecular Neuroscience*, 49, 550-553.
- Yavuz, O. (2020). *İnternette Kumar Bağımlılığı*.  
[https://www.researchgate.net/publication/348077152\\_Internette\\_Kumar\\_Bagimliligi](https://www.researchgate.net/publication/348077152_Internette_Kumar_Bagimliligi) adresinden 28 Ağustos 2024 tarihinde alınmıştır.



# **Sürdürülebilir Et Üretimi**

**Emine Hülya İLKAY<sup>1</sup>**

**Hamza BOZKIR<sup>2\*</sup>**

1-Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü, Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Türkiye, e\_hulyailkay@hotmail.com

2-Gıda İşleme Bölümü, Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Türkiye, \*bozkirhamza@gmail.com

## ÖZET

Sürdürülebilirlik; mevcut kuşakların ihtiyacı karşılayıp, gelecek nesillerin kaynaklar varlığını ve devamlılığını sağlayabilmektir. Dünya gastronomi ve turizm trendlerinde yer alan alternatif protein kaynakları, beslenmede sürdürülebilirlik, sağlıklı yaşam, beslenme ve etik değerlerden dolayı daha popüler hale gelmiştir. İnsanların diyet ve beslenme şekli bireyseldir; yaşam tarzlarına ve sağlık durumuna göre şekillenir. Ekonomik nedenler, çevresel faktörler, sera gazı artışı, artan nüfus vb. nedenlerden dolayı et ürünlerine olan talebi karşılamak için sürdürülebilir et üretim süreçlerinden yenilebilir böcekler, yapay et, bitkisel bazlı proteinler, et analogları gibi yenilikçi yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Son zamanlarda alternatif protein kaynaklarından olan yapay et, yenilebilir böcekler, et analogları ile ilgili yapılan araştırmalar önem kazanmıştır. Kontrollü yapılan üretimler hastalık riskini azaltacağı, kaynakların daha kontrollü kullanılacağı, hayvan refahının sağlanacağı gibi olumlu özelliklerinin yanında doğal ürün olarak kabul edilmeme, yüksek üretim maliyeti, dini açıdan etik kaygıların olması gibi de sürdürülebilirliğe engelleyecek faktörler de bulunmaktadır. Sürdürülebilir et üretimi, sürdürülebilir et tedarik zincirinin oluşması süreçleri hakkında yapılan çalışmalar derlenmiştir.

*Anahtar Kelimeler – Sürdürülebilir, et, yapay et, yenilebilir böcekler*

---

## I. GİRİŞ

### 1.Sürdürülebilir Gıda Sistemi ve Beslenme

Dünya Çevre ve Kalkınma Komisyonu'nun 1987'de bildirdiği Ortak Geleceğimiz raporda ilk kez sürdürülebilirlik kavramı ifade edilmiştir. Rapora göre sürdürülebilirlik; daimi olma, yarına ve geleceğe kalıp devamlılığını sağlamaktır [1].

İnsanların sağlıklı gıdalar tüketmesini sağlayan, gıdaları çevreleyen, ekonomik, sosyal ve çevresel sistemler üzerinde sürdürülebilirlik etkilere sahip sistemlere sürdürülebilir gıda sistemleri denir [2]. Bu süreç tarım uygulamaları, gıdanın üretilmesi, işlenmesi, dağıtılması, atık ve beslenmede sürdürülebilirlik şeklinde olup uzun bir süreçtir [2].

Günlük yaşamın vazgeçilmezi olan beslenme; yaş cinsiyet ve çalışma durumuna bakılmadan vücut için gerekli olan besin öğelerinin ve enerjinin alınmasıdır. Sağlıklı yaşamak için yeterli ve dengeli beslenmek çok önemlidir. Sürdürülebilir beslenme dünya nüfusunda artış ve iklim değişikliği konularına artan ilgi sonucunda ortaya çıkmıştır [3]. Gıda ve Tarım Örgütü (FAO)'ya göre “Sürdürülebilir beslenme; doğal kaynakları optimum şartlarda kullanma, biyoçeşitliliğe ve ekosisteme saygılı ve koruyucu, ekonomik olarak uygun ve karşılanabilir, kültürel olarak kabul gören, ulaşılabilir, beslenme açısından yeterli, güvenilir ve sağlıklıdır” demektedir [4]. Şu anki ve gelecekteki insan

nüfusunu sağlıklı beslemek için besin üreten, besin üretim kapasitesini koruyarak toplum sağlığı beslenmesinde sürdürülebilirlik sağlar [5].

## 2. Yapay Et

Yapay Et tüketilebilir gıda amaçlı hayvanların laboratuvar ortamında hücre ve dokularını alarak yenilebilir kas hücrelerine ve büyük kas dokularına çevirerek elde edilen ürüne denir [6]. Yapay etin üretimi sıcaklık ve nem kontrolü yapılarak kontrollü biyoreaktör içinde uygun besiyeri kullanarak, kas dokunun kök hücrelerinin iskele yapısı üzerinde geliştirilmesine dayanır [1]. İlk gündeme getiren kişi Frederick Edwin Smith, kitaplarda yer almasını sağlayan kişi Winston Churchill olmuştur [7].

### 2.1 Yapay Etin Ortaya Çıkışı

Dünya nüfusunun artmasıyla sağlıklı ve sürdürülebilir gıdaya ulaşma önemli sorunları da beraberinde getirmiştir. Özellikle hayvansal gıdaya talebin artması alternatif gıdaya yöneltmiştir [8]. Aminoasitlerden meydana gelen proteinler insan vücudunun fizyolojisi açısından oldukça önemlidir. Proteinler hayvansal ve bitkisel gıdalarda bulunmaktadır. 2050 yılında Dünya nüfusunun 9,7 milyara ulaşması artan protein ihtiyacına göre et tüketiminin de yaklaşık ikiye katlayacağı tahmin edilmektedir [8,9]. Artan nüfusla birlikte oluşan çevre sorunları, iklim değişikliği gibi faktörler artan protein ihtiyacına yönelik alternatif protein arayışları başlatmış, protein kaynakları üzerinde tartışma çıkartmış, özellikle hayvansal protein ihtiyacı olacağı belirtilmiştir [10]. Hayvansal protein ihtiyacı karşılamak içinde alternatif protein kaynakları üzerinde durularak yapay et-in vitro et gibi kavramları ortaya çıkararak etkili bir çözüm yolu olacağı ifade edilmiştir [6]. Yapay etle birlikte hayvan refahının sağlanacağı, sürdürülebilir tarım ürünlerinin etkin kullanılacağı, sera gazı salınımının %78-96 oranında azaltacağı, daha az enerji ve su tüketimi olacağı belirtilmektedir [9,11]. Eğer Avrupa ülkelerinde pazarda yapay et yerini alırsa sera gazında, arazi kullanımında ve suyun kirlilik oranında azaltma sağlaması beklenmektedir [12].

İn-vitro etin en büyük faydası az sayıda hayvandan veya hiç hayvan olmadan büyük miktarlarda kas üretmek ve geleneksel et üretiminin neden olduğu hayvan ölümlerinin de önüne geçilmiş olacağıdır [6]. 2013 yılında yapay etten yapılan hamburgerde hayvancılığın neden olduğu çevresel risklerin azaltılmasına katkı sunan bir çözüm yolu olarak görülmüştür.

### 2.2.Yapay Etin Üretimi ve Sürdürülebilirlik

Yapay et doku kültürü, hücre kültürü ve diğer yöntemler olarak genel olarak üç yöntemle üretilir. Genel üretim mantığı biyopsi yöntemi ile çiftlik hayvanından kök hücrenin veya embriyonun alınması, uygun enerji ve besin içeren biyoreaktör içerisinde çoğalmalarını sağlanması şeklindedir [9,13]. Bu hücreler haftalarca veya aylarca bölünerek biyoreaktörler içerisinde kas liflerine dönüşmektedir [14]. Kullanılan kültür ortamı gıda bileşenlerini (aminoasit, vitamin, yağ asitleri, mineralleri) tam içerecek şekilde, erişilebilir olmalı, ucuz olmalı ve kas hücrelerinin gelişimi ve çoğalması için de etkili

olması gerekir. Küçük bir köfte yemek için bütün bir hayvanı kesmemek avantajı iken üretim sürecinin 3 ay sürmesi ve üretim maliyetinin yüksek olması dezavantajdır [7]. Yapay et üretiminde myoglobin (kana kırmızı rengi veren madde) üretimi engellendiğinden doğal ete göre daha renksiz olmaktadır. Bunun içinde dışarıdan heme şeker pancarı ve safran gibi doğal renklendiricilerin ilave edilmesi gerekmektedir [14]. Tekstürün istenildiği gibi olmaması da dezavantajdır.

Doku kültürüne göre elde edilen invitro ette ise canlı veya ölü hayvandan alınan kas kök hücrelerinin kolajen gibi besin öğelerini içererek hazırlanmış kültüre aktarılmakta ve çoğalması sağlanmaktadır [9]. Yapay et üretiminde kolajen bazı iskeleler başarılı bir şekilde kullanılmıştır [6].

Laboratuvar koşullarında elde edilen yapay etin sürdürülebilir ve güvenilebilir olarak tüketilmesi için geleneksel etin tat, koku ve dokusunu çok iyi taklit edilebilmesi gerekmektedir. Sürdürülebilirliği sağlamak için bir memeli bileşenine gerek kalmadan somon jelatini, agaroz ve aljinat gibi yenilebilir filmlerden iskele sistemini yapmışlardır [1]. Bu iskele sistemi kas hücrelerini iki katına çıkarmak için gereken süreyi 18 saate kadar düşürmüştür. 3D yazıcılarla yapay et üretimi araştırmaları yapmak gelecekte endüstriyel ortamda sürdürülebilir koşullarda üretimin yapılacağını göstermektedir. Yapay etin sürdürülebilir besin olması için üretim akış proseslerinin belirlenmesi, lezzet kriterlerinin oluşturulması, yasal mevzuatının olması ve risk analizlerinin yapılması gerekmektedir.

### 2.3.Yapay Et Açısından Gıda Güvenliği

Normal etin yapısında bulunan yağ, protein gibi makro besin öğeleri ile mineral, vitamin gibi mikro besin öğelerinin nasıl oluşacağı konusunda net bilgi bulunmamaktadır. Örneğin hayvanların bağırsağında bulunan B12 vitamini geleneksel ette bulunmaktadır. Ancak bu besin öğelerinin yapay ette bulunmaması nedeniyle dışarıdan yapay ete B12 vitamini ve kültür ortamına da demir ilavesi yapılması gerekmektedir [14]. Üretilen etin renk, koku, lezzet, içerik gibi kalite öğelerinin en üst seviyede tutulmasına çalışılmaktadır [12].

Yapay et üretiminde olumlu ve olumsuz bakış açıları mevcuttur. Yapay et üretiminde hücrenin kendimiz tarafından kontrollü ortamda yapıldığı, mikrobiyolojik yükü düşük olacağı ve gıda kaynaklı patojen hastalık riskini azaltacağından daha sağlıklı ve güvenilir olacaktır. Üretimin her aşaması ileri teknoloji uygulayarak analiz edilerek üretilmektedir. Yapay etle insan ve hayvan etkileşiminden kaynaklı zoonoz hastalıklarının olma olasılığı da azalacaktır [11,12]. Hücrenin yüksek oranda çoğaltılması potansiyel kanser riskine neden olduğu ve hücre kültürü için gerekli olan kimyasal maddelerin tüketiminden gıdanın güvenli olmayacağı belirtilmiştir [12]. Yapay ete omega-3 ilavesi yapılarak üretildiğinde sağlık yönünden geliştirileceği belirtilmektedir [11]. Laboratuvar ortamında çoğaltılan canlı hücrelerden elde edilen yapay et kısa sürede üretildiği için geleneksel etteki yağ, damar ve kas dokusunu tam olarak yansıtmamaktadır [14].

#### 2.4. Yapay Etile İlgili Dünyada Yapılan Çalışmalar ve Kaygılar

Et tüketiminin çok fazla olduğu bilinen Çin’de, tarımın çevresel etkilerini indiren, sürdürülebilirlik ve gıda güvenliği açısından iyileşmeler yapmak için üretilen alternatif protein kaynaklarından olan yapay et, bitki tabanlı proteinler gibi ürünlerin üretimini içeren beş yıllık tarım planı geliştirildiği bilinmektedir [6]. Yapay et üretiminin geliştirilmesi birçok firmaya Avrupa Birliği Araştırma Fonu verilerek çalışmalara hibe sağlanmıştır. 2013 Ağustos ayından itibaren yapılan çalışmalar laboratuvar ortamında uygulanmış, hiçbirisi ekonomik olarak büyük ölçekli üretim çapında faaliyete geçirememiştir. Büyük çaplı seri üretime geçileceğinde ürünün fiyatlandırması ve piyasaya çıkış zamanları da belirsizlikler içerisindedir. Bazı kesimler üretilen etlerin yüksek maliyetle üretildiğini bu yüzden de geleneksel etin yerini alacağını düşünmemektedir.

Dünyada ilk yapay olarak üretilen tavuk eti 2020 yılında Singapur’da üretilmiş ve ticari olarak da onaylanmıştır [6]. 2008 yılında ilk yapay et sempozyumu Norveç’te düzenlenmiş, 2011 yılında da İsveç’te çalıştay düzenlenmiştir [7]. 2013 yılında da sığırdan alınan kök hücre kültürüyle hamburger yapılmıştır. 2015’te yapay etten yapılan hamburger fiyatı kilogramı 80 dolara düşürülmüştür. Yapay et etik değerler kapsamında incelendiğinde farklı görüşler ve kaygılar ortaya çıkmıştır. Yapay etle hayvan kesimleri durdurulmakta, çevreye daha saygılı olduğu düşünülmektedir. Ancak vegan beslenen bireyler yapay et üretiminin hayvan refahını sağlamayacağını tersine çiftlik hayvanlarından zorla alınan kök hücrelerin hayvanlara acımasızca davranmalarına ve saygı duymamalarına neden olacağını, hayvan istismarına gireceğini düşünmektedirler [7,12]. Vegan beslenen bireyler yapay et yerine bitkisel proteinleri tercih etmektedir. İsmının yapay olarak anılması tüketici tarafından doğal olmadığı anlaşıldığı için tüketiciler ürünleri tüketmek istememektedir.

Tüketici yapay etin içeriğini tam olarak bilmediği için ve net bir şekilde içerik tüketici ile paylaşılmayacağından geleneksel eti tüketmeye devam etmek isteyebilir. Dini inanç gereği de tüketmek istemeyebilir [7,12]. İslam dinine göre etin helal olarak kabul edilmesi için kök hücrenin İslami koşullara göre kesilen bir hayvandan alındığı bilinmesi gerektiği vurgulanmıştır [15]. Ayrıca toplumların dini nedenler ve sosyal yapısı gereği yapay ete karşı tutumlarının da nasıl olacağı tam kestirilememektedir [16,17].

Hayvancılıktan et, süt dışında deri, yün, lif gibi farklı endüstriyel ürünlerde sağlanmaktadır. Yapay et üretim potansiyeli arttığında, hayvancılıkla geçinen kesimde büyük oranda işsizlik ve göçler başlayacaktır. Yapay et üretimi ile bu sektörde ekonomik sıkıntılar doğması beklenmektedir.

#### 2.5. Yenilebilir Böcekler

Dünyada insan nüfusunun artması, şehirleşmenin artması, ekonomik nedenler, çevresel faktörlerden dolayı beslenme sorunları ortaya çıkmıştır. 2017 yılından itibaren insan nüfusunun artması ile etin beslenmede kullanımı

miktarı yılda 45 kg'dan 233 milyara kg'a kadar artmasına neden olmuştur [18]. Dünya nüfusunun 2050'de 9 milyarı aşacağı ve et tüketiminin 4 kg/kişi olacağı tahmin edilmektedir [19]. Artan nüfusa göre besin üretimi yetmeyeceği, % 70 oranında gıda talebinin artacağı ve protein ihtiyacını karşılamayacağı için yeni arazilerin üretime açılması gerekmektedir. Tarım arazilerinde artış olması karbondioksit oranında ve çevresel sıkıntılarda artışlar ortaya çıkacaktır [20]. Bu sorunlara alternatif olarak ve sürdürülebilir olmasından beslenmede yenilebilir böcekler ortaya çıkmıştır. Eklem bacaklılar sınıfına dahil olan böceklerin, dünyada 2 milyara yakın insanın beslenmede tükettiği bilinmektedir [18,21]. Yenilebilir böcekler iyi kalitede mikro besinlerden mineral ve vitaminleri, makro elementlerden protein, doymamış yağ asitlerini içerir. Biyoaktif maddeler bakımından zengin olan yenilebilir böcekler, mikro ve makro besin öğelerini de içermesinden, ayrıca sağlığa olumlu katkısından ve hastalıkların önlenmesinde kullanıldığı için değerli kaynaklardır. Yenilebilir böceklerden elde edilen yemlerle beslenen hayvanların da yemden yararlanma olasılığı yüksek olacağı; hayvanların sütünde, yumurtasında, ağırlığında vb. artış olacağı için yem sanayinde de tercih edilmektedir [18]. Yenilebilir böcekler yetiştirilirken daha az yem, su ve alana ihtiyaç vardır [20]. Toplamda %95'ini böceklerin oluşturduğu hayvan biokütlesinde en sık tüketilen türleri arılar, tırtıllar ve karıncalar gelmektedir. Az gelişmiş ülkelerde yenilebilir böcekler toplumun beslenmesinde önemli yere sahiptir. Ayrıca Amerika, Afrika ve Meksika başta olmak üzere yaklaşık 130 ülkede yenilebilir böcekler tüketilmektedir [22]. Ekvator bölgesinde yenilebilir böceklerden 83 türü atalardan kalan beslenme şekli olduğu için tüketilmektedir [22,23]. Gelecekte alternatif besin kaynağı olarak gösterilmektedir. Normalde böcekler doğal ortamlarda yetiştirilirken, yenilebilir böcekler teknolojik ekipmanlara sahip özel çiftliklerde yetiştirilmektedir. Yenilebilir böceklerin protein kaynağı olarak pek tercih edilmemesinin nedenlerinin başında yeni besin alternatifi olan böceklerle ilgili üretim ve pazarlanmasında herhangi bir standardın ya da mevzuatın olmaması, canlı protein kaynağı olarak tercih edilmemesi ve tedarik zincirinde zorluk çekilmesidir [24].

Yenilebilir böcekler organik atıkların değerlendirilmesinde ve dönüştürülmesinde, çevrenin temizliğine de katkı sağlamaktadır. Böcekler daha az amonyak ve sera gazı üretmekte, yenilebilir böceklerin üretiminde daha az suya ihtiyaç duyulmaktadır [18]. Böcek çiftlikleri daha az alanda yüksek verim alınacak şekilde tasarlandığı için ve kaynaklar daha tutumlu bir şekilde kullanıldığı için sürdürülebilirliğe katkı sağlamaktadır [20,25]. Entomofaji Yunancada yemek anlamına da gelen böceklerin besin kaynağı olarak tüketilmesi için kullanılan bir terimdir [26,27].

Yenilebilir böceklerin gastronomide tabaklara ulaşma aşamasında haşlama, kızartma ve kavurma işlemleri uygulanır. Kaynatma işlemi uygulandığında mineral ve protein kayıpları olacağından, önce hafif haşlama ve sonra kavurma işlemi uygulanmaktadır. Gastronomide ürünlerin içerisine yenilebilir

böcekler ilave edilerek besin içerikleri arttırıla bilinir. Böcekler diğer hayvanlara kıyasla daha az yemle beslendikleri için onlardan protein elde ederek yararlanmak daha kolay, ekonomik ve verimli kabul edilmektedir [28]. Yenilebilir böcekler alternatif tıpta kullanılmakta ayrıca iyi bir antioksidan olarak kullanılmakta, İçerdiği biyoaktif maddeler sayesinde sağlığın geliştirilmesinde katkı sunmaktadır (Muslu, 2020). Ancak yenilebilir böceklerin tüketimi din, inanış, kültürden etkilenmektedir. Bazı böcekler çürüten et veya dışkı ile temas ettiği için çoğu temiz olmasına rağmen pislik ve sağlıksız olarak ilişkilendirilirler ve ön yargılar nedeniyle olumsuz yaklaşımlar gösterirler. Gastronomi için gerekli böceği sağlamak için çiftlik böcekleri doğal yaşam alanlarının dışında yaşayabilen türler seçilir. Ancak çiftlik böceklerinin insan tüketimine uygun olması için hijyenik şartlarda üretilmesi gerekir [24].

## 2.6 Yenilebilir Böceklerin Besinsel Değerleri

Yenilebilir böceklerin besinsel değerleri; böcek çeşitlerine, böceklerin yetiştiği ortama ve hava şartlarına göre, büyüklük-küçüklüklerine göre, larva ve yetişkinlik olma durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Yenilebilir böceklerin larva, yumurta, ergin ve pupa dönemlerinde ham protein içeriğinin yapılan çalışmalarda %20-70 arasında olduğu belirtilmiştir [28]. Yenilebilir böceklerin beslenmede protein ve enerji alımında ihtiyacı karşılamaktadır. Böcekler makro besinler bakımından yüksek ve elzem aminoasitleri içeren proteinleri içermektedir. Larva döneminde böcekler yüksek doymuş yağ oranına sahiptir [20,29]. Larvalar ve pupalar yenilebilir böceklerin en fazla tüketilen aşamalarıdır. Yenilebilir böcekler içerdiği kitin sayesinde iyi lif kaynağıdır ayrıca enfeksiyonlara karşı organizmaları da korumaktadır. Ancak kitin sertlik verdiği için larvalar daha tercih edilmektedir. Bazı solucanlar, çekirge ve cırcır böceği demir, çinko, magnezyum vb. minerallerce zengindir. Mevsimlere göre besin değerleri değişkenlik gösteren yenilebilir böcekler suda eriyen ve yağda eriyen vitaminler bakımından da zengindir. Duyusal analizlerde cırcır böceğinin aroması, tatlımsı, cevizli odunumsu aroması şeklinde belirtilmiştir [18,29]. Cırcır böceklerinin en fazla tüketilen Tayland ülkesindeki cırcır böceklerinin besin tablosu aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 1. Tayland’da çok tüketilen cırcır böceğinin besin içerikleri [30].

Tür	(g/%KM)	Protein	CHO	Yağ	Lif
<i>A.domesticus</i>		71,70 ± 0,5	1,60 ± 0,1	10,40 ± 0,1	4,60 ± 0,2
<i>B. portentosus</i>		48,69 ± 0,3	9,74 ± 0,5	20,60 ± 0,6	11,61 ± 0,2
<i>G.bimaculatus</i>		60,70 ± 0,4	0,10 ± 0,01	23,40 ± 0,1	10.00 ± 0.3

Hollanda’da özel marketlerde çok fazla insan besini olarak satılan un kurdunun yem kaynağı açısından da oldukça popülerdir. Duyusal analizlerde yenilebilir böceklerden olan un kurdunun aromasının tahıl ve fındık aromasını ve buğday ekmeğini andıran aroma algılandığı belirtilmiştir. Un kurdunun besin içerikleri aşağıdaki verilmiştir.

Tablo 2. Yenilebilir böceklerden un kurdunun besin içerikleri [18,31].

Tür	(g/%KM)	Protein	CHO	Yağ	Lif	Nem
<i>Taze</i>		53,53 ± 0,28	7,18	27,13± 0,03	6,47 ± 0,09	62,87 ± 0,27
<i>Fırında geleneksel kurutulmuş</i>		56,30 ± 0,32	11,45	27,27 ± 0,09	7.10 ± 0.06	0,87 ± 0,03
<i>Vakumla kurutulmuş</i>		53,23 ± 0,20	-	29,57 ± 0,02	6,83 ± 0,03	1,70 ± 0,09
<i>Dondurularak kurutulmuş</i>		52,23 ± 0,19	-	26,80 ± 0,06	7,53 ± 0,09	9,83 ± 0,03

Dünya genelinde 80 türe yakın tüketilen yenilebilir böceklerden çekirgeye kızartma, haşlama ve kavurma işlemi uygulanır. Japonya’da oldukça fazla üretilen çekirgelerin bazı yetişkin türü günlük alınması gereken vitaminleri karşılamaktadır. Yapılan tat testlerinde çekirgelerin et suyu, cevizimsi karides aroması verdiği belirtilmiştir [18]. Yenilebilir böceklerden olan çekirge, soğukkanlı hayvan olması ve günün erken saatlerinde zahmet edilmeden daha rahat toplandığı için ekonomik olarak insanlar tarafından kurutularak tüketilmekte ve satılmaktadır [32]. Yenilebilir böceklerden iyi bir vitamin kaynağı ve aminoasit olan ipekböceği ve çekirgenin besin içerik tablosu aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 3. Yenilebilir böceklerden çekirge ve ipek böceğinin besin içerikleri [18,33].

<b>Tür</b>	<b>(gr/%KM)</b>	<b>Protein</b>	<b>CHO</b>	<b>Yağ</b>	<b>Lif</b>	<b>Kül</b>
<i>Çekirge</i>		61,3	13	13,4	9,6	3,9
<i>İpek böceği</i>		60,03	0,92	29,47	3,32	5,79

Yenilebilir böceklerin içerdiği kitin maddesinden dolayı böcekler fonksiyonel özellik göstermektedir. Kitinin kitosan formundan dolayı tavuk yemlerinde katkı maddesi olarak kullanılmakta, antioksidan ve antimikrobiyal özellik de göstermektedir [25].

### 3. Yenilebilir Böceklerle İlgili Gıda Alanında Yapılan Çalışmalar

Bitkisel ve hayvansal protein kaynaklarına ilave olarak böcekler protein kaynağı olarak düşünülmektedir. Kanatlı hayvanlar için doğal yem olan yenilebilir böceklerden yapılan kriket tozu glutensiz ekmeklerin içerisine ilave edilerek çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmada nişasta yerine %2, %6 ve %10 oranında kriket tozu ile değiştirildiğinde protein oranı %2 ilave edildiğinde 2 kat, %6 ilave edildiğinde 4 kat, %10 ilave edildiğinde 7 kat artmasıyla sonuçlanmıştır [18,25].

Sosislerde et bağlayıcı olarak patates nişastası yerine çekirge unu katılarak yapılan çalışmalar mevcuttur. İpekböceği ile takviye edilmiş karabuğday makarnasında yapılan çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında protein ve kalori değerlerinde artış olduğu görülmüştür. Çekirge tozu ve ipekböceği tozu ilave edilmiş bisküvide duyusal, fiziksel ve kimyasal analizler sonucunda gluten indeksinin yüksek olduğu, mineral ve vitamin bakımından zengin bulunmuştur. Et analoglarına un kurdu eklenerek fiziksel ve kimyasal analizleri sonucunda nem içeriğinde azalma, esansiyel aminoasit oranında da artışlar olmuştur [18].

Gastronomide Asya ve Afrika'da böcekleri kırmızıbiberli yaptıkları pilavın içine ilave ederek; konserve, kurutma, buharda ve kızartma pişirme teknikleri kullanarak tüketmektedirler [23]. Türkiye'de yenilen böcekler olarak midye, ahtapot, karides, kerevit, kum midyesi gibi sıralanabilir [34]. Amerika'da yapılan çalışmalarda Hindistan cevizli çikolata barlara, cipslere ve krakerlere konulmuş, değişik aromalarla öğütülmüş böceklerle yapılan tortilla cipslerinin satışlarının arttığı gözlemlenmiştir [23]. Çekirge cinsi olan chapulinler Meksika'da sığır eti ve fasulye ile yemek yaparak ulusal yemek olarak tüketilmektedir [22].

#### 3.1 Et Analogları

Alternatif protein kaynaklarından et analogları bitkisel bazlı et alternatifleri olup, protein, tat ve tekstür bakımından et ürünlerine oldukça benzeyen et benzeri proteinli ürünlerdir [1]. Hammadde olarak bitkisel kaynaklar kullanılıp yardımcı katkı maddeleri ile farklı işlemler uygulanarak elde edilir [10]. Üretimde baklagiller, yağlı tohumlar, algler, mantarlar ve buğday gibi bitkisel bazlı hammaddeler ile yardımcı maddeler kullanılmaktadır. Elde edilen ürünler bitkilerden elde edilen proteinlerle üretilip, görünüş, tat, koku ve tekstürü ete alternatif olacak ürünlerdir. Üretimi mevsime bağlı olmadan düşük maliyetle ve uzun raf ömürlü yapılmasından dolayı son zamanlarda insanların dikkatini çeken ürünler arasında yer almaktadır. Maliyeti yüksek olan hayvansal proteinin farklı teknoloji ve formüller kullanarak yağlı tohumlar, bakliyat, buğday veya mantar gibi bitkisel kaynaklı ürünlerdeki proteinlerle ikame edilmesi mümkündür. 2018 yılında et alternatiflerinin vegan et veya etsiz et şeklinde menülerde yer alarak satış oranları %30

artmıştır. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde et analogları et severlerin de damak tadına hitap ettiği için Pazar sahası genişlemiştir [1].

#### 4.Sürdürülebilir Et Tedarik Zincirinin Oluşturulması

##### 4.1.Akıllı Çiftlikler

Endüstri 4.0 ile internet sayesinde hayvan refahı sağlanarak, sürdürülebilir koşullarda çevreci ve akıllı çiftlik tasarımları çiftliklerde kullanılmaya başlanmıştır. Akıllı çiftlikler sensörler, kameralar, akıllı telefonlar, bilgisayar gibi teknolojik ekipmanlar kullanılarak Sürdürülebilir et üretimini gerçekleştiren yenilikçi bir teknolojidir [1]. Akıllı çiftliklere yerleştirilen kameralar, sıcaklık- nem sensörleri ve mikrofonlarla ortamın koşulları izlenerek boyun ve ayak bileklerine takılan çiplerle hayvanın hareketlerinin verilere dönüşmesi sağlanmaktadır. Sanal ortamdaki ilk çalışmaları 2002 Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi'nin yapmış olduğu ikiz teknolojidir [35]. Yapılan bir çalışmada, akıllı çiftliklerde hayvanlara takılan çip ve sensörlerle toplanan verilerin hayvancılık sektöründe uygulanabilirliği araştırılmış ve çiftliklerde izlenebilirlik artmış ve hayvan refahı sağlanarak ek maliyetlerinde düşürüleceği belirtilmiştir. Hollandalı araştırmacılar ise yatay çiftlik yerine yer tasarrufu sağlanarak, tarım arazilerini tahrip edilmeden dikey çiftliklerle kendi kendini sürdürülebilir olmasını sağlayan akıllı çiftliklerin kurulmasını önermişlerdir [36].

##### 4.2.Atık Bertaraf

Temel olarak kullanılan atıklar bitkisel ve hayvansal atıklar olup, hayvansal atıklar fermente olduğunda daha yararlı hale geçtiği için dünyada en fazla kullanılan hammaddedir. Elde edilen biyogaz ise çiftlik için gerekli enerji ihtiyacında (elektrik, mikro türbünlerde, jeneratörde) kullanılmaktadır [1]. Biyogaz üretiminde ortaya çıkan katı yan ürün olan digestat organik gübre ve organik substrat olarak değerlendirildiği için biyogaz üretimi tercih edilir [37]. Et üretimi sonucunda kan, kemik, traş atıkları ve et atıkları protein hidrolizat üretiminde ve kollojen üretiminde değerlendirilmektedir [38].

##### 4.3.Yenilikçi İşleme ve Ambalaj Teknolojileri

Çabuk bozulabilen gıdalardan olan et ve et ürünleri bozulma risklerini azaltmak, mikroorganizma kaynaklı bozulmaları önlemek ve bundan kaynaklı israfı önlemek için yenilikçi işleme ve ambalaj teknolojileri geliştirilmiştir. Yenilikçi ambalaj teknolojileri ile tüketicilere raf ömrü uzun, iyi kalitede, güvenilir ürünler sunmaktadır. Sürdürülebilir et üretiminde Yenilikçi işleme ve ambalaj teknolojileri; ultrases, vurgulu elektrik alanı, yüksek hidrostatik basınç, radyo frekans, mikrodalga ve ohmik ısıtma yöntemleridir. Az enerji kullanımı ve ürünün besinsel ve duyu kalitesini koruyarak raf ömrünü uzatıp çevreye de etkisi çok düşük düzeyde olduğundan sürdürülebilir et

retiminde de tüketicici beklentilerini karşılamaktadır. Günümüzde tüketiciler çok az işlem görmüş, veya taze mikrobiyolojik açıdan güvenilir gıdalarını tercih etmektedir.

Yeni tekniklerden biri olan yüksek hidrostatik basınç uygulaması ile gıda sektöründe çok yaygın kullanılmakta olup katı veya sıvı, ambalajlı veya ambalajsız olarak 100–1000 MPa basına maruz bırakılmasıyla yapılan bir işlemdir [39].

Ohmik ısıtma gıdaların elektriksel yolla ısıtıldığı bir yöntem olup İki veya daha fazla elektrotun bulunduğu alana konulan ürününün doğrudan gelen akıma karşı gösterilen direnç miktarıyla doğru orantılı ısınır [40]. Vurgulu elektrik alanı uygulaması; 2 elektrot arasına yerleştirilen gıdaya kısa sürede yüksek voltajda elektrik uygulaması yaparak gıdanın yapısını bozmadan mikroorganizmayı öldürme prensibine dayanır [39].

Gıdaların muhafaza yöntemlerinden olan pastörizasyon, sterilizasyon, kurutma, dondurma gibi işlemlerde çok az da olsa besinsel kayıplar oluşabilmektedir. Son yıllarda kullanılan mikroorganizmaları yok etmek için soğuk plazma teknolojisi kullanılmaktadır. Vakum altındaki ve oda sıcaklığındaki bazı gazların elektromanyetik radyasyon uygulaması veya bir elektrik akımı sonucu oluşan işleme soğuk plazma olarak tanımlanmaktadır. Soğuk plazma teknolojisi oda sıcaklığında uygulandığı, duyuusal olarak gıdanın etkilenmemesi ve ekonomik olması olumlu özellikleridir [41].

Ultrases teknolojisi, etlerin su tutma kapasitesini arttırarak ve tekstürü iyileştirerek, 20 kHz-100 MHz arasında değişen ses dalgaları ile mikroorganizmaların hücre duvarlarının parçalanması sağlanır [1]. Et ve et ürünlerinin yenilikçi uygulamalar ile yüksek kalitede ve düşük karbon ayak izini sağladığı için geleneksel gıda işleme teknolojilerinin yerini alması beklenmektedir.

## 5.SONUÇ

Artan dünya nüfusunun beslenmesinde kullanılan hayvansal proteinlerin gelecekte yeterli olmayacağı, sürdürülemez duruma gelmesini önlemek adına yenilikçi yaklaşımlarla et üretimini ortaya çıkartmıştır. Çevreye daha az zarar vererek, akıllı çiftliklerde hayvan refahı sağlanarak ve yüksek verimde sürdürülebilir et rimi için üreticilerin teşvik edilmesi gerekmektedir. Geleneksel retim yerlerinin akıllı çiftlik ve yenilikçi teknolojilerle uyumlu hale getirilerek üreticiler teşvik edilmelidir. Dijital dünyanın korku değil fayda sağlayacağı bilinci üreticilere aşılmalıdır. Ancak yeni yaklaşımların beraberinde getirdiği olumlu etkileri ve etik kaygılarının da araştırılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] Candoğan, K. ve Özdemir, G. (2021). Sürdürülebilir et üretimi için yenilikçi yaklaşımlar. *Gıda* .46(2) 408-427.
- [2] Haspolat, N.A. (2015). Gıda Güvenliğinde Sürdürülebilir Gıda Sistemleri.(Uzmanlık tezi).
- [3] Pekcan,A.G.( 2019). Sürdürülebilir Beslenme ve Beslenme Örüntüsü: Bitkisel Kaynaklı Beslenme.Bes Diy Dergisi ;47(2):1-10.
- [4] FAO/WHO. Sustainable healthy diets – Guiding principles. Rome, 2019.
- [5] Akay,G.ve Demir,L.S.(2020). Toplum Beslenmesinde Sürdürülebilirlik ve Çevre, *Selcuk Med J*;36(3): 282-287.
- [6] Çelik,E. ve Yaşar,A. Laboratuvarıdan Sofraya Etik Bir Sorunsal: İn-Vitro Et.Sağlık Bilimlerinde Öncü ve Çağdaş Çalışmalar,495-520.
- [7] Ersoy, A. Bitkisel bazlı yapay et üretimi ve üretilen yapay etlerin bazı fiziko kimyasal özelliklerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Gelişim Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim Enstitüsü, Gastronomi Ana Bilim Dalı, İstanbul. (2022).
- [8] Değerli, C. (2020). 3 boyutlu (3d) yazıcı teknolojisinde et ürünleri üretimi. *TURJAF*. 8(5): 1018-1026.
- [9] Yetim, H.ve Tekiner, İ. Hakkı. Alternatif protein kaynaklarından yapay et üretimi kavramına eleştirel bir bakış. Helal ve Etik Araştırmalar Dergisi / J. Halal & Ethical Res. 2 (2): 85-100. .(2020).
- [10] Künili,İ.E., Dinç,S.Ö., Çolakoğlu, F.(2023). Geleneksel et üretimi ve tüketimine alternatif: Et analogları. Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi / NOHU J. Eng. Sci.; 12(1), 159-174.
- [11] Sürek, E. ve Uzun, P. Geleceğin alternatif protein kaynağı: Yapay et. *Academic Food*, 8(2) :209-216. (2020).
- [12] Kaya, O., Kozlu, A.,Esen,Ö.B.(2022). Mikoproteinler: Geleneksel et ve et ürünlerine bir alternatif. *Akademik Gıda*. 20(4): 430-441.
- [13] Kırmacı, H. ve Akmanoğlu, E. (2021). Hücrel tarım ve hücre bazlı gıdaların kullanımı. *Unika*, 1(3):190-200
- [14] Çakmak, Ö.,Ergene,E.,Acaröz,U., Aldemir,T. (2023). Yapay et üretiminde teknolojik gelişmeler ve endüstrisinin geleceği, *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 14 (1), 1-15.
- [15] Hamdan, M.N., Post, M.J., Ramli, M.A., Mustafa, A.R. (2018). Cultured meat in Islamic perspective.*Journal of Religion and Health*, 57(6), 2193-2206.
- [16] Muslu, M. Yapay et (sentetik et-kültür eti) ,küresel protein gereksinimi için alternatif bir kaynak olabilir mi? *IHSLC 2021*, 339-348.
- [17] Muslu ,M. (2022) . Sürdürülebilir beslenme ve protein ihtiyacı için alternatif bir kaynak: Sentetik et (kültür eti). *Akademik Gıda* 20(2) :189-193.
- [18] Seyhan, S. ve Nakilcioğlu, E. (2022).Sürdürülebilir beslenme kapsamında yenilebilir böcekler. *BŞEÜ J Sci*. 9(2), 1176-1188.
- [19] Yetim, H.(2022).Alternatif protein kaynakları ve helallik boyutu. *Gıda Kimyası Kongresi*.
- [20] Muslu, M. (2020). Sağlığın geliştirilmesi ve sürdürülebilir beslenme için alternatif bir kaynak: yenilebilir böcekler. *Gıda*.45(5) 1009-1018 doi: 10.15237/gıda.GD20071.
- [21] Yavuz, M. ve Özgür, S. (2015).Yenilebilir Böcekler Ders Notları.

- [22] Baş Aksoy, A. ve Nehir,S. (2021). Geleceğin protein kaynağı:Yenilebilir böcekler, TURJAF. 9(5): 887-896.
- [23] Girgen, M.,Ferit,K.,Yeşilpınar, S. (2021).Gastronomide yeni bir trend olarak yenilebilir böcekler: KKTC Örneği. Eurasian Conference on Language&Social Sciences,827-832.
- [24] Sloan, P. 2015. The Routledge Handbook of Sustainable food and gastronomy, Willy Legrand and Clare Hindley.
- [25] Odabaşı, F. ve Yeşilbağ, D. (2021). Broyler beslemede protein ihtiyacının karşılanmasında yeni bir yaklaşım: Böcekler. Anadolu Çevre ve Hayvancılık Dergisi, 6(2), 180-187.
- [26] Kaymaz, E., Ulema, Ş. (2020). Yenilebilir böceklerin menülerde kullanılması üzerine bir araştırma kapadokya örneği. JTTR, (14), 46-63.
- [27] Kourimská, L. ve Adámková, A. (2016). Nutritional and sensory quality of edible insects. NFS J, 4: 22–26.
- [28] Özkan, M.ve Güneş, E. (2020). Alternatif gıda kaynağı olarak yenilebilir böceklerin kullanımına dair bakış açılarının değerlendirilmesi. JOTAGS. 8 (2), 839-851.
- [29] Kılınç, G.,Çelen,F.N., Bağdatlıoğlu,N.(2022).Protein kaynağı olarak böcekler, TURJAF 10(3): 468-474.
- [30] Gökpınar, Ş.,Işık,O.,Göksan,T.,Durmaz,Y.,Uslu,L.,Ak, B.,Önalan, S.K.,Akdoğan,P. (2013). Algal Biyoteknoloji Çalışmaları, Yunus Araştırma Bülteni, (4): 21-26.
- [31] Kröncke N, Grebenteuch S, Keil C, Demtröder S, Kroh L, Thünemann AF, Benning R, Haase H. Effect of Different Drying Methods on Nutrient Quality of the Yellow Mealworm (*Tenebrio molitor* L.). Insects. 2019 Mar 27;10(4):84.
- [32] Karaman, R. ve Bozok, D. (2019). Alternatif besin kaynağı olarak çekirge: Nitel bir uygulama. JOTAGS,7 (3), 1573-1587.
- [33] Meyer-Rochow, Victor Benno, Ruparao T. Gahukar, Sampat Ghosh, and Chuleui Jung. 2021. "Chemical Composition, Nutrient Quality and Acceptability of Edible Insects Are Affected by Species, Developmental Stage, Gender, Diet, and Processing Method" Foods 10, no. 5: 1036. <https://doi.org/10.3390/foods10051036>
- [34] Başçınar, N. S. (2007). Ülkemizde 'ki kabuklu ve yumuşakça su ürünleri üretimi ve ihracatı.Yunus Araştırma Bülteni, 2.13-17.
- [35] L. Pan, M. Xu, L. Xi and Y. Hao, "Research of livestock farming IoT system based on RESTful web services," 2016 5th International Conference on Computer Science and Network Technology (ICCSNT), Changchun, China, 2016, pp. 113-116, doi: 10.1109/ICCSNT.2016.8070130.
- [36] S. -K. Jo, D. -H. Park, H. Park and S. -H. Kim, "Smart Livestock Farms Using Digital Twin: Feasibility Study," 2018 International Conference on Information and Communication Technology Convergence (ICTC), Jeju, Korea (South), 2018, pp. 1461-1463,
- [37] Khalil, M., Berawi, M. A., Heryanto, R., & Rizalie, A. (2019). Waste to energy technology: The potential of sustainable biogas production from animal waste in Indonesia. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 105, 323–331.
- [38] Mora, L., Reig, M., & Toldrá, F. (2014). Bioactive peptides generated from meat industry by-products. Food Research International, 65, 344–349.

- [39] Oğuzhan, P. (2014). YÜKSEK HİDROSTATİK BASINÇ TEKNOLOJİSİNİN GIDA ENDÜSTRİSİNDE KULLANIMI. *Erzincan University Journal of Science and Technology*, 6(2), 205-219.
- [40] İncedayı, B., Seyhan, B., & Çopur, Ö. U. (2019). Ohmik Isıtma Destekli İşlemlerin Gıdalarda Kullanımı ve Kalite Üzerine Etkisi. *Bursa Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 33(2), 341-354.
- [41] Yüksel, Ç.Y. ve Karagözlü, N. (2017). Soğuk Atmosferik Plazma Teknolojisi ve Gıdalarda Kullanımı .*ADÜ Ziraat Dergisi*;14(2):81-86.



# Hücre Ölüm Yolakları

**Hasan ŞİMŞEK<sup>1</sup>**

1- Doç. Dr.; Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı. hasansimsek47@gmail.com  
ORCID No: 0000-0001-5573-4923

## ÖZET

Hücre ölüm yolları, organizmanın homeostazını korumak ve hasarlı hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlamak için temel biyolojik süreçlerdir. Bu yollar, çeşitli uyaranlara ve çevresel faktörlere yanıt olarak aktive olur ve farklı mekanizmalarla hücre ölümüne yol açar. Hücre ölüm yolları önceleri sadece apoptoz ve nekroz olarak bilinirken sonrasında daha da farklı ölüm yollarının da olduğu artık iyi bilinmektedir. Apoptoz, en iyi bilinen programlanmış hücre ölümü yoludur ve kontrollü bir şekilde hücrenin parçalanmasını sağlamaktadır. Apoptoz sırasında hücrede çekirdek büzülme, hücre içi bileşenler parçalanmakta ve fagositik hücreler tarafından temizlenmektedir. Hücrede zar bütünlüğü korunduğu için inflamasyona neden olunmaz. Piroptoz, apoptozdan farklı olarak inflamatuvar bir hücre ölüm yoludur. Inflamazomların aktive edilmesiyle tetiklenmekte ve kaspazlar aracılığıyla hücre zarında porlar açılarak inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , IL-18) salınmasına yol açmaktadır. Bu süreç, özellikle enfeksiyonlarla mücadelede ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Nekroptoz ise apoptoza benzer şekilde programlanmış bir hücre ölüm şekli olmasına rağmen, plazma zarının yırtılması ve hücrenin içeriğinin çevreye yayılmasıyla sonuçlanan bir süreçtir. TNF reseptörlerinin aktivasyonu ve RIPK3 ile MLKL proteinlerinin fosforilasyonu bu yolun temel adımlarıdır ve inflamatuvar bir yanıt oluşturur. Ferroptoz, demir bağımlı lipid peroksidasyonuna dayalı bir hücre ölümüdür ve özellikle oksidatif stres sonucu hücre zarındaki doymamış yağ asitlerinin oksitlenmesi ile tetiklenmektedir. Kanser gibi hastalıkların patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Otofaji ise hücrenin kendi hasarlı organellerini ve proteinlerini lizozomlar aracılığıyla sindirdiği bir süreçtir. Otofaji, normal şartlarda hücre sağlığını korumak için gereklidir, ancak aşırı aktivasyonu hücre ölümüne neden olabilir. Bu hücre ölüm yolları, hem organizmanın sağlıklı işleyişinde hem de kanser, enfeksiyonlar, nörodejeneratif hastalıklar gibi patolojik durumlarda kilit rol oynamaktadır.

*Anahtar Kelimeler – apoptozis, ferroptoz, nekroptoz, otofaji, piroptoz*

---

## GİRİŞ

Hücre ölümü, hücrenin hayati işlevlerini kaybetmesine neden olan bir metabolik bozukluk sürecidir. Hücre Ölümü İsimlendirme Komitesi'ne (NCCD) göre, bir hücrenin ölü sayılabilmesi için iki ana kritere uyması gerekmektedir: plazma membranının geri dönüşü olmayan bir şekilde geçirgen hale gelmesi ve/veya hücrenin tamamen parçalanması. Genel olarak, hücre ölümünün iki ana kategorisi vardır: kazara ve düzenlenmiş. Kazara, pasif bir süreçtir ve kontrol mekanizmasından yoksundur; dolayısıyla genetik veya farmakolojik müdahalelerle yönlendirilemez. Buna

karşın, düzenlenmiş ölüm, moleküler mekanizmaları sayesinde genetik ve farmakolojik müdahalelere imkan tanır (Sena-dos-Santos vd., 2021).

Çok hücreli organizmaların gelişimi ve homeostazı, yalnızca hücrelerin kontrollü şekilde çoğalmasına bağlı değildir; aynı zamanda artık işlevsel olmayan veya organizmaya zarar verebilecek hücrelerin yok edilmesine de dayanır. Bu süreç, hasar görmüş ve neoplastik dönüşüm riski taşıyan hücrelerin veya patojenler tarafından ele geçirilmiş hücrelerin ortadan kaldırılmasını kapsar. Programlanmış hücre ölümü (PHÖ), bu tür hücrelerin organizmadan uzaklaştırılmasını sağlayan ana mekanizmadır. Gelişim süreci ve stres sinyalleri, hücre ölümünü tetikleyen membran ve sitozolde bulunan proteinlerin aktive olmasına yol açabilir; bu da transkripsiyonel ve post-translasyonel protein modifikasyonlarıyla gerçekleşir (Bedoui vd., 2020).

Hücre ölümü, organizmanın gelişimi ve yetişkinlikteki dengenin korunmasında kilit bir rol oynar. Gelişim sürecinde, gereksiz hücrelerin ortadan kaldırılması, düzgün bir morfogenez ve organogenez için hayati önem taşır. Yetişkinlikte ise, otoimmün hücrelerin, kanserli ve hasarlı hücrelerin elimine edilmesi, vücut homeostazını sürdürmek için gereklidir. Hücre ölümünün aşırı ya da yetersiz olması, insan hastalıklarına zemin hazırlayabilir. Örneğin, nörodejeneratif hastalıklarda, sinir hücrelerinin ölümü nörolojik işlevlerin bozulmasına yol açarken, kanserde mutasyona uğramış hücrelerin yok edilememesi hastalığın ayırt edici özelliklerinden biridir (Yuan ve Ofengeim, 2024).

Son 30 yılda yapılan araştırmalar, birden fazla PHÖ türü olduğunu ortaya koymuştur (Bedoui vd., 2020). Hücre ölümü, özellikle oksidatif stres gibi çeşitli stres faktörlerine yanıt olarak gerçekleşebilir. Gelişim biyolojisi üzerine yapılan araştırmalar, apoptoz ve otofajinin organizmanın homeostazını korumada önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur; bu nedenle bu yollar PHÖ olarak adlandırılmıştır. Apoptoz ve otofajinin fizyolojik ortamda oynadığı köklü rolün yanı sıra, immünolojik işlevlerinin keşfi ve diğer hücre ölüm yollarının tanınması, patolojik durumlarda hücre ölüm yollarının çeşitliliğini artırmıştır (Sena-dos-Santos vd., 2021). Apoptoz ve otofaji, programlı hücre ölüm yolları olarak gelişim sürecinde kritik bir rol oynar ve normal hücresel işleyişin temel unsurlarındandır. Buna karşılık, programlanmamış hücre ölümü olan nekroz, genellikle dışsal bir hasara yanıt olarak meydana gelir ve farklı bir mekanizmaya sahiptir. Bu ana hücre ölüm yollarının yanı sıra, ileri moleküler araştırmalar hücrelerin farklı ölüm yollarını da kullanabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca, bir yolun aktive olmasının aynı hücre grubunda diğer ölüm yollarını etkileyebileceği veya eş zamanlı olarak harekete geçirebileceği de gözlenmiştir (Datta vd., 2020). Apoptoz, hücrelerin düzenli bir şekilde parçalanıp 'immünolojik olarak sessiz' bir şekilde elimine edilmesini sağlamaktadır. Buna karşılık, piroptoz ve nekroptoz gibi daha 'şiddetli' hücre ölümü tipleri, hücrenin patlamasıyla

sonuçlanır ve bu süreç enfeksiyonlu hücrelerde patojenlerin yanı sıra güçlü enflamatuvar uyarıcıların salınmasına neden olmaktadır (Bedoui vd., 2020).

En kapsamlı şekilde çalışılan hücre ölüm yolu, farklı bağlamlarda immünojeniteye yol açan veya immünojenik yanıtı neden olmayan apoptozdur. Apoptotik hücre ölümü sırasında gözlenen morfolojik değişiklikler arasında hücrenin küçülmesi, plazma membranında fosfatidilserinin dışa çıkması ve nükleer piknoz ve karyoreksis yer alır; özellikle plazma membranı sağlam kalır. Heyecan verici bir şekilde, RCD'nin yeni formları son on yılda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir; bu modaliteler arasında nekroptoz, piroptoz ve ferroptoz yer almaktadır. Ek olarak, 2022'de bildirilen kayda değer bir bulgu, daha önce bilinmeyen bir RCD formu olan kuproptozun tanımlanmasıdır (Tong vd., 2022).

### 1. Apoptoz

Apoptoz terimi, Yunanca "apo" (uzak) ve "ptosis" (düşme) kelimelerinden türetilmiş olup, kontrollü hücre ölümünün ana yolu olarak kabul edilen programlanmış hücre ölümü Tip I'i ifade eder (Nahand vd., 2021). Apoptoz, programlanmış hücre ölümünün ilk tanımlanan şeklidir ve doku homeostazında kritik bir rol oynar. Hücre döngüsüne, bağışıklık sisteminin düzgün işleyişine ve embriyonik gelişime katkıda bulunur. Apoptozun birkaç temel özelliği vardır. Hücreler, hücreesel, organel ve DNA parçalanmasının yanı sıra apoptotik cisimlerin oluşumuna yol açan morfolojik değişikliklere uğrar. Bu, hücreesel proteinlerin bir alt kümesi tarafından yürütülen aktif, enerji tüketen bir süreçtir. Genel olarak bu süreç immünolojik olarak sessiz olsa da, apoptozun enflamatuvar patolojilerde de rol oynadığı gösterilmiştir (Kist ve Vucic, 2021).

Apoptotik hücre ölümü, belirli morfolojik değişikliklerle ve hücre içindeki bazı enzimatik süreçlerle karakterize edilir; bu mekanizma, çevre dokulara zarar vermeden gereksiz veya hasarlı hücrelerin güvenli bir şekilde yok edilmesini sağlar. Araştırmacılar apoptozu iki ana sınıfa ayırmıştır: intrinsik (mitokondriye bağlı) yol ve ekstrinsik yol (ölüm reseptörü ve perforin/granzim yolları). Ekstrinsik yolak, tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör ailesini içerirken, intrinsik yolak, apoptoz üzerinde pozitif veya negatif etkisi olabilecek birçok faktörü kapsar. Apoptoz, belirli büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ya da hormonların yokluğunda negatif sinyallerle tetiklenebilir. Bu sinyaller mitokondriyal membranı etkileyerek mitokondriyal apoptoz yolunu aktive eder. Bu yolun düzenlenmesi, B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) protein ailesinin pro-apoptotik ve anti-apoptotik üyeleri arasındaki dengeye bağlıdır. Ayrıca, baculoviral IAP tekrar içeren (BIRC) proteinlerden oluşan apoptoz inhibitörü (IAP) ailesinin, hem intrinsik hem de ekstrinsik apoptoz yollarını etkileyen önemli düzenleyiciler olduğu tespit edilmiştir (Nahand vd., 2021).

Kaspazlar, programlanmış hücre ölümünde kritik roller üstlenen korunmuş bir sistein proteaz ailesindendir. Bu enzimler aynı zamanda

sistein-aspartik proteazlar veya sistein bağımlı aspartata yönelik proteazlar olarak da bilinir. Kaspazlar, aktif bölgelerinde bir sistein amino asidi içerir ve bu, hedef proteinin aspartik asit kalıntılarından sonra kesilmesine yol açan nükleofilik bir saldırı gerçekleştirir. Bu süreç, substratların bölünmesi ile sonuçlanır; bu bazen substratın inaktivasyonuna neden olurken, diğer durumlarda apoptoz ve inflamasyon gibi biyolojik süreçleri düzenleyen aktif sinyal moleküllerinin oluşumunu sağlar. Kaspazlar, görevlerine göre iki ana gruba ayrılır: Apoptozda rol oynayanlar üyeler, kaspaz-3, -6, -7, -8 ve -9'dur. Apoptotik kaspazlar ayrıca işlevlerine göre başlatıcı kaspazlar (kaspaz-8 ve kaspaz-9) ve yürütücü kaspazlar (kaspaz-3, kaspaz-6 ve kaspaz-7) olarak alt gruplara ayrılmaktadır (Sahoo vd., 2023).

### 1.1. İntrinsik Apoptotik Yolak

İntrinsik yol, hücre yüzey reseptörlerinden bağımsız bir sinyal zinciri içerir. Hücreler, DNA hasarı, oksijen yetersizliği ve oksidatif stres gibi içsel tehditleri algılayarak, programlı hücre ölümünü başlatan sinyaller üretir. Hücre ölüm sinyalleri alındığında, BH3-etkileşen alan ölüm agonisti (BID) kesilmiş formu (tBID) mitokondriyal membrana taşınır ve burada Bax, Bak, Bad ve Bcl-XS gibi diğer pro-apoptotik Bcl-2 ailesi üyeleriyle etkileşime girer. Bu etkileşimler mitokondri zarında geçirgenlik değişikliklerine yol açarak sitokrom c salınımını tetikler. Sonrasında Apoptotik proteaz aktive edici faktör-1 (Apaf-1) ile birleşerek apoptozom oluşumunu sağlar. Apoptozom oluşuktan sonra, inaktif prokaspaz-9 aktif hale gelir ve sistein-aspartik asit proteaz-9 (kaspaz-9), kaspaz kaskadını başlatarak efektör kaspazların, örneğin sistein-aspartik asit proteaz-3 (kaspaz-3), harekete geçmesine yol açar (Datta vd., 2020).

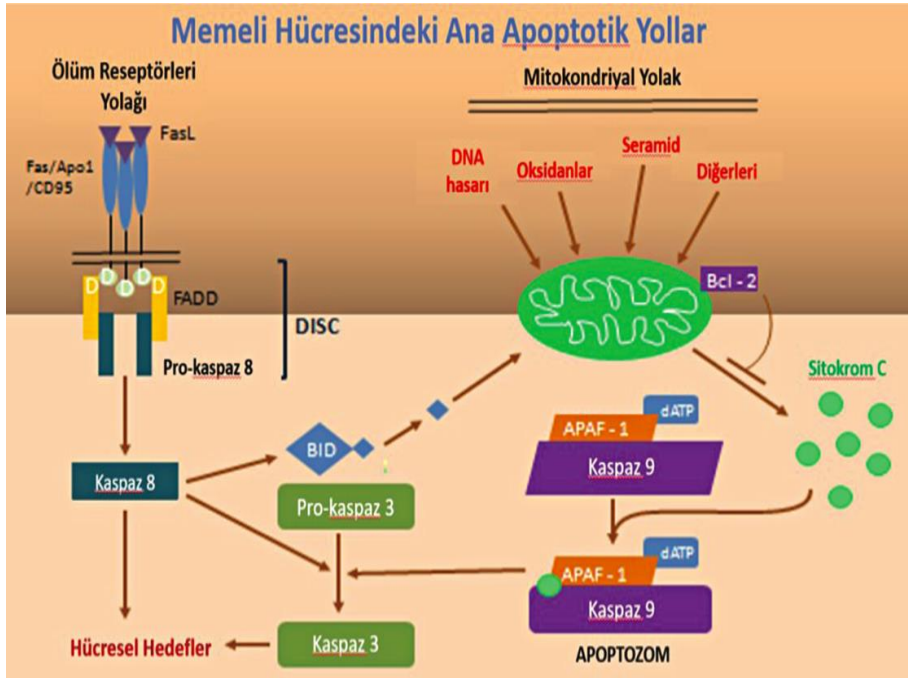
Apoptotik peptidaz aktive edici faktör 1 (APAF1)'in keşfi, apoptozun mitokondriye bağlı intrinsik yolunu aydınlatmıştır. Mitokondrinin hasar görmesi, dış zarın geçirgen hale gelmesine ve sitokrom C gibi moleküllerin salınmasına yol açar. Sitoplazmaya salınan sitokrom C, APAF1 tarafından algılanarak kaspaz-9 ile birleşir ve apoptozom adı verilen kompleksi oluşturur. Bu kompleks, ATP hidrolizi ile kaspaz-9'un pro formdan olgun forma dönüşmesini sağlar. Olgun kaspaz-9, ardından kaspaz-3 gibi efektör kaspazları aktive eder. Mitokondrinin sitokrom C salımına izin veren geçirgenliği, ilk olarak 1984'te B hücreli lenfoma çalışmaları sırasında klonlanan BCL-2 ailesi proteinleri tarafından düzenlenir. Daha sonra başka bir araştırma ekibi, *C. elegans* üzerinde yapılan genetik taramalar sırasında apoptozu inhibe eden ced-9'u (BCL-XL'nin homologu) keşfetmiştir. BCL-2 ailesi üyeleri aracılığıyla apoptozun düzenlenmesi hayati öneme sahiptir ve bu konu başka çalışmalarda geniş bir şekilde ele alınmıştır (Wang ve Kanneganti, 2021).

Apoptoz yolakları, normal hücreler ile kanser hücreleri arasında ve hatta farklı kanser hücre hatları arasında değişiklik gösterir. Bu durum, apoptoz indüksiyonuna dayalı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini

zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda apoptoza odaklanan çalışmalar, otofaji ve anoikis gibi diğer hücre ölüm yollarını da içerecek şekilde genişletilmiştir. Hücre ölüm mekanizmalarının ve bunların düzenleyici süreçlerinin anlaşılması, birçok hastalığın teşhis ve tedavisinde önemli ilerlemelere yol açabilir (Nahand vd., 2021).

### 1.2. Ekstrinsik Apoptotik Yolak

Apoptoz, hücre ölümünün, ölüm ligandlarının ölüm reseptörlerine bağlanmasıyla başlatıldığı bir süreçtir. Yapılan araştırmalar, bu ölüm reseptörlerinin tümör nekroz faktörü (TNF) ailesinin üyeleri olan TNF, Fas ligandları (Fas-L), ve TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL) gibi ligandlar içerdiğini ortaya koymuştur. Süreç boyunca, Fas ve TNF reseptörleri gibi ölüm reseptörleri, bu ligandlara bağlanarak Fas ile ilişkili ölüm alanı (FADD) ve TNF reseptörü ile ilişkili ölüm alanı (TRADD) gibi adaptör proteinlerin bağlanmasına olanak tanır. Adaptör proteinler, ölüm reseptörü-ligand kompleksine bağlandığında, ölüm efektör alanı (DED) aracılığıyla başlatıcı kaspaz 8 veya 10'u aktive eden ölüm indükleyici sinyal kompleksi (DISC) adı verilen bir yapı oluşur. Kaspaz 8'in aktivasyonu, ölüm sinyalini yürütme kaspazlarına ileterek apoptoz sürecini başlatır. Bu aşamada sürecin düzenlenmesi, c-FLIP adlı bir protein tarafından sağlanır; c-FLIP, adaptör proteinlere bağlanarak kaspazların aktivasyonunu durdurur ve böylece DISC'in etkinliğini kontrol eder (Obeng, 2020).



Şekil 1. İntrensek (mitokondriyal) ve ekstrinsik (ölüm reseptörü) apoptotik yolları (Celepli vd., 2020'den alınmıştır).

## 2. Piroptoz

Vücut, çok hücreli organizmalardaki fizyopatolojik süreçlerde hücre büyümesi ve hücre ölümü arasında dinamik bir denge kurar. Hücre ölümü, genel olarak iki ana grupta sınıflandırılır: programlanmamış hücre ölümü ve programlanmış hücre ölümü. Piroptoz, enflamatuvar bir programlı hücre ölüm türüdür. 1992 yılında, araştırmacılar *Shigella flexneri* ile enfekte olmuş fare makrofajlarının nihayetinde hücre ölümüne uğradığını gözlemlediler. Bu bulgular, *Shigella flexneri* veya *Salmonella*'nın neden olduğu hücre ölümünde inflamatuvar kaspaz-1'in aktive olduğunu ortaya koydu. Bu nedenle, bu süreç başlangıçta kaspaz bağımlı apoptoz olarak tanımlanmıştır. Ancak apoptotik hücreler, hücre büzülmesi ile birlikte sağlam zar yapıları gösterirken, *Salmonella* ile enfekte olmuş makrofajlar, hücre şişmesi nedeniyle zar bütünlüğünü kaybeder. Bu nedenle, hücre zarında gözenek oluşumu, zar yırtılması, hücre şişmesi ve hücre içeriğinin salınımı gibi özellikleri barındıran bu ölüm şekli için "piroptoz" terimi önerilmiştir. Bu süreç sırasında salınan interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve interlökin-18 (IL-18) gibi moleküller, inflamatuvar tepkileri güçlendirir ve bağışıklık yanıtını aktive eder (Rao vd., 2022).

Bu süreç, esas olarak inflamazomlar tarafından tetiklenir ve kaspaz ailesi (örn. CASP-1/-3/-4/-5/-8/-11) ve gasdermin proteinleri tarafından yürütülür. Fizyolojik olarak piroptoz, hücre zarının yırtılmasıyla birlikte IL-1 $\beta$  ve IL-18 gibi sitokinlerin yanı sıra yüksek hareketlilik grubu proteini 1 (HMGB1) ve ATP gibi diğer moleküllerin salınımını başlatarak doğuştan gelen bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynar. Piroptozun kanser ilerlemesi üzerindeki etkisi de giderek daha fazla kanıtla desteklenmektedir. Apoptoz süreci başladığında, apoptotik hücreler hücre içi bileşenlerden oluşan cisimciklere ayrılır ve bu cisimcikler makrofajlar gibi temizleyici hücreler tarafından fagositize edilir. Eğer apoptotik hücreler fagositozla yok edilmezse, bu durum parçalanma sinyallerine (apoptotik hücrelerde bulunan yutma sinyalleri) rağmen ikincil nekrozun oluşmasına yol açar. Bu aşamada, plazma zarının yırtılması ve inflamatuvar moleküllerin serbest kalmasıyla sonuçlanan bir dizi olay meydana gelir (örneğin, hücre şişmesi ve hücre zarının bütünlüğünün kaybı) (Hsu vd., 2021).

Farklı inflamazomlar, çeşitli uyarıcılara yanıt verir. Örneğin, NLRP3 inflamazomu, gözenek oluşturan toksinler, kristal yapılar ve hücre dışı ATP veya RNA gibi tehlike sinyalleri ile aktive olur. Bu süreç, hücre içindeki K<sup>+</sup> konsantrasyonunun düşmesi, lizozomlardan hücresel lizatin salınımı ve mitokondriyal hasarın tetiklenmesi ile başlar. *Staphylococcus aureus* gibi patojenler ve ultraviyole radyasyon da NLRP3'ü aktive edebilir. NLRP1, *Bacillus anthracis*'ten gelen ölümcül toksinler, muramil dipeptid ve dsRNA gibi faktörlerle aktive edilir. İnsanlarda tek bir NLRP1 geni bulunurken, farelerde bu gen polimorfiktir ve NLRP1b üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. NLRC4 inflamazomu, bakteriyel tip III salgı sistemi tarafından indüklenir ve NAIP reseptörü ile aktive edilir, ancak ASC

adaptör proteinine ihtiyaç duymaz. Bununla birlikte, ASC'nin varlığı piroptozu artırabilir. AIM2, DNA virüslerinden gelen sitozolik dsDNA'ya bağlanan bir inflamazom türüdür ve sinyal iletimi için ASC'nin dahil edilmesini gerektirir. Ayrıca, MEFV geni tarafından kodlanan PYRIN inflamazomu, ASC ve kaspaz-1 ile birlikte çalışır; ancak aktivasyon faktörleri henüz tam olarak belirlenmemiştir. PYRIN'in, sitotoksik TcdB gibi patojenik toksinler tarafından aktive olduğu bulunmuştur (Wei vd., 2022).

Piroptoz, patojen savunmasında önemli bir koruyucu mekanizma olmasına rağmen, kardiyovasküler hastalıklar, nörodegeneratif bozukluklar ve HIV/AIDS gibi çeşitli insan hastalıklarında karmaşık bir etkiye sahiptir. Ayrıca, diyabet gibi metabolik hastalıkların gelişiminde de rol oynayarak, kronik enflamasyon ve insülin direncine neden olan sitokin üretimini tetikleyebilir. Kanser bağlamında piroptozun etkisi iki yönlüdür: bazı durumlarda tümör küçülmesine yol açarken, diğer durumlarda tümör mikroçevresinin oluşumunu teşvik edebilir. Bu nedenle kanser hücreleri, çevresel koşullara bağlı olarak piroptozu ya baskılayabilir ya da aktive edebilir (Loveless vd., 2021).

Piroptozis, inflamasyonla bağlantılı solunum yolu hastalıklarında önemli bir rol oynayabilir ve özellikle NLRP3 inflamazom yollarının vurgulandığı astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akciğer kanseri, silikozis, PH ve tüberküloz (TB) gibi hastalıklarda etkili olabilir. Piroptoz, astım, KOAH, ALI ve silikozis gibi hastalıkların ilerlemesine katkı sağlayabilirken, TB ve akciğer kanserinde daha karmaşık bir rol oynadığı gözlenmiştir. Bu hastalıklarda piroptozun etkileri iki yönlü olup, hem hastalığın seyrini kötüleştirebilir hem de tümör gerilemesine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, piroptozu düzenleyen spesifik moleküler mekanizmalar, özellikle akciğer kanseri ve TB'deki etkileri açısından tam olarak aydınlatılamamıştır (Feng vd., 2022).

GSDM protein ailesi, beş üyesiyle birlikte gözenek oluşturma ve piroptoz aracılığıyla hücre ölümüne katkıda bulunan önemli bir protein grubudur. Bu üyeler Gasdermin A (GSDMA), Gasdermin B (GSDMB), Gasdermin C (GSDMC), Gasdermin D (GSDMD) ve Gasdermin E (GSDME) olarak bilinir. Altıncı üye olan Pejvakin, diğerlerinden farklı olarak, otozomal resesif işitme kaybıyla ilişkilidir ve DFNB59 olarak da adlandırılır. Diğer GSDM proteinlerinden daha az benzerliğe sahip olan Pejvakin, işlev açısından ayrışır. DFNB59 hariç olmak üzere, inaktif GSDM proteinleri, bir N-terminal efektör alanı ve C-terminal inhibitör alanından oluşur. C-terminal, N-terminal ile kovalent olmayan bir bağ oluşturur ve N-terminalin inaktif kalmasını sağlar. GSDM'lerin aktifleşmesi, bu iki alanın ayrılmasını gerektirir. N-terminalin serbest kalmasıyla birlikte hücre zarına bağlanma ve oligomerizasyon başlar, bu süreç sonunda hücre zarında gözenekler oluşur ve hücre içeriği dışarı sızabilir. Bu mekanizma, hücrel içeriklerin serbest bırakılmasına ve hücre ölümüne yol açar (Yang vd., 2022). GSDME, proteininin kaspaz-3 aracılı apoptozdan piroptozu geçişteki

rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca, NLRP3 inflamazomunun kistik fibrozis (KF) ve sarkoidoz gibi hastalıklarda yer aldığı bilinse de, piroptozun bu hastalıklarda nasıl bir etkiye sahip olduğu henüz net değildir. Sonuç olarak, piroptozun inflamasyonla ilişkili solunum yolu hastalıklarındaki mekanizmalarını daha iyi anlamak için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Feng vd., 2022).

### 3. Nekroptoz

Nekroptoz, kaspazlardan bağımsız bir şekilde aktive olan ve hücre ölümünün litik bir biçimi olarak tanımlanan en iyi bilinen düzenlenmiş nekrotik hücre ölümüdür. Bu süreç, hasar ile ilişkili moleküler kalıpların (DAMP'ler) ve çeşitli sitokinlerin salınımıyla birlikte, proinflamatuvar yanıtları tetikler. Apoptoz ise, hücre içi içeriğin apoptotik cisimciklerde tutulduğu ve bu nedenle enflamasyona neden olmayan litik olmayan bir hücre ölüm şeklidir. Nekroptoz, apoptozun yetersiz olduğu durumlarda devreye girer ve bu nedenle alternatif bir hücre savunma mekanizması olarak kabul edilir. Gelişimde, doku homeostazında, antiviral savunmada ve doku hasarının onarımında önemli rol oynar. Düzensiz nekroptoz, kronik bağırsak iltihabı, iltihaplı deri hastalıkları, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NASH), multipl skleroz (MS) ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi birçok patolojik duruma neden olabilir. Son araştırmalar, nekroptoz ile kanser arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir ve bu durum giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Bu nedenle, nekroptozun moleküler mekanizmalarını derinlemesine anlamak, bu sürecin rol oynadığı insan hastalıkları için potansiyel terapötik stratejilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Zhang vd., 2022).

Nekroptoz, karışık soylu kinaz benzeri (MLKL)'nin reseptör etkileşimli kinaz-1 (RIPK1) ve RIPK3 tarafından fosforilasyonuna dayanmaktadır. Bu süreç, hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerinin (FasRs, TNFR1, IFN reseptörleri ve TLR'ler gibi) veya RNA ve DNA algılayıcı moleküllerin aktive edilmesiyle başlar. Nekroptozun gerçekleşmesi için RIPK3 gereklidir ve üç farklı yol ile aktif hale gelir. İlk olarak, TNFR1'in bağlanması RIPK1'i etkinleştirir ve bu da iki protein arasındaki RIP homoloji etkileşim motifleri (RHIM) aracılığıyla RIPK3 ile bağ kurar. Ayrıca, TLR-3 ve TLR-4'ün aktivasyonu, RHIM içeren bir adaptör yoluyla RIPK3'e sinyal iletebilir. Son olarak, sitozolik nükleik asit algılayıcı Z-dsDNA/dsRNA bağlayıcı protein 1 (ZBP1), RHIM aracılığıyla RIPK3'ü uyarabilir. Aktive olan RIPK3, MLKL'yi fosforile eder, bu da MLKL'nin oligomerize olarak "nekrozom" adı verilen bir kompleks oluşturmaya ve plazma membranına taşınmasına neden olur. Bu süreç sonunda, hücre şişer, organeller bozulur ve plazma zarı geçirgen hale gelir. Hücre zarının parçalanması sitokin ve kemokin salınımına yol açar ve inflamatuvar yanıtları tetikler (Tong vd., 2022).

TNF'ye ek olarak, diğer uyaranlar da nekroptozu başlatabilir. Fas (CD95 veya Apo-1 olarak da adlandırılır), DR3 (Apo-3 olarak da adlandırılır), DR4 (Apo-2 veya TRAIL-R1 olarak da adlandırılır), DR5 (TRAIL-R2 olarak da adlandırılır) ve DR6 dahil olmak üzere ölüm reseptörleri, öncelikle ilgili ligandların ligasyonu üzerine ölüm indükleyici sinyal kompleksi (DISC) olarak adlandırılan FADD ve kaspaz-8'den oluşan membranla ilişkili ölüm kompleksini başlatır. cIAP ve kaspaz-8'in inhibe edildiği koşullarda, ölüm reseptörleri nekrozom oluşumunu teşvik eder ve ardından RIPK3'e bağlı bir şekilde nekroptoz gerçekleştirir. Ayrıca, TLR3 ve TLR4 gibi PRR'ler, başka bir RHIM içeren protein olan interferon (IFN)- $\beta$  (TRIF) indükleyen Toll/IL-1 reseptör (TIR) alanı içeren adaptör protein aracılığıyla bir nekrozom oluşturarak nekroptozu tetikleyebilir. Kaspaz inhibitörlerinin varlığında, poliinosin-polisitidilik asit (poli(I:C)) ve lipopolisakkarit (LPS) sırasıyla TLR3 ve TLR4 aktivasyonunu uyarır ve aktif TLR'ler TRIF, RIPK3 ve MLKL'den oluşan TRIF aracılı nekrozom oluşumunu teşvik ederek nekroptozu indükler. RHIM içeren bir başka protein olan ZBP1 (DAI olarak da adlandırılır) de viral enfeksiyona yanıt olarak nekroptozu başlatabilir. ZBP1, viral RNA veya hücrel endojen RNA'nın algılanması üzerine RIPK3'ü aktif hale getirir ve bunu RHIM-RHIM homotipik etkileşimi aracılığıyla gerçekleştirir. Bu süreç, MLKL'ye bağlı ve RIPK1'den bağımsız bir nekroptozu tetikler. Son zamanlarda, ZBP1'in endojen retroelementlerden kaynaklanan çift sarmallı RNA (dsRNA) ile etkileşime girerek nekroptozu başlatabileceği ihtimali gündeme gelmiştir. RIPK1 eksikliği, farelerde ZBP1 aracılı nekroptoz ve enflamasyonun artmasına neden olurken, *Za* alanı silinmiş ZBP1'i ifade eden çaprazlama knock-in fareler, RIPK1 eksikliği olan farelerdeki enflamatuvar belirtileri iyileştirmiştir. ZBP1'in *Za* alanı aracılığıyla endojen Z-nükleik asit ile yapısal olarak bağlandığı göz önüne alındığında, bu durum ZBP1'in *Za* alanı vasıtasıyla Z-nükleik asit algılamasının yeni bir nekroptoz başlatma mekanizması olabileceğini göstermektedir (Seo vd., 2021).

#### 4. Ferroptozis

Ferroptozis, demir içeren redoks aktif metalin rol oynadığı, apoptoz dışındaki bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Serbest demir veya demir içeren enzimlerin, oksijen ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) içeren lipidlerle etkileşimi sonucunda yüksek miktarda membran lipid peroksitleri oluşur; bu durum ferroptozisin diğer hücre ölümü türlerinden ayırt edici bir özelliğidir. Bu lipid peroksitlerinin hücre içinde birikmesi, yüksek seviyelerde ölümcül sonuçlar doğurabilir. Dolayısıyla, doğal ortamda bulunan demir, oksijen ve PUFA içeren lipidler, bu tür hücrelerin ferroptozise maruz kalma riskini artırır. Hücreler, oksidatif hasara ve ferroptozisin tetiklenmesine karşı korunmak amacıyla etkili enzimler aracılığıyla savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Ferroptozis, tümör baskılama gibi homeostatik süreçlerde de önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, bu mekanizma hem akut hem

de kronik hastalık koşullarında aktif hale gelebilir. Bu nedenle, ferroptozisin doğası ve düzenlenmesine dair anlayışın derinleştirilmesine yönelik önemli bir ilgi söz konusudur (Dixon ve Olzmann, 2024).

Oksidatif stres kaynaklı lipid peroksidasyonu ferroptozisin temelidir. Lipid peroksitler, ROS'un çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFA'lar) oksidatif saldırısıyla üretilir. İlk adım RO üretimidir, ardından yeni bir RO· (üreme) yaratılır. Son adım antioksidanlarla reaksiyonu durdurmaaktır. Enzimatik lipid peroksidasyonu, lipoksijenaz (LOX) ailesinin aktivitesi ve LOX'un bir iskele proteini olan fosfatidiletanolamin bağlayıcı protein 1 (PEBP1) tarafından aracılık edilir ve ferroptozu doğrudan teşvik eder. glutasyon peroksidaz 4 (GPX4), membrandaki hidroperoksidi azaltabilen, ROOH'u R'ye indirgeyen ve lipid oto-oksidasyon reaksiyonunu kesintiye uğratan tek GPX'tir (Zhao vd., 2022).

İlk araştırmalar, ferroptozis mekanizmasının morfolojik, biyokimyasal ve genetik olarak apoptoz, nekroz ve otofaji ile belirgin farklılıklar taşıdığını ortaya koysa da, birçok bilim insanı ferroptozis geçiren hücrelerin genellikle nekroz benzeri morfolojik değişiklikler gösterdiği konusunda hemfikirler. Bu değişiklikler arasında plazma membran bütünlüğünün kaybı, sitoplazmanın şişmesi (onkosis), hücre içi organellerin genişlemesi ve orta düzeyde kromatin yoğunluğu yer alır. Bazı durumlarda, hücrelerin ayrılması, yuvarlanması ve artan otofagozomlar gibi özellikler de gözlemlenmektedir. İlginç bir şekilde, bir hücrede meydana gelen ferroptozis, çevresindeki hücrelere hızla yayılabilen bir dalga olarak tanımlanmıştır. Ultrastrüktürel düzeyde, ferroptotik hücreler genellikle yoğunlaşma, şişme, artmış membran yoğunluğu ve mitokondrilerin krista yapısının azalması veya kaybı gibi anormallikler sergiler. Ancak mitokondrilerin ferroptozisteki rolü hala tartışma konusudur. Mitokondriler, hücre metabolizmasında merkezi bir rol oynar ve çoğu memeli hücresinde ROS önemli bir kaynağıdır. Bazı çalışmalar, mitokondri aracılı ROS üretiminin ferroptozis için gerekli olmadığını öne sürerken, diğerleri mitokondrilerin bu süreçte lipid peroksidasyonu ve ferroptozis indüksiyonu için kritik olduğunu göstermektedir (Tang vd., 2021).

Ferroptoz, kanser araştırmaları alanında önemli bir odak noktası haline gelmiş bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Bu süreç, kanser hücrelerinin tedaviye direnç geliştirmesi durumunda yeni terapötik yaklaşımlar sunma potansiyeline sahiptir. Son zamanlarda, ferroptozun tümör gelişimi ve kanser tedavisindeki rolü hakkında önemli keşifler yapılmıştır. Araştırmalar, kanser hücrelerindeki ferroptozu etkileyen çok sayıda sinyal yolunun bulunduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, ferroptozun çeşitli tümör baskılayıcı proteinler, örneğin p53 ve BRCA1 ile ilişkili protein 1 (BAP1), ile etkileşimde bulunarak kanserin gelişimine karşı koruyucu bir işlev üstlendiği belirlenmiştir. Bununla birlikte, onkogenler tarafından yönlendirilen ferroptozdan kaçış, tümörlerin oluşumu, büyümesi, yayılması ve tedaviye karşı direnç geliştirmesine yol açabilmektedir. Ayrıca, kanser hücrelerinin

kendine özgü metabolizması, yüksek düzeyde ROS üretimi ve belirli genetik mutasyonlar, bazı kanser türlerinin ferroptozu karşı doğal olarak daha hassas hale gelmesine neden olarak terapötik hedefler oluşturur (Lei vd., 2022).

Transferin, besin eksikliği deneylerinde ferroptotik hücre ölümünü indüklemek için gereklidir. Serum varlığında, amino asit yetersizliği nedeniyle meydana gelen hücre ölümü, apoptoz veya nekroptozdan ziyade ferroptoz şeklinde gerçekleşir. Bu durum, muhtemelen sistin eksikliği ve buna bağlı olarak hücresel GSH'nin azalmasıyla ilişkilidir. Transferin, bu tür bir amino asit yetersizliği ile ilgili ferroptoz için kritik bir rol oynamaktadır. Makromoleküller içermeyen serum (örneğin, apotransferrin) ferroptoz indükleyen aktiviteyi taklit edemezken, rekombinant demir ile doymuş holo-transferin eklenmesi aynı koşullarda hücre ölümünü artırır. Ayrıca, demirsiz apotransferrin, hücre ölümünü indüklemeye etkili olamamaktadır. Holo-transferin ile eş zamanlı tedavi, pankreas kanseri hücrelerinde artesunat kaynaklı ferroptozu önemli ölçüde artırmaktadır. Bu bulgular, transferinin ferroptotik hücre ölümünün önemli bir pozitif düzenleyicisi olduğunu göstermektedir. Ancak, hepatosit-spesifik transferin nakavt fareleri, yüksek demirli diyetle indüklenen ferroptotik karaciğer fibrozuna karşı daha duyarlıdır, bu da hepatik transferinin ferroptozu bağlı karaciğer fibrozunda koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir. Karaciğer sirozu bulunan hastalarda hepatik transferin seviyeleri düşerken, hepatik demir seviyeleri artmaktadır; bu da hepatik transferinin karaciğer fonksiyonunun korunmasında koruyucu bir etkisi olduğu fikrini desteklemektedir (Chen vd., 2020).

## 5. Otofaji

Otofaji, hücre içindeki bozulma süreçlerinden biridir ve yaşlanan veya hasar görmüş organeller ile proteinleri ortadan kaldırmak için kullanılır. Genellikle vücudun açlık ve diğer stres faktörlerine karşı verdiği seçici olmayan bir yanıt olarak kabul edilir. İlginç bir şekilde, temel otofaji veya kurucu otofaji, besin açısından zengin ortamlarda da gerçekleşebilir. Otofaji, fizyolojik ve patolojik durumlar altında büyük bir öneme sahip karmaşık bir süreç ve düzenleme mekanizması içerir. Araştırmalar, otofaji ile yaşlanma, kötü huylu tümörler ve nöropati gibi belirli hastalıklar arasındaki bağlantıyı daha iyi anlamamıza yardımcı olmuştur. Otofaji, üç ana aşamaya ayrılır: otofajinin başlatılması, otofaji membranının uzaması ve otofaji lizozomlarının oluşumu (Cao vd., 2021).

Otofaji süreci, AMPK yolunun aktif hale gelmesi ve mTOR yolunun baskılanmasıyla başlar, bu da otofagozomun endoplazmik retikulumdan tomurcuklanmasının sinyalini verir. Bu süreci, Unc-51 benzeri kinaz 1 (ULK1), RB1 ile uyarılan sarmal protein 1 (FIP200) ve otofaji ile ilişkili genler (Atg) tarafından oluşturulan başlatıcı kompleksin devreye girmesi izler. Ardından, ULK1 tarafından fosforilasyona uğrayan Beclin 1 gibi çeşitli bağlayıcı proteinler çekirdeklenir ve vakuolar protein sıralama 34 (Vps34)

ile Vps15'in aktivasyonu gerçekleşir. Bu iki protein, farklı Atg proteinlerinin toplanmasını sağlayarak otofagozomun oluşumunu başlatır. Sonraki aşamada otofagozom olgunlaşır ve genişler. Bu süreçte mikrotübül ile ilişkili protein 1A/1B-ışık zinciri 3 (LC3-I), olgun LC3-II formuna dönüştürülür ve otofagozomun içine proteinler, organeller ve diğer yapılar dahil edilir. Aynı zamanda p62 proteini, bu içerikleri tanımlayarak ubiquitin ile etiketlenmiş kargo reseptörü işlevi görür. Sürecin son aşamasında, otofagozom lizozomla birleşir; lizozomal proteazlar, otofagozom içeriğini parçalayarak bu maddelerin yıkımını veya geri dönüşümünü sağlar (Christidi ve Brunham, 2021).

Otofagozom oluşumu, fagofor ya da izolasyon zarı adı verilen bir zar yapısının meydana gelmesiyle başlar. İlk olarak düz bir yapı olan fagofor, genişler, kıvrılır ve sitoplazmadan bir kısım olarak otofagozomu oluşturmak için kendini kapatır. Lizozomlarla birleştiğinde, iç zar ve otofagozomun içerikleri, lizozomal hidrolazlar tarafından parçalanır; bu süreç sonucunda amino asitler, lipitler ve karbonhidratlar serbest bırakılarak geri dönüşüm süreçlerine katılmaları sağlanır. Memelilerde, otofagozomlar geç endosomlarla birleşerek amfizomları oluşturabilir ve bu amfizomlar daha sonra lizozomlarla birleşebilir. Otofagozom oluşumu, endoplazmik retikulumda (ER) başlatılan proksimal fagofor-birleşme bölgelerinde (PAS) gerçekleşir. Memelilerde, fosfatidilinositol-3-fosfat (PI3P) açısından zengin ER bölgelerinde amino asit eksikliği durumunda otofagozomlar oluşur ve PI3P bağlayıcı protein DFCP1/ZFYVE1 ile işaretlenmiş omegasom adı verilen halka benzeri yapılar ortaya çıkar. Mayalarda ise otofagozomlar, hem ER hem de vakuol ile temas eden tek bir PAS'ta oluşur (Lamark ve Johansen, 2021).

Mikro ve makrotofaji'nin seçici ve seçici olmayan yapısı, mayalarda ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Seçici otofaji, bozulmuş organellerin ve mitokondri, endoplazmik retikulum, kloroplast, peroksisomlar gibi yapısal bileşenlerin yanı sıra enfekte mikroorganizmaları hedef alır. Buna karşın, seçici olmayan otofaji, özellikle açlık gibi stres koşullarında aktive olur ve büyük sitoplazmik içerikleri hücrenin enerji ihtiyacını karşılamak üzere geri dönüştürür. Mikrotofaji, mayalar, bitkiler ve memeli hücrelerinde, vakuol zarının içe doğru kıvrılmasıyla kargoların sekestre edilmesiyle gerçekleşir. Makrotofaji ise kargoyu lizozomlara taşımak için çift zarla çevrelenen fagoforun oluşumunu içerir ve mikrotofajiden farklıdır. Ayrıca, otofagozom adı verilen veziküller zar tomurcuklanmasıyla değil, de novo bir sentez yoluyla oluşur. Bu sürecin moleküler düzeyde anlaşılması, 40'tan fazla ATG geninin tanımlanmasıyla mümkün olmuştur (Rakesh vd., 2022).

Makrotofaji, mayadan insana kadar evrimsel olarak korunmuş ve lizozoma bağımlı bir katabolik süreçtir. Otofajinin ana işlevi, protein ve organel bütünlüğünü koruyarak hücrenin enerji ve besin dengesini sağlamaktır. Bu süreç, hasar görmüş mitokondriler, patojen enfeksiyonları, protein yığılımları ve besin kısıtlamaları gibi hücre içi stres faktörleriyle

tetiklenir. Kısa süreli otofaji aktivasyonu, hücrede homeostazın korunmasını destekler ve stres koşulları altında hücrenin hayatta kalmasına yardımcı olur. Otofaji, hücre içi bileşenleri kapsülleyen çift zarla çevrili otofagozomların oluşumuyla gerçekleşir. Kapsüllenmiş protein, lipid, nükleik asit veya karbonhidratlar, otofagozomun lizozomla birleşmesinden sonra parçalanarak sitoplazmaya geri döner ve hücrede translayon ve metabolizma gibi hayati süreçleri destekler (Russell ve Guan, 2022).

Mikrotofaji, hücrel materyallerin vakuol/lizozoma doğrudan soyutlanmasını içeren süreçleri kapsayan şemsiye terminolojisini temsil eder. Otofajik mekanizma yalnızca belirli alt tipler için gereklidir. PMN, otofajik mekanizmaya bağlıdır. PMN'deki otofajik mekanizmanın lokalizasyonu, *Komagataella phaffii*'de (eski adıyla *Pichia pastoris*) mikropeksosofajik membran aparatını (MIPA) anımsatır. Lokalizasyonu, mikro-ER-fajideki ESCRT-III kompleksi tarafından yansıtılır. Otofajik mekanizmanın belirgin rolleri, makro ve mikronükleofajik süreçlerin çekirdek otofajik mekanizmaya bağlı olduğunu ve aynı koşullar altında gerçekleşebileceğini, ancak onları ayıran giderek artan sayıda özellik olduğunu göstermektedir (Bo Otto ve Thumm, 2020).

## SONUÇ

Hücre ölüm yolları, hem fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde hem de patolojik durumların gelişiminde kritik rol oynamaktadır. Apoptoz, piroptoz, nekroptoz, ferroptoz ve otofaji gibi farklı hücre ölüm mekanizmaları, organizmanın sağlığını sürdürmek için hasarlı veya gereksiz hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. Bu süreçler, hücrel dengenin korunmasına katkıda bulunurken, çevresel streslere ve hastalıklara karşı da koruma sağlamaktadır. Hücre ölüm yollarının düzensizliği, kanser, otoimmün hastalıklar ve nörodejeneratif bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların temelinde yer almaktadır. Dolayısıyla, bu yolların daha iyi anlaşılması, hem hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasına hem de yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanıyacaktır. Hücre ölümünün farklı biçimleri arasındaki etkileşimler ve bu süreçlerin moleküler mekanizmalarının daha ayrıntılı incelenmesi, gelecekteki araştırmalara ve klinik uygulamalara önemli katkılar sağlayabilir.

## REFERANSLAR

Bedoui, S., Herold, M. J., & Strasser, A. (2020). Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications. *Nature reviews Molecular cell biology*, 21(11), 678-695.

Bo Otto, F., & Thumm, M. (2020). Nucleophagy—Implications for microautophagy and health. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4506.

Cao, W., Li, J., Yang, K., & Cao, D. (2021). An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress. *Bulletin du cancer*, 108(3), 304-322.

- Celepli, S., Bigat, İ., Celepli, P., & Karagin, P. H. (2020). Apoptoz ve apoptotik yolların gözden geçirilmesi. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 24, 103-11.
- Chen, X., Yu, C., Kang, R., & Tang, D. (2020). Iron metabolism in ferroptosis. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 590226.
- Christidi, E., & Brunham, L. R. (2021). Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death & Disease*, 12(4), 339.
- Datta, A., Sarmah, D., Mounica, L., Kaur, H., Kesharwani, R., Verma, G., ... & Bhattacharya, P. (2020). Cell death pathways in ischemic stroke and targeted pharmacotherapy. *Translational stroke research*, 11, 1185-1202.
- Dixon, S. J., & Olzmann, J. A. (2024). The cell biology of ferroptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 1-19.
- Feng, Y., Li, M., Yangzhong, X., Zhang, X., Zu, A., Hou, Y., ... & Sun, S. (2022). Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease. *Journal of physiology and biochemistry*, 78(4), 721-737.
- Hsu, S. K., Li, C. Y., Lin, I. L., Syue, W. J., Chen, Y. F., Cheng, K. C., ... & Chiu, C. C. (2021). Inflammation-related pyroptosis, a novel programmed cell death pathway, and its crosstalk with immune therapy in cancer treatment. *Theranostics*, 11(18), 8813.
- Kist, M., & Vucic, D. (2021). Cell death pathways: intricate connections and disease implications. *The EMBO Journal*, 40(5), e106700.
- Lamark, T., & Johansen, T. (2021). Mechanisms of selective autophagy. *Annual review of cell and developmental biology*, 37(1), 143-169.
- Lei, G., Zhuang, L., & Gan, B. (2022). Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 22(7), 381-396.
- Loveless, R., Bloomquist, R., & Teng, Y. (2021). Pyroptosis at the forefront of anticancer immunity. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 40(1), 264.
- Nahand, J. S., Shojaie, L., Akhlagh, S. A., Ebrahimi, M. S., Mirzaei, H. R., Baghi, H. B., ... & Mirzaei, H. (2021). Cell death pathways and viruses: role of microRNAs. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 24, 487-511.
- Obeng, E. (2020). Apoptosis (programmed cell death) and its signals-A review. *Brazilian Journal of Biology*, 81(4), 1133-1143.
- Rakesh, R., PriyaDharshini, L. C., Sakthivel, K. M., & Rasmi, R. R. (2022). Role and regulation of autophagy in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1868(7), 166400.
- Rao, Z., Zhu, Y., Yang, P., Chen, Z., Xia, Y., Qiao, C., ... & Wang, Z. (2022). Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer. *Theranostics*, 12(9), 4310.
- Russell, R. C., & Guan, K. L. (2022). The multifaceted role of autophagy in cancer. *The EMBO journal*, 41(13), e110031.
- Sahoo, G., Samal, D., Khandayataray, P., & Murthy, M. K. (2023). A review on caspases: key regulators of biological activities and apoptosis. *Molecular neurobiology*, 60(10), 5805-5837.
- Sena-dos-Santos, C., Braga-da-Silva, C., Marques, D., Azevedo dos Santos Pinheiro, J., Ribeiro-dos-Santos, Â., & Cavalcante, G. C. (2021). Unraveling cell death pathways during malaria infection: what do we know so far?. *Cells*, 10(2), 479.

Seo, J., Nam, Y. W., Kim, S., Oh, D. B., & Song, J. (2021). Necroptosis molecular mechanisms: Recent findings regarding novel necroptosis regulators. *Experimental & Molecular Medicine*, 53(6), 1007-1017.

Tang, D., Chen, X., Kang, R., & Kroemer, G. (2021). Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell research*, 31(2), 107-125.

Tong, X., Tang, R., Xiao, M., Xu, J., Wang, W., Zhang, B., ... & Shi, S. (2022). Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research. *Journal of hematology & oncology*, 15(1), 174.

Tong, X., Tang, R., Xiao, M., Xu, J., Wang, W., Zhang, B., ... & Shi, S. (2022). Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research. *Journal of hematology & oncology*, 15(1), 174.

Wang, Y., & Kanneganti, T. D. (2021). From pyroptosis, apoptosis and necroptosis to PANoptosis: A mechanistic compendium of programmed cell death pathways. *Computational and structural biotechnology journal*, 19, 4641-4657.

Wei, X., Xie, F., Zhou, X., Wu, Y., Yan, H., Liu, T., ... & Zhang, L. (2022). Role of pyroptosis in inflammation and cancer. *Cellular & molecular immunology*, 19(9), 971-992.

Yang, F., Bettadapura, S. N., Smeltzer, M. S., Zhu, H., & Wang, S. (2022). Pyroptosis and pyroptosis-inducing cancer drugs. *Acta Pharmacologica Sinica*, 43(10), 2462-2473.

Yuan, J., & Ofengeim, D. (2024). A guide to cell death pathways. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(5), 379-395.

Zhang, T., Wang, Y., Inuzuka, H., & Wei, W. (2022). Necroptosis pathways in tumorigenesis. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 86, pp. 32-40). Academic Press.

Zhao, L., Zhou, X., Xie, F., Zhang, L., Yan, H., Huang, J., ... & Zhang, L. (2022). Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy. *Cancer Communications*, 42(2), 88-116.



# Parkinson Hastalığı ve Hemşirelik Bakımı

**İsmail KELEŞ<sup>1</sup>**

**Sedat DOĞAN<sup>2</sup>**

- 1- Öğr. Gör.; Iğdır Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu/ Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü. İsmail.keles@igdir.edu.tr ORCID No: 0000-0002-6575-8029
- 2- Öğr. Gör.; Iğdır Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu/ Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü. sedat.dogan@igdir.edu.tr ORCID No: 0000-0002-3617-5799

## ÖZET

Parkinson hastalığı, substantia nigra'da dopamin üreten dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile karakterize edilen ve titreme, bradikinezi, rijidite ile postür bozukluğu gibi temel motor semptomlara yol açan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Epidemiyolojik araştırmalar, Parkinson hastalığının insidansı ve prevalansının yaş, cinsiyet, etnik köken ve çevresel faktörlere bağlı olarak farklı popülasyonlar arasında önemli ölçüde değişiklik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Hastalığın kesin etiolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik yatkınlık, çevresel etkenler, biyokimyasal süreçler ve yaşlanma gibi faktörlerin bir araya gelerek Parkinson hastalığının gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Parkinson hastalığı genellikle hastalık ilerledikçe zamanla ilerleyen motor ve motor olmayan semptomların bir kombinasyonu ile karakterizedir. Bradikinezi, tremor, katılık, duruşsal kararsızlık, yürüyüş anormallikleri, mikrografi ve hipofoni gibi belirtilerdir. Motor olmayan semptomlar ise bilişsel değişiklikler, ruh hali bozuklukları, uyku bozuklukları, otonom disfonksiyon, koku alma duyusunun kaybı, yorgunluk, disfaji, ciltte lekeler, hipersalivasyon ve ağrı gibi belirtilerdir. Parkinson hastalığı için kesin bir labaratuvar veya kan testi yoktur, bu nedenle kapsamlı bir klinik muayene şarttır. Parkinson hastalığının tedavisi, hem motor hem de motor olmayan semptomları etkili bir şekilde yönetmek için farmakolojik, farmakolojik olmayan ve yaşam tarzı müdahalelerini entegre eden çok yönlü bir yaklaşımı kapsamaktadır. Parkinson hastalığında hemşirelik bakımı çok yönlüdür ve semptom yönetimi, psikolojik destek, bakıcı yardımı ve ileri bakım planlamasına odaklanmaktadır.

*Anahtar Kelimeler: Bradikinezi, hemşirelik, hemşirelik bakımı, parkinson hastalığı, tremor,*

---

## GİRİŞ

Parkinson hastalığı, substantia nigra'da bulunan dopamin üreten dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile karakterize edilen ve titreme, bradikinezi, rijidite ile postür bozukluğu gibi temel motor semptomlara yol açan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (Breckenridge vd., 2016; Dorsey vd., 2018). Hastalık ilk olarak 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından tanımlanmıştır (Park, 2020; Akpınar Söylemez ve Akyol, 2024).

### ***Epidemiyoloji***

Parkinson hastalığı, en yaygın görülen ikinci nörodejeneratif hastalık olarak bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın insidansı ve prevalansının yaş, cinsiyet, etnik köken ve çevresel maruziyetler gibi

faktörlere bağılı olarak farklı popölasyonlar arasında belirgin farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Parkinson hastalığı'nın insidansı farklı popölasyonlar ve coğrafi bölgeler arasında önemli ölçüde değişmektedir. Tahminlere göre, her yıl 100.000 kişide 10 ila 50 vaka görölmektedir ve bu durumun prevalansı, özellikle 60 yaş üstü bireylerde belirgin şekilde artış göstermektedir. Ayrıca bu yaş grubunda hastalık, bireylerin %4'üne kadarını etkileyebilmektedir (Sun vd., 2023). Ayrıca, sistematik incelemeler, parkinson hastalığı insidans oranlarının yaşa ve cinsiyete göre önemli ölçüde değişebileceğini, erkeklerin genellikle kadınlardan daha yüksek oranlar sergilediğini göstermiştir (Tölek, 2014; Akpınar Söylemez ve Akyol, 2024; Yardımcı Gürel, 2019; Bostanoğlu, 2016). Genetik faktörler, Parkinson hastalığı epidemiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Glukoserebrosidaz gibi lizozomal depolama bozuklukları ile ilişkili genlerdeki varyantlar, Parkinson hastalığı geliştirmek için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (Robak vd., 2017). Parkinson hastalığı ile yaşam tarzı faktörleri arasındaki ilişki de dikkat çekmektedir. Araştırmalar, sigara içme ve kahve tüketiminin Parkinson hastalığı geliştirme riskiyle ters orantılı olduğunu ve bu faktörlerin koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (Scheperjans vd., 2015). Parkinson hastalığının epidemiyolojisi genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin karmaşık bir etkileşimi tarafından şekillendirilmektedir. Bu ilişkileri anlamak, hedefli önleme stratejileri geliştirmek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için çok önemlidir. Bu ilişkilerin altında yatan mekanizmaları açıklamak ve Parkinson hastalığı geliştirme riskini azaltabilecek potansiyel müdahaleleri belirlemek için sürekli araştırma şarttır. (Akpınar Söylemez ve Akyol, 2024; Yardımcı Gürel, 2019; Çetinel vd., 2020).

### ***Etiyolojisi***

Parkinson hastalığının kesin etiyolojisi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, hastalığın genetik yatkınlık, çevresel faktörler, biyokimyasal süreçler ve yaşlanma gibi bir dizi etkenin bir araya gelmesiyle geliştiğı düşünölmektedir (Tölek, 2014; Akpınar Söylemez ve Akyol, 2024; Yardımcı Gürel, 2019; Bostanoğlu, 2016).

*Genetik Faktörler:* Parkinson hastalığının büyük çoğunluğu sporadik (aile öyküsü olmayan) vakalar olsa da, bazı genetik mutasyonların hastalık gelişiminde rol oynadığı kanıtlanmıştır. Genetik çalışmaları, hastalığın gelişiminde rol oynayan LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase 2), SNCA (Alpha-synuclein) ve PARK7, PINK1, ve DJ-1 gibi birkaç spesifik gen belirlemiştir. Genetik faktörler Parkinson hastalarının yaklaşık %10-15'inde etkili olduğu düşünölmektedir (Aygün vd., 2017).

*Çevresel Faktörler:* Çevresel faktörlere maruziyetin genetik yatkınlıkla birleşmesi, hastalığın tetikleyici unsurlarından biri olarak kabul edilmektedir. Tarım ilaçlarına (pestisitler) maruz kalmanın Parkinson hastalığı riskini artırdığına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Ayrıca

kurşun, manganez gibi ağır metallerle ya da bazı endüstriyel çözücülere maruz kalmak da hastalığın riskini artırabilmektedir(Tülek, 2014).

**Biyokimyasal Süreçler:** Hastalığın motor semptomlarının temel nedeni, beyindeki substantia nigra bölgesinde dopamin üreten nöronların kaybıdır. Dopamin, beyin içi motor kontrol mekanizmalarını düzenleyen önemli bir nörotransmitterdir. Bu nöronların ölümüyle dopamin seviyesi azalır ve bu durum bradikinezi, tremor ve kas sertliği gibi motor belirtilere yol açar. Parkinson hastalarının beyinlerinde patolojik protein birikimleri, özellikle de alpha-synuclein birikimi gözlemlenir. Bu proteinler hücre içinde anormal şekilde birikir ve *Lewy cisimcikleri* adı verilen yapılar oluşturur. Lewy cisimcikleri, nöronların işlevlerini bozarak hücre ölümüne neden olabilir. Ayrıca mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres parkinson hastalığında önemli rol oynamaktadırlar (Bardai vd., 2018; Rudenko vd., 2012).

**Yaşlanma ve kafa travmaları:** Parkinson hastalığı en çok yaşlılarda görülür ve yaşlanma, hastalığın gelişiminde en güçlü risk faktörüdür. Yaşla birlikte beyindeki nörodejeneratif süreçler hızlanır ve dopaminerjik nöronların işlevi azalır. Yaşlanma süreci aynı zamanda oksidatif stresin artmasına, mitokondriyal disfonksiyona ve hücrelerin genel olarak daha hassas hale gelmesine neden olmaktadır. Kafa travmalarının, özellikle tekrarlayan kafa darbelerinin Parkinson hastalığı riskini artırabileceği öne sürülmektedir (Adams-Carr vd., 2015; Béreau vd., 2023).

### ***Fizyopatoloji***

Parkinson hastalığı, esas olarak substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybıyla karakterize, çok yönlü bir nörodejeneratif hastalıktır ve striatumda dopamin eksikliğine yol açmaktadır. Bu nörotransmitter eksikliği, bradikinezi, rijidite, istirahat titremesi ve duruşsal instabilite dahil olmak üzere Parkinson hastalığı'nın ayırt edici motor semptomlarından sorumlu olduğu ifade edilmektedir (Schulz-Schaeffer, 2015). Parkinson hastalığı'nın altında yatan patofizyolojik mekanizmalar karmaşıktır ve genetik, çevresel ve hücrel faktörlerin bir kombinasyonunu içermektedir. Genetik faktörler, Parkinson hastalığı'nın fizyopatolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Glukoserebrosidaz enzimini kodlayan GBA gibi genlerdeki mutasyonlar, Parkinson hastalığı için majör risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar lizozomal disfonksiyona yol açarak toksik metabolitlerin birikmesine ve sonrasında nöronal ölüme neden olabilirler (Robak vd., 2017). Ayrıca, lizozomal depo bozuklukları ile ilişkili olanlar da dahil olmak üzere birden fazla genetik varyantın varlığı, Parkinson hastalığı'na karşı artan duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir ve genetik yatkınlıkların hastalığın ilerlemesini şiddetlendirmek için çevresel faktörlerle etkileşime girebileceğini düşündürmektedir (Robak vd., 2017; Bogers, 2023). Özellikle pestisitler gibi nörotoksinlere maruz kalma gibi çevresel faktörler de Parkinson hastalığı patogeneğinde rol oynamaktadır. Pestisitler,

oksidatif strese ve nöronal hasara yol açan mitokondriyal fonksiyon üzerinde doğrudan toksik etkiler göstermektedirler (Bogers, 2023). Son çalışmalar ayrıca Parkinson hastalığı'nda nöroinflamasyonun da rol oynadığına işaret edilmektedir. Merkezi sinir sisteminin yerleşik bağışıklık hücreleri olan mikroglianin kronik aktivasyonunun, nöronal hasarı şiddetlendiren proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakarak nörodejeneratif sürece katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Chiavari vd., 2019).

### ***Belirti ve Bulgular***

Parkinson hastalığı genellikle hastalık ilerledikçe zamanla ilerleyen motor ve motor olmayan semptomların bir kombinasyonu ile karakterizedir. Belirgin özellikler, beyindeki dopamin üreten nöronların kaybına bağlı motor işlev bozukluğuyla ilgilidir, ancak hastalık aynı zamanda çeşitli motor olmayan sistemleri de etkileyerek genel yaşam kalitesini etkilemektedir. Motor semptomlar; bradikinezi, tremor, katılık, duruşsal kararsızlık, yürüyüş anormallikleri, mikrografi (giderek küçülen küçük, sıkışık el yazısı) ve hipofoni (genellikle monoton bir kalitede yumuşak veya zayıf konuşma) gibi belirtilerdir. Motor olmayan semptomlar ise bilişsel değişiklikler, ruh hali bozuklukları (depresyon, anksiyete, motivasyon eksikliği ve sinirlilik), uyku bozuklukları, otonom disfonksiyon (kabızlık, idrar kaçırma, ortostatik hipotansiyon), koku alma duyusunun kaybı, yorgunluk, disfaji, ciltte lekeler, hipersalivasyon ve ağrı gibi belirtilerdir (Kaptan ve Dereli, 2012; Tülek, 2014; Adams-Carr vd., 2015; Aygün vd., 2017; Béreau vd., 2023, Yang vd., 2020, Zubair vd., 2018, Çetinel vd., 2020).

### ***Tanı***

Parkinson hastalığının tanısı, karakteristik motor semptomlarının tanınması ve benzer semptomlara neden olabilecek diğer durumların dışlanması ile belirlenmektedir. Parkinson hastalığı için kesin bir laboratuvar veya kan testi yoktur, bu nedenle kapsamlı bir klinik muayene şarttır. Klinik muayenede Parkinson hastalığının tanısı için genellikle tremor, rijidite, bradikinezi ve postural değişiklikler gibi dört motor semptomdan en az ikisinin varlığını gerektirmektedir. Ayrıca antiparkinson ilaçlarına doğru yanıt verilmesi de Parkinson hastalığı için tanıyı doğrulamaktadır. (Akpınar Söylemez ve Akyol, 2024; Yardımcı Gürel, 2019; Çetinel vd., 2020).

### ***Tedavi***

Parkinson hastalığının tedavisi, hem motor hem de motor olmayan semptomları etkili bir şekilde yönetmek için farmakolojik, farmakolojik olmayan ve yaşam tarzı müdahalelerini entegre eden çok yönlü bir yaklaşımı kapsamaktadır. Farmakolojik tedavinin temel taşı, genellikle etkinliğini artırmak ve yan etkileri en aza indirmek için karbidopa ile birlikte uygulanan levodopa olmaya devam etmektedir (Bloem vd., 2021). Levodopa, substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonundan kaynaklanan

nörotransmitter eksikliğini telafi ederek dopaminin öncüsü olarak etki etmektedir. Ancak levodopanin uzun süreli kullanımı motor dalgalanmalar ve diskineziler gibi komplikasyonlara yol açabilmekte ve dikkatli yönetimi ve bazen dopamin agonistleri gibi diğer dopaminerjik ajanların eklenmesini gerektirmektedir (Armstrong ve Okun, 2020). Farmakoterapiye ek olarak, farmakolojik olmayan müdahaleler de Parkinson hastalığının kapsamlı yönetiminde kritik bir rol oynamaktadırlar. Bu müdahaleler, motor eksiklikleri gidermek ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için gerekli olan fizik tedavi, mesleki terapi ve konuşma terapisini içermektedir (Akpınar Söylemez ve Akyol, 2024; Yardımcı Gürel, 2019; Çetinel vd., 2020). Bilişsel-davranışçı terapi ayrıca Parkinson hastalığı hastalarında yaygın olan depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik semptomları yönetmek için değerli bir ek tedavi oldukları ifade edilmektedir (Weintraud vd., 2022). Ayrıca, Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlatmayı amaçlayan hastalığı değiştiren terapiler konusunda devam eden araştırmaların olduğuda ifade edilmektedir (Hassanzadeh ve Rahimmi, 2018). Sonuç olarak, Parkinson hastalığının tedavisi, farmakolojik terapileri, farmakolojik olmayan müdahaleleri ve yaşam tarzı değişikliklerini birleştiren kişiselleştirilmiş ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

### ***Sık kullanılan Hemşirelik tanıları***

Parkinson hastalığı için sık kullanılan hemşirelik tanılarından bazıları aşağıda gösterilmiştir (Akpınar Söylemez ve Akyol, 2024; Yardımcı Gürel, 2019; Kaptan ve Dereli, 2012; Bostanoğlu, 2016).

- Düşme riski
- Düşünme sürecinde bozulma
- Bilgi eksikliği
- Fiziksel hareketlilikte bozulma
- Uyku örüntüsünde bozulma
- Kabızlık
- Yetersiz beslenme
- Anksiyete
- Ağrı
- Yutma fonksiyonlarında bozulma
- Travma riski
- Sözel iletişimde yetersizlik

### ***Hemşirelik bakımı***

Parkinson hastalığı olan hastalar için hemşirelik bakımı, durumla ilişkili karmaşık semptom dizisini yönetmede kritik öneme sahiptir. Bu bakım, hastaların hem fiziksel hem de psikososyal ihtiyaçlarını ele alan ve bakım verenlere destek sağlayan bütünsel bir yaklaşımı kapsamaktadır. Hemşireler bakımı koordine etmede, hastaları ve aileleri eğitmede ve kişiye

özel müdahaleleri uygulamada çok önemli bir role sahiptirler (Akpınar Söylemez ve Akyol, 2024; Yardımcı Gürel, 2019; Kaptan ve Dereli, 2012; Bostanoğlu, 2016). Parkinson hastalığı bakımındaki hemşirelerin temel sorumluluklarından biri, motor ve motor olmayan semptomların değerlendirilmesi ve yönetimidir. Buna, levodopa gibi farmakolojik tedavilerin etkinliğinin izlenmesi ve uzun süreli ilaç kullanımından kaynaklanabilecek yan etkilerin yönetilmesi de dahildir (Pytel ve Laskowska, 2021). Hemşireler ayrıca, hastaların ilaçları hakkında eğitilmesinde, tedaviye uyumun önemi ve hastalık ilerledikçe semptomlarda dalgalanma potansiyeli olabileceğini, dahası multidisipliner bakıma erişimi kolaylaştırabilir ve hastaların işlevsel bağımsızlığı korumak için gerekli olan fizyoterapistler, ergoterapistler ve konuşma terapistlerinden kapsamlı destek almasını sağlayabilirler (Chen vd., 2021). Hemşirelerin bakım koordinasyonuna dahil edilmesi yalnızca hastaların yaşam kalitesini artırmakla kalmaz, aynı zamanda hastaneye yatışları ve acil servis ziyaretlerini en aza indirerek sağlık hizmeti maliyetlerini de azaltmaktadır (Radder vd., 2020; Connor vd., 2020). Parkinson hastalığında hemşirelik bakımı çok yönlüdür ve semptom yönetimi, psikolojik destek, bakıcı yardımı ve ileri bakım planlamasına odaklanmaktadır (Bostanoğlu, 2016).

## SONUÇ

Parkinson hastalığı, motor ve motor olmayan semptomlarla karakterize edilen nörodejeneratif bir bozukluktur. Parkinson hastalığında hemşirelik bakımı, hastalarının tedavisinde kritik bir rol oynamakta ve hastaların tedaviye uyumunu ile günlük yaşam aktivitelerini iyileştirmeye katkı sağlamaktadır. Hemşireler, hastaların fiziksel, duygusal ve sosyal ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla multidisipliner bir yaklaşım benimseyerek, yaşam kalitelerini artırmaya yönelik girişimlerde bulunmaktadır.

## REFERANSLAR

1. Adams-Carr, K., Bestwick, J., Shribman, S., Lees, A., Schrag, A., ve Noyce, A. (2015). Constipation preceding parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology Neurosurgery ve Psychiatry*, 87(7), 710-716. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311680>
2. Akpınar Söylemez, B ve Akyol, M.A. (2024). Nörolojik sistem hastalıkları ve hemşirelik bakımı. Editör. N. Olgun ve S. Çelik, Tüm yönleri ile iç hastalıkları hemşireliği. (Ss:389-394). Güncelenmiş 3. Baskı. Ankara: Akademi Nobel tıp kitabevleri. ISBN: 978-625-6340-52-7
3. Armstrong, M. J. ve Okun, M. S. (2020). Diagnosis and treatment of parkinson disease. *Jama*, 323(6), 548. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
4. Aygün, D., Akpınar, Ç., Yön, S., ve Onar, M. (2017). Effect of clinical autonomic dysfunction on cognitive functions in parkinson's disease. *Dicle*

- Medical Journal / Dicle Tıp Dergisi, 225-230.  
<https://doi.org/10.5798/dicletip.338976>
5. Bardai, F., Ordonez, D., Bailey, R., Hamm, M., Lewis, J., ve Feany, M. (2018). Lrrk promotes tau neurotoxicity through dysregulation of actin and mitochondrial dynamics. *Plos Biology*, 16(12), e2006265. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006265>
  6. Béreau, M., Castrioto, A., Servant, M., Lhommée, E., Desmarests, M., Bichon, A., ... ve Anheim, M. (2023). Imbalanced motivated behaviors according to motor sign asymmetry in drug-naïve parkinson's disease.. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2835277/v1>
  7. Bloem, B. R., Okun, M. S., ve Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, 397(10291), 2284-2303. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00218-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00218-x)
  8. Bogers, J. S., Bloem, B. R., ve Den Heijer, J. M. (2023). The etiology of parkinson's disease: new perspectives from gene-environment interactions. *Journal of Parkinson's Disease*, 13(8), 1281-1288. <https://doi.org/10.3233/jpd-230250>
  9. Bostanoğlu, H. (2016). Sinir sistemi hastalıkları ve hemşirelik bakımı. Editör. T. Bedük. İç hastalıkları hemşireliği Akıl notları. (Ss:282-287). Ankara: Güneş tıp kitapevleri. ISBN:978-975-277-595-4.
  10. Breckenridge, C., Berry, C., Chang, E., Sielken, R., ve Mandel, J. (2016). Association between parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: systematic review and meta-analysis. *Plos One*, 11(4), e0151841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151841>
  11. Chen, Y., Lu, T., Jiang, X., ve Huang, X. (2021). The effectiveness of specialized nursing interventions for patients with parkinson disease. *Medicine*, 100(2), e23972. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000023972>
  12. Chiavari, M., Ciotti, G. M. P., Navarra, P., ve Lisi, L. (2019). Pro-inflammatory activation of a new immortalized human microglia cell line. *Brain Sciences*, 9(5), 111. <https://doi.org/10.3390/brainsci9050111>
  13. Connor, K. I., Siebens, H., Mittman, B., Ganz, D. A., Barry, F., Ernst, E., ... ve Vickrey, B. G. (2020). Quality and extent of implementation of a nurse-led care management intervention: care coordination for health promotion and activities in parkinson's disease (chaps). *BMC Health Services Research*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05594-8>
  14. Çetinel, G., Sarica, E., ve Alkhatib, A. (2020). The role of dysphonia and voice recordings in diagnosis of parkinson's disease. *International Journal of Applied Mathematics Electronics and Computers*, 8(1), 21-26. <https://doi.org/10.18100/ijamec.679038>
  15. Dorsey, E., Sherer, T., Okun, M., ve Bloem, B. (2018). The emerging evidence of the parkinson pandemic. *Journal of Parkinson S Disease*, 8(s1), S3-S8. <https://doi.org/10.3233/jpd-181474>
  16. Hassanzadeh, K. and Rahimmi, A. (2018). Oxidative stress and neuroinflammation in the story of parkinson's disease: could targeting these pathways write a good ending?. *Journal of Cellular Physiology*, 234(1), 23-32. <https://doi.org/10.1002/jcp.26865>

17. Kaptan, G ve Dedeli, Ö. ( 2012). Nörolojik sistem hastalıkları ve hemşirelik bakımı. Editör. G. Kaptan. Teoriden uygulamaya Temel iç hastalıkları hemşireliği kavram ve kuramlar. (Ss:450-451). İstanbul: İstanbul tıp kitabevi. ISBN:978-605-4499-14-4.
18. Park, S. (2020). The past, present, and future of parkinson's disease treatment. Open Science Journal, 5(4). <https://doi.org/10.23954/osj.v5i4.2622>
19. Pytel, A. and Laskowska, M. (2021). The effect of the burden on the quality of life of caregivers of people with parkinson's disease. The Journal of Neurological and Neurosurgical Nursing, 10(4), 144-152. <https://doi.org/10.15225/pnn.2021.10.4.2>
20. Radder, D. L., Lennaerts, H., Vermeulen, H., Asseldonk, T. v., Delnooz, C. C., Hagen, R. H., ... ve Vries, N. M. d. (2020). The cost-effectiveness of specialized nursing interventions for people with parkinson's disease: the nice-pd study protocol for a randomized controlled clinical trial. Trials, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3926-y>
21. Robak, L. A., Jansen, I. E., Van Rooij, J., Uitterlinden, A. G., Kraaij, R., Jankovic, J., ... ve Shulman, J. M. (2017). Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson's disease. *Brain*, 140(12), 3191-3203.
22. Rudenko, I., Kaganovich, A., Hauser, D., Beylina, A., Chia, R., Ding, J., ... ve Cookson, M. (2012). The g2385r variant of leucine-rich repeat kinase 2 associated with parkinson's disease is a partial loss-of-function mutation. *Biochemical Journal*, 446(1), 99-111. <https://doi.org/10.1042/bj20120637>
23. Scheperjans, F., Pekkonen, E., Kaakkola, S., ve Auvinen, P. (2015). Linking smoking, coffee, urate, and parkinson's disease – a role for gut microbiota?. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(2), 255-262. <https://doi.org/10.3233/jpd-150557>
24. Schulz-Schaeffer, W. J. (2015). Is cell death primary or secondary in the pathophysiology of idiopathic Parkinson's disease?. *Biomolecules*, 5(3), 1467-1479.
25. Sokolov, A. V., Miliukhina, I., Belsky, Y. P., Belska, N. V., ve Vasilyev, V. B. (2020). Potential role of lactoferrin in early diagnostics and treatment of parkinson disease. *Medical Academic Journal*, 20(1), 37-44. <https://doi.org/10.17816/maj33848>
26. Tülek, Z. (2014). Parkinson hastalığı. Editör. N. Enç. İç hastalıkları hemşireliği. (Ss. 318-323). İstanbul: Nobel tıp kitapçevleri. ISBN:978-605-335-075-0.
27. Weintraub, D., Aarsland, D., Biundo, R., Dobkin, R. D., Goldman, J. G., ve Lewis, S. J. (2022). Management of psychiatric and cognitive complications in parkinson's disease. *BMJ*, e068718. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068718>
28. Yang, W., Hamilton, J., Kopil, C., Beck, J., Tanner, C., Albin, R., ... ve Thompson, T. (2020). Current and projected future economic burden of parkinson's disease in the u.s.. *NPJ Parkinson S Disease*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-020-0117-1>
29. Yardımcı Gürel, T. (2019). Parkinson hastalığı ve bakım yönetimi. Editör. S, Özer, "Olgu senaryolarıyla" İç hastalıkları hemşireliği. (Ss:349-358). İstanbul: İstanbul tıp kitapçevleri. ISBN: 978-605-7607-04-1.
30. Zubair, U., Salam, O., ve Zubair, Z. (2018). Gustatory rhinorrhea: a rare presentation of parkinson's disease. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.3224>



# **İnfertilite Patofizyolojisinde Epigenetik Modifikasyonlar**

**Nurhan AKARAS**

Doç.Dr.; Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bölümü.  
nurhanakaras@aksaray.edu.tr ORCID No: 0000-0002-8457 9448

## ÖZET

İnfertilite dünya çapında yaklaşık 48,5 milyon evli çifti etkiler ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Önemli sayıda çift infertilitesinin idiyopatik bir nedeni olduğunu ve gebeliğin tüm müdahale ve tedavilere rağmen olmadığı bilinmektedir. Kadın ve erkek infertilitesi güçlü bir genetik ve epigenetik arka plana sahip karmaşık bir durumdur. İnfertil erkek ve kadınların genom ve transkriptom profillerinin çıkarılması anormal gen ifadesini ortaya çıkarmıştır. Çevresel sinyalleri gen ifadesi değişikliklerine dönüştürebilen ve dinamik süreçleri içeren epigenetik modifikasyonlar bu durumu açıklayabilir. Epigenetik, altta yatan DNA dizisinde değişiklik içermeyen gen ifadesindeki değişikliklerin incelenmesidir. Epigenetik değişiklikler doğal ve yaygındır ve yaş, çevre, yaşam tarzı ve hastalıktan etkilenir. Epigenetik değişiklikler normal gelişimin yanı sıra birçok hastalık yanında infertilite gibi patolojik hastalıkların da temelini oluşturur. Anormal DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlama yapmayan RNA yaygın olarak anormal sperm ve oosit gen ifadesinin nedeni olarak tanımlanmıştır ve bu da döllenme ve gebelik sonuçları üzerinde potansiyel olarak zararlı sonuçlara yol açabilir. Binlerce gen arasındaki etkileşim, gen ifadesinin epigenetik kontrolü ve epigenetik varyantları kadın ve erkek infertilite fenotipini belirler. Bu çalışma” kadın ve erkek infertilitesinin patofizyolojisinde epigenetik faktörlerin önemine ilişkin özlü bir genel bakış sunmayı amaçlamaktadır.

*Anahtar kelimeler: Kadın infertilitesi, Erkek infertilitesi, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kodlama yapmayan RNA*

---

## GİRİŞ

İnfertilite kadın ve erkeklerde 12 ay süresince düzenli olarak korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilmemesi anlamına gelir. İnfertilite dünya çapında yaklaşık 50 milyon çift ve 190 milyon bireyde bulunan, aile ve toplum hayatını olumsuz etkileyen küresel bir sağlık sorunudur (Obeagu vd.,2022:30320; Sharma vd.,2023:43-50).

Çeşitli çalışmalara göre, infertil vakalarının yaklaşık %20-35'i kadın, %20-30'u erkek, %25-40'ı her iki taraftaki birleşik sorunlardan kaynaklanmaktadır ve %10-20'sinde açıklanamayan infertilite vardır. Mevcut sınırlı veriler, erkek infertilitesinin yaygınlığının ülke ve/veya bölge, yaş, etnik köken, cinsel ilişki sıklığı ve doğurganlık niyetleri gibi çeşitli sosyodemografik faktörlere göre değiştiğini göstermektedir (Eisenber vd., 2023:49). Ayrıca gametogenez ve erken gelişim sırasında meydana gelen önemli genom yeniden programlama olayları göz önüne alındığında, son

yıllarda bir dizi çalışma, genomun anormal epigenetik yeniden programlamasının erkek infertilitesine olası bir katkıda bulunan faktör olduğuna işaret etmektedir (McSwiggin vd., 2018:9-21).

Kadın infertilitesinin etiyojisi çeşitlidir ve genetik mutasyonlar, kromozom anormallikleri, yaşam tarzı faktörleri, yumurtlama bozuklukları, tüp faktörleri, endometriozis ve açıklanamayan infertilite gibi faktörleri içerir. Bilindiği gibi yaşam tarzı faktörleri büyük ilgi görmektedir; yeme alışkanlıkları, stres, içki, sigara ve obezite gibi kötü yaşam tarzı seçimlerinin uzun vadede kadın fizyolojisini etkileme kabiliyeti vardır (Bala vd., 2021:617-638). Son zamanlarda, bazı infertilite vakalarında epigenetik değişikliklerin de rolü olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca epigenetik değişiklikler ve infertilite arasındaki doğrudan ilişkilerin şu anda belirsiz olduğu vurgulanmaktadır (McSwiggin vd., 2018:9-21).

Şu anda 'Epigenetik' terimi hakkında sıklıkla tartışmalara yol açabilen çeşitli tanımlar ve görüşler bulunmaktadır. Epigenetik süreçlerin yaygın olarak kullanılan ve kabul gören tanımı, DNA dizisindeki değişikliklerden kaynaklanmayan, gen ifadesini etkileyen kalıtsal değişikliklerdir. Bu süreçler, gen ifadesine izin veren veya baskılayan özel kromatin durumlarının kurulmasına yol açar, plastisite nedeniyle maternal veya paternal çevreden etkilenebilir ve hücre kimliğinin belirlenmesinde rol oynar (Deans vd., 2015:887-896; Kitamura vd., 2015:133-144). Bugüne kadar, DNA metilasyonu en kapsamlı çalışılmış epigenetik işaret olmuştur, ancak histon kuyruklarındaki transkripsiyon sonrası modifikasyonlar ve kodlamayan RNA moleküllerinin rolü önemli ölçüde ilgi görmektedir (Castillo vd., 2015:601-609). Gametogenez ve embriyogenez de dahil olmak üzere biyolojik süreçler epigenetik modifikasyonlar gerektirir. Genom hem erkek hem de dişi germ hatlarında memeli germ hücresi gelişimi sırasında kapsamlı bir şekilde yeniden modellenir ve bu epigenetik yeniden programlama, erken embriyolarda baskılama ve yeniden programlama için kritik öneme sahiptir (Erdoğan vd., 2023:103; Vatier vd., 2024:1167-1175).

Sperm ve oositlerdeki kromatin organizasyonu belirgin şekilde farklıdır: sperm DNA'sı sıkıca paketlenmiştir, histonlar büyük ölçüde protaminlerle değiştirilmiştir ve büyük ölçüde DNA metilasyonu vardır, oositlerde ise daha az DNA metilasyonu ve yaygın olarak açık kromatin vardır. Ancak, epigenetik modifikasyonlar, normal hücresel işlevler veya dış faktörlere verilen yanıtlar dışında, kalıtsal epigenetik mutasyonlara ve dolayısıyla infertilite de dahil olmak üzere hastalıklara neden olabilir. Epigenetik mekanizmaları düzenleyen enzimleri inhibe ederek, epigenetik

değişiklikler ve etkilenen genlerin normal işlevleri geri kazanılabilir (Yahaya vd., 2022: 7-21).

Bu çalışma, infertilitenin etiyolojisi ve yönetiminde epigenetiğin rolü hakkında bir güncelleme sunmaktadır.

## EPIGENETİK

Epigenetik DNA dizisinde değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunu ve düzenlenmesini etkileyen fenotipik karakterlerin geri dönüşümlü modifikasyonlarına denir. Epigenetik modifikasyon genleri "açılabilir" ve "kapatabilir" ve transkripsiyonlarını koşullandırabilir. Epigenetik hücrelerin fenotipini belirler ve hücrel farklılaşmayı koşullandıran temel faktörlerden biridir (Boskovic vd., 2018:21-41). Epigenetik modifikasyonları histon kuyruğu modifikasyonları, sitozin metilasyonu ve kısa ve uzun ncRNA'lardır (Gjaltema vd., 2020: 75-81; Hogg vd., 2020:776-800). Epigenetik modifikasyonlar hem hücreden hücreye mitoz yoluyla hem de bir nesilden diğerine mayoz yoluyla geçebilir. Bununla birlikte, spermatozoa ve yumurtanın haploidal karyotipinde meydana gelen epigenetik değişikliklerin çoğunun, iki gamet birleştiğinde ortadan kalktığı kanıtlanmıştır. Bu işleme yeniden programlama denir (Gjaltema vd., 2020: 75-81). Fetal hücrelerin kendi epigenetik desenlerini oluşturmalarına olanak tanır. Aynı zamanda, üreme hücrelerindeki bazı epigenetik süreçlerin yeniden programlamayı atlayabileceği gösterilmiştir (Adamczyk vd., 2022:3804). Tüm insan vücudu 200'den fazla farklı hücre ile birlikte aynı genom kopyasını da içerir. Epigenom, bir hücrede gen ekspresyon profilini düzenleyen küresel DNA dizisinden bağımsız kimyasal modifikasyonlar ve hücrel DNA ile ilişkili proteinleri ifade eder. Epigenom, bir organizmanın farklı hücre tipleri arasında değişir ve bu nedenle nükleer kromozom mimarisi organizasyonu, transkripsiyon faktörlerinin (TF'ler) DNA kısıtlamasına veya kolaylaştırılmasına bağlanması ve önceki hücrel transkripsiyonel aktivitelerin hafızada tutulması dahil olmak üzere birçok şekilde gen ifadesini düzenler. Bu nedenle, epigenomun, hücre tipi-spesifik gen ifadesi kalıplarının bakımı için temel bir role sahip olan DNA dizisinin ikinci bir boyutu olarak hizmet ettiği düşünülmektedir. Tüm hücrelerdeki tek ve neredeyse aynı genomun (mozaizm hariç) aksine, her organizmanın hücre tiplerine bağlı olarak birden fazla epigenomu vardır. Epigenom, çevresel faktörlere yanıt olarak yaşamı boyunca değişebilir (Erdoğan vd., 2023: 103; 2021 vd., 2021:13586)

### ***Epigenetik Mekanizmalar***

Epigenetik modifikasyonlar DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA katılımı olarak ayrılabilir. Tüm epigenetik mekanizmalar birbirini etkiler, iç içe geçmiştir ve gözlemlenen moleküler ve klinik etki bu etkileşimlerden kaynaklanır (Gjaltema vd., 2020: 75-81)

### ***DNA Metilasyonu***

Epigenetik değişikliklerin en iyi bilinen mekanizması DNA metilasyonudur. Yeni dizilenen DNA ipliğindeki sitozinin pirimidin halkasındaki beş pozisyona metil gruplarının kovalent olarak eklenmesi sürecidir. Metilsitozin (5mC), en iyi karakterize edilmiş epigenetik belirteçtir. Sitozin metilasyonu, fosfat grubu aracılığıyla guanine bağlanan sitozinin dinükleotid dizilerinde meydana gelir. (CpG dizileri). Tüm genomik CpG dizilerinin %70-80'inin metillendiği tahmin edilmektedir. Tekrarlayan CpG dinükleotidleri, CpG adaları adı verilen DNA bölgeleri oluşturur. Genomun bu bölgeleri, yarısından fazlası CpG dizisi olan 200'den fazla baz çiftine sahiptir (Adamczyk vd., 2022:3804; Zhao vd., 2020:792-808). Memelilerde, CpG dinükleotidleri genomun %1'ini oluşturur. Ayrıca, tüm insan genlerinin %60' ından fazlasının gen promotör bölgelerini de birlikte oluştururlar. Bunların çoğu demetile edilmiştir. Metilasyon, hücrel farklılaşma sırasında, gelişimin ilk aşamalarında esas olarak özel dokuların gen promotörlerini etkiler. CpG metilasyonu gen ifadesinin transkripsiyonel susturulması ve kromatin yoğunlaşmasıyla ilişkilidir. Bu şekilde çeşitli transkripsiyonel faktörler için DNA bağlanma bölgelerinin kullanılabilirliğini düzenler (Adamczyk vd., 2022:3804). Üç DNA metiltransferazı (deoksiribonükleik asit metiltransferazlar; DNMT1,2,3) metilasyon reaksiyonunu katalize eder. DNMT1, mitoz sırasında metilasyon sürecinin %97,0 -99,9'unu katalize eder. Bu enzim, replikasyon çatalının bir bileşenidir ve replikasyondan sonra metilasyon desenini kopyalamaktan ve epigenetik bilgiyi yavru hücrelere aktarmaktan sorumludur. DNMT3A ve DNMT3B, DNA metilasyonundan *de novo* sorumludur (Adamczyk vd., 2022:3804; Zhao vd., 2020:792-808). Embriyogenez sırasında yeni bir metilasyon deseni oluştururlar. Olgun hücrelerdeki rolleri tam olarak açıklanmamıştır. DNA metilasyon bölgeleri rastgele değildir. Metilasyon deseni, belirli bir tür, doku ve hatta bir hücre tipi için karakteristik bir özelliktir. DNA metilasyon deseninin embriyonik gelişimin erken evrelerinde oluşturulduğu ve DNMT'ler tarafından yaşam boyunca korunduğu yönündeki yaygın inanışa rağmen, son araştırmalar memeli hücrelerinde aktif demetilasyonun mümkün olabileceğini öne sürmektedir. DNA demetilasyon, susturulmuş genlerin yeniden aktivasyonu

veya uygunsuz şekilde metillenmiş bazların düzeltilmesi sırasında meydana gelir (Adamczyk vd., 2022:3804; Kachhawaha vd., 2023: 25-60). Demetilasyon, DNMT'ler yeni sentezlenen DNA ipliğini metilleştirmediğinde replikasyona bağlı pasif bir süreç olabilir. Sonuç olarak, muhafazakar metilasyona eşlik etmeyen ikinci replikasyon turu, tamamen metilleştirilmemiş DNA üretir. Aktif demetilasyon, hücresel döngünün seyri ne olursa olsun enzimatik yol aracılığıyla meydana gelebilir. Şimdiye kadar, omurgasızlarda aktif DNA metilasyonunun birkaç olası mekanizması önerilmiştir. En son araştırmalara göre, DNA demetilasyon sürecindeki temel rol TET proteinleri tarafından oynanmaktadır. Araştırmanın sonuçları, DNA metilasyonunun dinamik düzenlenmesi olasılığını göstermektedir. Bu nedenle, farklılaşmış bir hücrenin karakterini tanımlayan geri döndürülemez süreçlerin yeniden programlanması olasılığı vardır (Adamczyk vd., 2022:3804; Kachhawaha vd., 2023:25-60; Li vd., 2021:104-113).

#### ***Translasyon Sonrası Histon Modifikasyonları***

Histonlar epigenetikte önemli bir rol oynar. Histon kuyrukları olarak adlandırılan dört çekirdek histonun (H3, H4, H2A, H2B) amin sonları enzimatik translasyon sonrası modifikasyonlara uğrar. Bunlar kovalenttir, genellikle geri dönüşümlüdür ve seçilen amino asit kalıntılarına çeşitli işlevsel gruplar ekler. En yaygın iki modifikasyon metilasyon ve asetilasyondur (Adamczyk vd., 2022:3804; Kachhawaha vd., 2023:25-60; Li vd., 2021:104-113).

Çoğu türde, epigenetik modifikasyonlar esas olarak H3 ve H4 histonlarını etkiler. H3 histonunun asetilasyonu lizin (K) 9, 14, 18, 23 ve 56'da meydana gelir; metilasyon ise arginin (R) 2 ve lizin (K) 4, 9, 27, 36 ve 79'da meydana gelir. H4 histonu durumunda, asetilasyon esas olarak lizin (K) 5, 8, 12 ve 16'yı etkiler; metilasyon ise arginin (R) 3 ve lizin (K) 20'yı etkiler. Histon kuyrukları da küçük bir dereceye kadar modifikasyonlara uğrar: fosforilasyon, deaminasyon, ADP-ribozilasyonu, ubiquitinasyon, vb. Bu nedenle, tek bir nükleozom için çok sayıda potansiyel modifikasyon deseni vardır (Adamczyk vd., 2022:3804; Kachhawaha vd., 2023:25-60).

Metilasyon, bir veya daha fazla metil grubunu lizin veya arginin kalıntılarına bağlayan histon metiltransferazlar (HMT'ler) tarafından gerçekleştirilir. Transkripsiyonun düzenlenmesiyle yakından bağlantılıdır. Ayrıca kromatin mimarisini, transkripsiyonel faktörlerin toplanmasını veya başlatma ve uzatma faktörleriyle etkileşimi etkiler. Hücre farklılaşmasında ve organizmanın gelişiminde önemli bir rol oynar. Örneğin, H3K4 metilasyonu

embriyogenez sırasında HOXA gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar (Adamczyk vd., 2022:3804).

Bilimsel veriler, DNA metilasyonu ile histon modifikasyonları, özellikle lizin (K) metilasyonu arasında bir bağlantı olduğunu ileri sürmektedir. Diğerlerinin yanı sıra, DNA metilasyonu ve H3K9 metilasyonunun, toplu olarak görüldükleri bölgede gen ifadesini susturmada iş birliği yaptığı belirlenmiştir. Histon asetilasyonu, histon deasetilazlar (HDAC'ler) ve histon asetiltransferazlar (HAT'ler) arasındaki bir dengeyi koruyarak kontrol edilir. Histon asetiltransferazlar, transkripsiyonu aktive etmek için histonların N-terminal bölgelerindeki lizin kalıntılarına asetil-koenzim A'dan asetil gruplarının eklenmesini katalize eder. Buna karşılık, HDAC'ler, asetil gruplarını lizin kalıntılarından çıkaran, pozitif yüklerini geri kazandıran ve transkripsiyonu baskılayan büyük çok proteinli komplekslerdir. Histon deasetilaz inhibitörleri (HDACI'ler), anti-proliferatif bir aktivite gösterir, hücrel döngüyü sonlandırır ve apoptozu uyarır (Adamczyk vd., 2022:3804). Histon modifikasyonları, promotör bölgelerindeki transkripsiyonel faktör kompleksleri de dahil olmak üzere düzenleyici proteinler için DNA'nın kullanılabilirliğini belirler. Gen ekspresyonunu, rekombinasyonu, DNA replikasyonunu ve genomun onarımını ve bütünlüğünü düzenlerler. Kromatin yapısının yerel ve küresel organizasyonu, fonksiyonel gruplarla sağlanan elektrostatik yükteki değişime bağlıdır. Histon modifikasyonlarının etkileri birbirleri üzerinde antagonistik veya sinerjistik etkiye sahip olabilir (Adamczyk vd., 2022:3804).

Transkripsiyonel olarak aktif ve inaktif kromatin (sırasıyla ökromatin ve heterokromatin) arasındaki geçişi belirlerler. H3K9 asetilasyonu ve H3K4, H3K36 ve H3K79 trimetilasyonu kromatin aktivasyonuna neden olurken, daha düşük asetilasyon seviyeleri ve daha yüksek H3K9, H3K27 ve H4K20 metilasyonu seviyeleri ökromatinin inaktif formuna dönüşümünden sorumludur. Çeşitli histon modifikasyonlarının kantitatif değerlendirmesi, patofizyolojik süreçlerin epigenetik düzenlemelerinin anlaşılması için hayati bilgiler sağlayabilir ve histon proteinlerini değiştiren enzimleri hedef alan farmakoterapinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir (Adamczyk vd., 2022:3804).

### ***miRNA katılımı***

Kodlamayan transkriptom, uzun kodlamayan RNA (lncRNA) ve mikroRNA'dan (miRNA) oluşur ve genel gen ifadesini etkiler. lncRNA, 200 nükleotidten daha uzun, tek zincirli, kodlamayan bir RNA'dır. miRNA, transkripsiyon sonrası düzeyde gen ifadesini düzenleyen küçük, 20-24

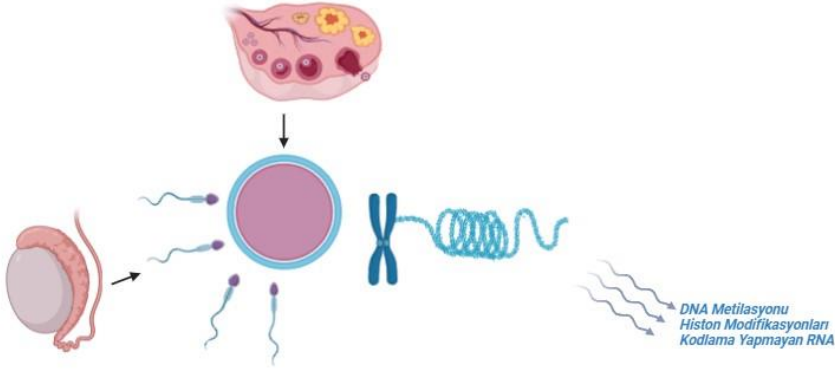
nükleotidlik RNA molekülleri grubudur. İnsanlarda 2000'den fazla miRNA keşfedilmiştir ve bunların toplu olarak genomdaki genlerin üçte birinin ifade düzeyini düzenlediğine inanılmaktadır. miRNA'lar birçok insan hastalığıyla bağlantılıdır ve klinik teşhis ve terapötik hedefler için kullanılır (Kachhawaha vd., 2023:25-60).

## **EPI  ENETİK MEKANİZMALAR VE İNFERTİLİTE**

Epigenetik, DNA dizisi modifikasyonu eksikliği ile gen ifadesini etkileyen mitotik ve/veya meiotik kalıtsal değişiklikleri inceler. Epigenomun, hücre tipi-spesifik gen ifadesine ait kalıpları korumada oldukça etkili olan DNA dizisinin ikinci boyutu olarak işlev gördüğü d       mektedir. Bir hücrenin epigenomu büyük bir esnekliğe sahip olduğundan ve yeniden programlanabildi  inden, epigenetik modifikasyonlar gen ifadesini dinamik ve geri dönüşümlü olarak kontrol eder. Epigenetik yeniden programlama, hücrelerin kaderini gelişim ve yetişkinlik boyunca değiştirir (Das vd., 2017: 509-535; Erdoğan vd., 2023:103). Çevresel faktörlerin epigenetik işaretlerin yaratılmasında ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığı dikkate değerdir. Erkeklerin infertilite problemlerinde genetik arka plan, esasen statiktir. Bu nedenle, çevresel epigenetik yoluyla ataların ve/veya erken yaşamda çevresel toksinlere maruz kalma, hastalığın etiyolojisi için temel olabilir. İnsanlar arasında gözlemlenen düşük DNA dizisi varyasyonunun aksine, sağlıklı erkekler arasında kapsamlı doğal sperm epigenom varyasyonu vardır. Bu nedenle, çevresel maruziyetlerin germ hücrelerindeki epigenetik varyasyonla korelasyonu, insanlarda doğurganlık sorunlarını ele almak için kritik öneme sahiptir (Erdoğan vd., 2023:103). Farklı bir çalışma, farklı tipte germ hücre tümörlerinin insidansıyla veya bozulmuş doğurganlık ve spermatogenezle ili  şkili epigenetik bozulmayı belgelemiştir (Guerrero vd.,2014:79-88).

Gerçekten de, infertilite sorunu yaşayan erkeklerin sperm DNA'sı anormal histon işaretleri ve ayrıca damgalanmış ve gelişimsel lokuslarda anormal DNA metilasyonu göstermektedir (Erdoğan vd., 2023:103; McSwiggin vd.,2018:9-21). Spermiogenez sırasında histon işaretlerindeki genom çapındaki değişiklikler, sperm DNA'sının kromatin paketlemesini değiştirir ve zayıf üreme sonuçlarına yol açar. DNA metilasyonu için infertilite ile ili  şkili değişiklikler, damgalanmış ve damgalanmamı   genlerdeki değişiklikler dahil olmak üzere sperm genomunda da yaygın görünmektedir. Dahası, damgalanmış genlerdeki değiştirilmiş DNA metilasyon modellerinin, bu sperm Yardımcı   reme Teknolojileri'nde (ART) kullanıldığında yavruda

damgalama anormallikleri oluşturacağı tahmin edilmektedir (Erdoğan vd., 2023:103; Guerrero vd., 2014:79-88). Kadınlarda görülen infertilitenin çoğu PCOS, endometriozis ve açıklanamayan infertilite nedeniyle oluşur. PCOS, dünya çapında kadın infertilitesinin başlıca nedenlerinden biridir (Erdoğan vd., 2013:103). PCOS'a yatkınlığın yalnızca genetik aleller tarafından değil aynı zamanda epigenetik değişiklikler ve gelişimsel programlama tarafından da miras alınabileceğini biliyoruz. Hormonal ve metabolik bozuklukların neden olduğu çevresel faktörler, yaşam boyunca PCOS gelişimine (epi)genetik yatkınlık getirir. PCOS gelişimi ve klinik belirtileri doğrudan hormonal ve çevresel değişikliklerden etkilenir, bu nedenle epigenetik değişiklikler de PCOS sonuçlarında etkili olabilir (Vatier vd., 2024:1167-1175). Endometriozis için artan riske rağmen, gen polimorfizmleri ile endometriozis patofizyolojisi arasında henüz mekanik bir bağlantı kurulmamıştır. Bu nedenle, genetik, endometriozisin epidemiyolojik olarak önerilen kalıtımına katkıda bulunabilsede, uzmanlar epigenetiği, endometriozisin nedenlerini ve sonuçlarını anlama arayışında giderek daha önemli bir husus olarak görmekteler (Das vd., 2017:509-535; Erdoğan vd., 2023:103; Marquardt vd., 2023:1074-1095). Epigenetik, giderek artan bir şekilde endometrial fonksiyonun fizyolojisi ve patofizyolojisinde bir role sahip olarak tanımlanmaktadır. Lezyonlar boyut, yer ve karakter olarak değişse de, bunların varlığı endometrial fonksiyondaki değişiklikler ve değişen gen ifadesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu değişikliklerin çoğu toplu olarak progesteron direncine atfedilmiştir ve şaşırtıcı sayıda protein ve yoldaki değişiklikleri içerir, giderek artan bir şekilde epigenetik nedenlere atfedilmektedir. Normal gen ifadesindeki değişiklikler sadece implantasyonu engelleyerek infertiliteye ve gebelik kaybına yol a makla kalmaz, aynı zamanda progesteron direnci yoluyla dökülen endometriyumun proliferatif ve invaziv bir fenotipini teşvik eder ve bu da bu hastalığın devam eden patogeneze daha fazla katkıda bulunur (Das vd., 2017:509-535; Erdoğan vd., 2023:103; Marquardt vd., 2023:1074-1095).



Şekil 1. Erkek ve dişi üreme sağlığı ve epigenetik mekanizmalar

### ***Epigenetik ve erkek infertilitesi***

Epigenetik faktörler spermatogenez ve erkek döllenme potansiyellerinde önemli rol oynar. Spermatogenez gelişimi sırasında DNA metilasyonu, kromatin yeniden modellemesi, histon kuyruk modifikasyonları ve ncRNA'lar gibi epigenetik mekanizmaların uygun şekilde düzenlenmesi normal sperm fonksiyonu ve üretimi için gereklidir (Erdoğan vd., 2023:103; Gunes vd., 2021:13586). Epigenetik mekanizmalardan DNA metilasyonu, bir metil grubunun (-CH<sub>3</sub>) S-adenozil metioninden DNMT'ler tarafından farklı şekilde metillenmiş bölgelerdeki (DMR'ler) sitozin halkasının beşinci karbonuna (5meC) aktarıldığı iyi tanımlanmış dinamik bir işlemdir. DMR'ler, çoğu gelişimsel genin promotör bölgelerinde bulunur. Örneğin, bazı dokuya özgü genlerin promotörleri bol miktarda DMR'dir. DMR'lerde sitozinin metilasyonu, TF'lerin ilgili genlerin düzenleyici bölgelerine bağlanmasını engelleyerek susturmaya veya transkripsiyonel inaktivasyona yol açar. Buna karşılık, düzenleyici bölgelerin hipometilasyonu, gelişmiş gen ifadesiyle ilişkilidir (Gunes vd., 2021:13586). DNMT1, DNA replikasyonu sırasında DNA metilasyonunun sürdürülmesinde rol oynayan bir enzimdir. DNMT1'in yokluğu, spermatogenez sırasında sapmalara ve metilasyon kaybına, özellikle de babadan kalma genlerde yol açar. DNMT3A, DNMT3B ve DNMT3L

enzimleri, embriyonik aşamada germ hücrelerinin gelişimi sırasında DNA metilasyonunda rol oynar. Tüm DNMT'ler, uygun spermatogenez için gereklidir (Erdoğan vd., 2023:103; Gunes vd., 2021:13586). Küresel/genom çapında DNA metilasyonu, tekrarlayan elemanların metilasyonu, baskılı ve baskısız genler kritik DNA metilasyon adımlarıdır. Baskılı genler biallelik genler olsa da, anneden veya babadan aktarılmasına bağlı olarak ifadeleri monoalleliktir. İlk olarak, ilkel germ hücrelerinin (PGC'ler) metilasyon işaretleri pasif veya aktif demetilasyon süreçleriyle demetile edilir. Daha sonra, bu hücreler germ hattı gelişimi sırasında ebeveynden kalıtıma bağlı olarak remetilasyon DNMT'leri tarafından farklı şekilde işaretlenir. Süreç, tip I spermatositlerin ve spermatogonia'nın belirgin bir remetilasyonu ile devam eder. Böylece, babanın imzası onun spermatozoasına aktarılır (Gunes vd., 2021:13586; McSwiggin vd., 2018:9-21). Igf2/H19, Rasgrfl, Dlk-Gtl2 ve Zdbf2 spermatozoadaki paternal olarak damgalanmış/metillenmiş genlerdir. H19 geni hem bir 29K proteini hem de bir proteinin taşınması/sentezinde ve RNA işlenmesinde yer alan çevrilmemiş bir sitoplazmik RNA kodlar. H19 DMR, maternal alelde metillenmemiş haldedir; bu nedenle, H19 ekspresyonuna izin verilir ve IGF2 gen güçlendiricisinden gelen giriş önlenir. Ancak, H19 DMR paternal alelinin metilasyonu, IGF2 geninin ekspresyonunu engeller (Gunes vd., 2021:13586). H19 ve SNRPN genleri oligozoospermik ve azoospermik erkeklerde yapılmış bir çalışmada hipometilasyonu not edilirken, bu genlerin hipermetilasyonu azoospermik ve teratozoospermik erkeklerde (normozoospermik erkeklere kıyasla) bulunmuştur. Normozoospermik erkeklerde, H19 gen metilasyonu ROS seviyeleri ve semen parametreleri ile ilişkilidir. Mezodermal-spesifik transkript (MEST), ZAC1, PEG3 ve SNRPN maternal olarak damgalanmış genlerdir. Bu genler genellikle oositte metillenir ve spermatozoa'da metillenmez; bu nedenle paternal alel aracılığıyla ifade edilirler. Örneğin, MEST fetal gelişim sırasında paternal olarak damgalanmış olan kromozom 7'nin uzun kolunda yer alan bir alfa/beta hidrolaz ailesi üyesini kodlar. MEST, fetal mezoderm gelişimi için gerekli olan alfa/beta-hidroksilazın katlanmasında rol oynar (Erdoğan vd., 2023:103; Gunes vd., 2021:13586). Sperm kromatin yeniden organizasyonu, spermatozoanın küçük bir çekirdeğe büyük miktarda DNA paketlemesini sağlayan önemli bir süreçtir (McSwiggin vd., 2018:9-21; Neto vd., 2016:10-26). Protaminler, spermatozoaya özgü küçük proteinlerdir. Protaminlerin histonlardan geçişi, sperm DNA'sının çekirdekte daha az yer kaplamasını sağlar, böylece sperm hareketliliğini artırmaya yardımcı olan sperm çekirdeğinin sıkı bir şekilde yoğunlaşmasıyla

sonuçlanır. Ayrıca, protaminasyon sperm genomunu oksidasyon ve bozunmadan ve dışı üreme sisteminde bulunan çeşitli zararlı moleküllerden korur. Histonların protaminlerle değiştirilmesi, ilk önce histon kuyruklarının hiperasetilasyonunu içerir, bu da kromatinin gevşemesine ve topoizomeras tarafından DNA iplik kopmalarının uyarılmasına yol açar. Başlangıçta, histonlar geçiş proteinleri (TP'ler) ile değiştirilir. Daha sonra, TP1 ve TP2 DNA'ya bağlanır ve son olarak geçiş proteinleri tamamen protaminlerle değiştirilir. TP'ler histonların ayrılmasında rol oynar ve böylece spermatogenezin sonraki aşamalarında protaminlerin sperm genomuna bağlanmasını kolaylaştırır (Erdoğan vd., 2023:103; Gunes vd., 2021:13586). Bununla birlikte, sperm DNA'sının %5-10'u histonlar tarafından paketlenmiş halde kalır ve bu kalıntı histonlar embriyonun erken gelişimi için gereklidir. Toplu olarak, protamin içeriğindeki anomaliler veya P1/P2 oranından sapmaların, paternal genom tarafından miras alınan epigenetik verileri etkilediği ileri sürülmektedir (Guerrero-Bosagna vd., 2014: 79-88; Gunes vd., 2021:13586).

Histon modifikasyonları düzenleyici faktörlerin DNA'ya bağlanmasını pozitif veya negatif yönde etkileyerek gen aktivitesinin ve ifadesinin azalmasına veya artmasına neden olur. H3 ve H4 asetilasyonu, H3K4 metilasyonu ve H2B ubiquitinasyonu gibi spesifik modifikasyonlar testis dokusunda gen ifadesinin artmasına yol açar. Buna karşılık, H2A ubiquitinasyonu ve H3K9 ve H3K27 metilasyonu gen ifadesinin susturulmasına yol açar. H3K4 ve H3K27 metilasyonunun hem gen ifadesinin aktivasyonuna hem de inaktivasyonuna neden olduğu öne sürülmüştür (Gunes vd., 2021:13586; McSwiggin vd., 2018:9-21). Kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar) uzunluklarına göre kısa ncRNA'lar ve uzun ncRNA'lar (lncRNA'lar) olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. Kısa ncRNA'lar miRNA'lar, siRNA'lar ve piRNA'lar adı verilen üç ana sınıfa ayrılabilir. Bu moleküller epigenetik mekanizmalar yoluyla transkripsiyondan sonra gen ekspresyonunu düzenler. Hem miRNA'lar hem de siRNA'lar spermatogenez boyunca erkek germ hücrelerinde bol miktarda ifade edilir; ancak piRNA'lar yalnızca spermatositlerde ve yuvarlak spermatidlerde pakiten aşamasında ifade edilir. Bu 30 nükleotid uzunluğundaki piRNA'lar sperm olgunlaşmasında rol oynar ve piwi proteinleriyle etkileşime girer. piRNA mekanizmasının spermiyogenez sırasında farelerde histon ile protamin arasındaki değişimi düzenlediği düşünülmektedir. Piwi'nin germ hattı mutasyonlarının azospermili hastalarda piwi ubiquitinasyonunu ve bozunmasını önlediği bulunmuştur (Guerrero vd., 2014:79-88; Gunes vd., 2021:13586; McSwiggin vd., 2018:9-21).

### ***Epigenetik ve kadın infertilitesi***

Endometriozis, uterusun dış kısmında endometrial dokunun, bezler ve stromanın varlığı ile temsil edilen jinekolojik kronik, inflamatuvar, östrojene bağımlı bir hastalıktır. Büyük olasılıkla, bu durum uterus boşluğunun içinde ve dışında iyi huylu veya kötü huylu lezyonların yayılması ile karakterize edilmiştir. Endometrium benzeri hücrelerin ektopik implantasyonu ve bunların artan çoğalması ve göçü bu duruma neden olur. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-15'ini ve menopoz sonrası kadınların %3-5'ini etkiler, sıklıkla pelviste şiddetli ağrı ve infertilite ile ilişkilidir, bazen cerrahi tedavi gerektirir (Throwba vd., 2022:103852). Endometriozisli kadınlarda başarısız implantasyonun moleküler altyapısının analizi, endometriozisi olan ve olmayan kadınlarda implantasyon penceresi sırasında seçilen genlerin ekspresyonunun metilasyon düzenindeki değişime bağlı olarak değişmektedir (Adamczyk vd., 2022:3804). Son araştırmalar, ötopik endometriyumun stromal hücrelerindeki anormal gen ifadesinin, epigenetik olarak yanlış programlanmış ve anormal şekilde farklılaşan mezenkimal endometriyal matris hücrelerinin bir etkisi olduğunu ileri sürmektedir (Adamczyk vd., 2022:3804; Erdoğan vd., 2023:103).

Şu anda, epigenetik mekanizmaların rolünün, endometriyal matris hücrelerinin rolünün ve bunların etkileşiminin açıklanmasının, endometriozisin patolojisi ve ilgili infertilite için anahtar rol oynaması muhtemeldir. Epigenetik modifikasyonlarda, CpG adalarındaki DNA metilasyon miktarında bozukluklar gözlemlenmiştir. Histon arginin metiltransferazların (PRMT2, PRMT8 ve CARM1) aşağı regülasyonunun, endometriozise karşı yumurtalık yanıtını aktive edebileceği bildirilmiştir, çünkü endometriozisten 15 ay sonra CARM1 protein düzeyinin granüloza ve preovulatuvar oositlerde daha düşük olduğu kaydedilmiştir (Adamczyk vd., 2022:3804; Throwba vd., 2022:103852).

Yapılan çalışmalar, arginin metiltransferazlar gibi kromatin değiştiren enzimlerin düzeylerinde değişiklikler olduğunu göstermektedir (Adamczyk vd., 2022:3804; Marquardt vd., 2023:1074-1095).

Arginin metiltransferaz PRMT8 geninin promotör bölgesi, endometriozis nedeniyle DNA metilasyon süreci tarafından değiştirilmiş gibi görünmektedir. DNA metilasyonu ve histonların traslasyon sonrası modifikasyonu gibi epigenetik modikasyonlar kromatin konformasyonunu etkili bir şekilde değiştirerek böylece kromatin yeniden şekillenmesini ve transkripsiyonel yolları etkileyerek endometriozis patogenezinde bildirilmiştir. DNA metiltransferazlar (DNMT1, DNMT3a ve DNMT3b), DNA metilasyonunun

en yaygın şekli olan 5-metilsitozini katalize eder (Adamczyk vd., 2022:3804; Marquardt vd., 2023:1074-1095; Throwba vd., 2022: 103852).

Endometriyal stromal hücrelerde, iki asetilasyon proteininin (HDAC'ler ve HAT'ler) düzenlendiği gösterilmiştir. Endometriozisli hastalarda DNMT1'in aşağı düzenlendiği gösterilmiştir. ER $\alpha$  aktivasyonu hormonal ortamın düzenlenmesinde rol oynayan CARM1 geni tarafından düzenlenir. CARM1 ve PRMT1 her ikisi de TP53 geninin aktivasyonunda rol oynar. TP53 bir tümör baskılayıcı gendir bir ve CARM1'deki düzensizlik, TP53 genlerinin transkripsiyonel düzenlenmesini etkileyebilir ve bu da iyi huylu ve kötü huylu büyümelerin oluşumuna yol açabilir. CARM1 ve PRMT1 histon 3'teki arginin 17'yi metilleyerek TP53'ü aktive eder ve histon 4 üzerindeki arginin 3'ü metilleler. Histon modifikasyonlarının epigenetik düzenlemede de rolü vardır. HAT'ler ve HDAC'ler histonların asetilasyonunu düzenler. HDAC, endometriotik hücrelerde düzensizleştirilmiş olan HDAC1 ve HDAC2'yi içerir. Kromozom 15q21'deki CYP19'daki mutasyonlar aromataz seviyesi üretiminin yukarı regülasyonuna neden olur ve bu da endometriozis hastalarının endometriyumunda östrojen seviyelerini artırır (Adamczyk vd., 2022:3804; Throwba vd., 2022:103852). Östrojen reseptörleri iki tiptedir, ER $\alpha$  ve ER $\beta$ , endometrial hücrelerde ER $\beta$  seviyelerinin yükselmesi ve ER $\alpha$  seviyelerinin düşmesiyle endometriozisin proliferasyonunu düzenlediği gösterilen transkripsiyon faktörleridir. Progesteron hormonu, endometrial stromal hücrelerin glandüler salgılayıcı hücre fenotipine farklılaşmasıyla ilişkilendirilmiştir. Progesteron fonksiyonuna göre üretilen bazı biyobelirteçler glikodelin ve prolaktindir (Adamczyk vd., 2022:3804; Throwba vd., 2022:103852). Yumurtlamadan önce, progesteron reseptörleri (PR-A ve PR-B) endometriyumdaki proliferatif fazda yukarı düzenlenir, ancak endometriotik hastalarda PR-A seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. PR-B seviyeleri, endometriozisin progesteron direncine yol açtığını gösteren biyobelirteç prolaktinin azalmış seviyesiyle birlikte marjinal seviyededir. HOX1A geninin endometriozis sırasında aşağı düzenlendiği ve bu genin promotör bölgesinin hipermetile olduğu, bunun da gen susturulması ve gen ifadesinin azalmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu genin ayrıca östrojen ve progesteron seviyeleri tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (Adamczyk vd., 2022:3804; Throwba vd., 2022:103852).

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların %6-15'ini etkileyen endokrinolojik bir hastalıktır. Bu sendrom, hiperandrojenizm, adet düzensizlikleri, metabolik sendrom, infertilite, akne ve obezite gibi semptomların bir kombinasyonuna sahiptir (Miranda vd., 2024:373-383).

Klinik belirti ve semptomların heterojenliğine ek olarak, PCOS'un tam olarak anlaşılmamış bir etiyolojisi vardır. Bu nedenle, bu hastalığın incelenmesi oldukça zordur ve yıllar içinde giderek artan sayıda çalışmanın konusu olmuştur. PCOS'un gelişmesinin olası nedenleri arasında, androjenlerin aşırı üretimi ve insülin direnci, hastalığın etiyolojisindeki ana faktörler olarak tanımlanmıştır (Miranda vd., 2024:373-383; Throwba vd., 2022:103852). DNA nükleotid dizisini değiştirmeden genlerin ifade desenindeki değişikliklerle ilişkili süreçlerle ilgilenen epigenetik, giderek artan bir şekilde PCOS patogenezi ile ilişkilendirilen bir genetik dalıdır. Epigenetik süreçler arasında DNA sitozin metilasyonu, nükleozomda bulunan histon proteinlerinin modifikasyonları ve kodlamayan RNA tarafından aracılık edilen mekanizmalar bulunur (Miranda vd., 2024:373-383).

Son 10 yılda, PCOS'lu kadınlarda değişmiş epigenetik programlamayı gösteren veriler birikmiştir. DNA metilasyon çalışmaları, periferik mononükleer kan hücreleri, yumurtalık dokusu, granüloza hücreleri (GC'ler), iskelet kası, göbek kordonu kanı, AT ve endometriyal doku gibi birçok farklı doku veya hücre tipini içermektedir (Vatier vd., 2024:1167-1175). Epigenetik ve PCOS arasındaki ilişki güncel olmasının yanı sıra oldukça da önemlidir çünkü gen ifadesindeki değişiklikler hiperandrojenizm gibi önemli fenotipik değişikliklere yol açabilir (Miranda vd., 2024:373-383).

Epigenetik programlamanın, farklı steroid hormonlarına doğum öncesi veya doğum sonrası maruziyetinde merkezi bir rol oynadığı görülmektedir (Vatier vd., 2024:1167-1175). Hayvan deneyleri ile yüksek seviyelerde androjenlere doğum öncesi maruziyeti ile modeller oluşturulmuş ve doğum öncesi androjenizasyon hem bebek hem de yetişkin viseral yağ dokusunda (AT) DNA metilasyon modellerini değiştirdiği görülmüştür (Vatier vd., 2024:1167-1175; Xu vd., 2011:27286). Farklı bir çalışmada PCOS modellerinde hipermetile genler sinir sistemi gelişimi, akson rehberliği, kalp gelişimi, transkripsiyon ve metilasyon yollarında yer aldığını, hipometile genlerin ise kromatin yeniden şekillenmesi ve kromatin modifikasyonu, hücre döngüsü, hücre farklılaşması, lipid metabolizması, insülin tepkisi, metabolik yollar ve T2DM'de rol oynadığı vurgulandı (Mimouni vd., 2021:513-530).

Bu nedenle, PCOS fenotipli canlının yumurtalık dokusundaki etkilenen genler, inflamatuvar ve metabolik yollarla ilişkilendirildi (Gnanasampanthapandian vd., 2022:103852; Mimouni vd., 2021:513-530; Vatier vd., 2024:1167-1175). ncRNA'lar PCOS'lu kadınlarda DNA metilasyonundan daha az çalışılmıştır (Vatier vd., 2024:1167-1175). PCOS'lu kadınlarda ncRNA'nın varlığını ve düzensiz ifadelerini araştıran sistematik bir

inceleme ve meta-analiz gerçekleştirilmiştir. PCOS'lu kadınların plazma, serum, foliküler sıvı ve GC'lerinde değişen seviyelere sahip çok sayıda ncRNA bulundu. Bu nedenle, PCOS'da değişen ncRNA ifadesi anormal steroidogeneze, yağ hücresi disfonksiyonuna, değişen yumurtalık hücresi proliferasyonuna ve/veya apoptoza yol açabilir (Chen vd., 2013:2278-2286). Daha yakın zamanda, birkaç çalışma PCOS'lu veya PCOS'suz kadınların plazma veya foliküler sıvısındaki ekstraselüler vezikülleri (EV'ler) karakterize etti ve miRNA gibi çeşitli düzenleyici moleküller içerirler. Ekzosomal miRNA'lar hedef hücrelere taşınabilir ve salınabilir ve bu nedenle transkripsiyon süreçlerini düzenleyebilir. PCOS'lu kadınlarda foliküler sıvıdan EV'lerde anormal şekilde ifade edilen yedi miRNA tanımlandı. Hedef genleri oosit mayozuyla ve mitogenle aktive olan protein kinaz sinyal yollarıyla ilişkiliydi (Cui vd., 2021:870-880; Jiang vd., 2021:782-792; Yang vd., 2023:537-552).

## SONUÇ

İnfertilite, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen kritik bir tıbbi durum ve halk sağlığı endişesidir. İnfertilitenin patofizyolojisi vakaların yaklaşık yarısında bilinmese de kapsamlı bir değerlendirme, infertilitenin patogeneze katkıda bulunan genetik ve epigenetik faktörleri ortaya çıkarma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, bilinmeyen infertilite fenotipleriyle ilişkili moleküler temeli ve nedensel gen varyantlarını belirlemek için yeni yaklaşımlar ve teknolojiler gereklidir. Genetik sorunların yanı sıra, epigenetik sapmalar da çeşitli infertilite fenotipleriyle ilişkilidir. Histon modifikasyonları, metilasyon durumundaki değişiklikler ve baskılayıcı genlerin veya spesifik genlerin metilasyon durumundaki değişiklikler, gametlerin epigenetik değiştiricileridir. Ayrıca, çevresel stres faktörleri ve yaşam tarzı seçimleri tarafından oluşturulan epigenetik değişiklikler gametogenezi etkileyebilir ve bu nedenle infertiliteye, döllenme kusurlarına, zayıf embriyo gelişimine ve bozulmuş gebelik sonuçlarına katkıda bulunabilir.

## REFERANSLAR

- Adamczyk, M., Wender-Ozegowska, E., ve Kedzia, M. (2022). Epigenetic Factors in Eutopic Endometrium in Women with Endometriosis and Infertility. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3804.
- Bala, R., Singh, V., Rajender, S., ve Singh, K. (2021). Environment, lifestyle, and female infertility. *Reproductive sciences*, 28, 617-638.

- Boskovic, A., ve Rando, O. J. (2018). Transgenerational Epigenetic Inheritance. *Annual review of genetics*, 52, 21–41.
- Castillo, J., Estanyol, J. M., Ballescá, J. L., ve Oliva, R. (2015). Human sperm chromatin epigenetic potential: genomics, proteomics, and male infertility. *Asian journal of andrology*, 17(4), 601–609.
- Chen, Y. H., Heneidi, S., Lee, J. M., Layman, L. C., Stepp, D. W., Gamboa, G. M., Chen, B. S., Chazenbalk, G., ve Azziz, R. (2013). miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance. *Diabetes*, 62(7), 2278–2286.
- Cui, C., Wang, J., Han, X., Wang, Q., Zhang, S., Liang, S., Li, H., Meng, L., Zhang, C., ve Chen, H. (2021). Identification of small extracellular vesicle-linked miRNA specifically derived from intrafollicular cells in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive biomedicine online*, 42(5), 870–880.
- Das, L., Parbin, S., Pradhan, N., Kausar, C., ve Patra, S. K. (2017). Epigenetics of reproductive infertility. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 9(4), 509–535.
- Deans, C., ve Maggert, K. A. (2015). What do you mean, "epigenetic"? *Genetics*, 199(4), 887–896.
- Eisenberg, M. L., Esteves, S. C., Lamb, D. J., Hotaling, J. M., Giwercman, A., Hwang, K., & Cheng, Y. S. (2023). Male infertility. *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1), 49.
- Erdoğan, K., Sanlier, N. T., ve Sanlier, N. (2023). Are epigenetic mechanisms and nutrition effective in male and female infertility?. *Journal of nutritional science*, 12, e103.
- Gjaltema, R. A. F., ve Rots, M. G. (2020). Advances of epigenetic editing. *Current opinion in chemical biology*, 57, 75–81.
- Guerrero-Bosagna, C., ve Skinner, M. K. (2014). Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of male infertility. *Current opinion in genetics & development*, 26, 79–88.
- Gunes, S., & Esteves, S. C. (2021). Role of genetics and epigenetics in male infertility. *Andrologia*, 53(1), e13586.
- Hogg, S. J., Beavis, P. A., Dawson, M. A., ve Johnstone, R. W. (2020). Targeting the epigenetic regulation of antitumour immunity. *Nature reviews. Drug discovery*, 19(11), 776–800.
- Jiang, X., Li, J., Zhang, B., Hu, J., Ma, J., Cui, L., ve Chen, Z. J. (2021). Differential expression profile of plasma exosomal microRNAs in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 115(3), 782–792.
- Kachhawaha, A. S., Mishra, S., ve Tiwari, A. K. (2023). Epigenetic control of heredity. *Progress in molecular biology and translational science*, 198, 25–60.
- Kitamura, A., Miyauchi, N., Hamada, H., Hiura, H., Chiba, H., Okae, H., Sato, A., John, R. M., ve Arima, T. (2015). Epigenetic alterations in sperm associated with male infertility. *Congenital anomalies*, 55(3), 133–144.
- Li Y. (2021). Modern epigenetics methods in biological research. *Methods (San Diego, Calif.)*, 187, 104–113.
- Marquardt, R. M., Tran, D. N., Lessey, B. A., Rahman, M. S., ve Jeong, J. W. (2023). Epigenetic Dysregulation in Endometriosis: Implications for Pathophysiology and Therapeutics. *Endocrine reviews*, 44(6), 1074–1095.
- McSwiggin, H. M., ve O'Doherty, A. M. (2018). Epigenetic reprogramming during spermatogenesis and male factor infertility. *Reproduction (Cambridge, England)*, 156(2), R9–R21.

Mimouni, N. E. H., Paiva, I., Barbotin, A. L., Timzoura, F. E., Plassard, D., Le Gras, S., Ternier, G., Pigny, P., Catteau-Jonard, S., Simon, V., Prevot, V., Boutillier, A. L., ve Giacobini, P. (2021). Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. *Cell metabolism*, 33(3), 513–530.e8.

Miranda, A. G., Seneda, M. M., ve Faustino, L. R. (2024). DNA methylation associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics*, 309(2), 373–383.

Neto, F. T., Bach, P. V., Najari, B. B., Li, P. S., ve Goldstein, M. (2016). Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Seminars in cell & developmental biology*, 59, 10–26.

Obeagu, E.I., Valerie, E.N., ve Getrude, U.O. (2023) Uzoma "Infertility: Prevalence and consequences." *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharm. Sci*, 10,43-50.

Sharma, A., ve Shrivastava, D. (2022). Psychological Problems Related to Infertility. *Cureus*, 14(10), e30320.

Throwba, H., P.K, Unnikrishnan, L., Pangath, M., Vasudevan, K., Jayaraman, S., Li, M., Iyaswamy, A., Palaniyandi, K., ve Gnanasampanthapandian, D. (2022). The epigenetic correlation among ovarian cancer, endometriosis and PCOS: A review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 180, 103852.

Vatier, C., ve Christin-Maitre, S. (2024). Epigenetic/circadian clocks and PCOS. *Human reproduction (Oxford, England)*, 39(6), 1167–1175.

Xu, N., Kwon, S., Abbott, D. H., Geller, D. H., Dumesic, D. A., Azziz, R., Guo, X., ve Goodarzi, M. O. (2011). Epigenetic mechanism underlying the development of polycystic ovary syndrome (PCOS)-like phenotypes in prenatally androgenized rhesus monkeys. *PloS one*, 6(11), e27286.

Yahaya, TO., Bashar, DM., Oladele, EO., Umar, J., Anyebe, D., ve Izuafa A. (2022). Epigenetics in the etiology and management of infertility. *World J Med Genet*, 10(2): 7-21

Yang, Y., Lang, P., Zhang, X., Wu, X., Cao, S., Zhao, C., Shen, R., Ling, X., Yang, Y., ve Zhang, J. (2023). Molecular characterization of extracellular vesicles derived from follicular fluid of women with and without PCOS: integrating analysis of differential miRNAs and proteins reveals vital molecules involving in PCOS. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 40(3), 537–552.

Zhao, L. Y., Song, J., Liu, Y., Song, C. X., ve Yi, C. (2020). Mapping the epigenetic modifications of DNA and RNA. *Protein & cell*, 11(11), 792–808.



# **Perinatal Kayıp ve Yas Sürecinde Hemşirelik Yaklaşımı**

**Tuğba ÖZTÜRK<sup>1</sup>**

Öğr. Gör. Dr.; Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü,  
[tugba.ozturk@ksbu.edu.tr](mailto:tugba.ozturk@ksbu.edu.tr), ORCID No: 0000-0002-8639-5693 [tugba.ozturk@ksbu.edu.tr](mailto:tugba.ozturk@ksbu.edu.tr)

## ÖZET

Perinatal kayıp, doğum öncesi ya da doğum anında gebeliğin kaybı veya yenidoğanın yaşamın ilk ayı içinde ölümü olarak tanımlanır. Perinatal ölüm, gebeliklerin yaklaşık yüzde 1'inde meydana gelen en yaygın perinatal kayıp biçimidir. Perinatal ölüm, küresel bir sağlık sorunu olup, dünyada yılda yaklaşık 2,6 milyon perinatal ölüm meydana gelmektedir. Perinatal ölüm, hipertansiyon, diyabet, anemi, konjenital anomaliler gibi durumlar sonucu ortaya çıkabilir. Yas sürecinde, bireyin fiziksel, duygusal, sistemik ve davranışsal düzeylerde çeşitli tepkiler göstermesi mümkündür. Yas, törenler, ziyaretler ve ağıtlar gibi ritüeller aracılığıyla üzüntünün ifade edilme biçimidir. Yas sürecini etkileyen faktörler arasında bireyin kişilik özellikleri ve sosyal destek sistemleri bulunmaktadır. Yas süreci genellikle üç temel aşamada tanımlanmıştır. Yas süreci, en az altı ay boyunca travmatik ya da kritere uyduğunda, bireylerin dağılımlarında değişiklikler, kan basıncı artışı ve sigara kullanımında artış gibi gözlemlenmektedir. Yas süreci üzerine yapılan araştırmalar, kadınların perinatal kayıp sonrası karmaşık yas yaşayabileceğini ve psikolojik etkiler yaşayabileceğini göstermektedir. Hemşireler bu süreçte kadını dinlemeli, bilgilendirmeli, destek vermeli, onunla ilgilenmeli ve kadına bu süreçte danışmanlık vermelidir. Düşük oranı olan kadınların yaklaşık yüzde 20'si depresyon veya kaygı semptomları gösterebilir ve etkilenenlerin çoğunda semptomlar yaşam kalitesini etkileyebilir.

*Anahtar Kelimeler –Perinatal kayıp, yas, hemşirelik yaklaşımı.*

---

## GİRİŞ

Perinatal kayıp, doğum öncesi ya da doğum anında gebeliğin kaybı veya yenidoğanın yaşamın ilk ayı içinde ölümü olarak tanımlanır (Charrois ve ark., 2020). Düşük, 24 haftadan önce hemşireliğin kaybını ifade eder ve tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %15'i perinatal kayıp olarak bildirilmiştir (Hutcherson ve ark., 2011).

Ölü doğum, 24 hafta gebelikten sonra meydana gelen bir kayıptır (Smith ve ark., 2020) Yenidoğan ölümü, bebeğin yaşamının ilk 28 günündeki ölümü olarak tanımlanır ve yıllık oranı yaklaşık 2,7 milyondur (Donegan ve ark., 2023). Perinatal ölüm ise gebeliğin 22. haftası (veya bebek 500 gr'dan fazla

ağırlığa ulaştığında) ile doğumdan sonraki 7 gün arasında meydana gelen bebek ölümleridir (Fernández-Férezve ark., 2021).

Perinatal ölüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur ve azalmış olsa da 2017 yılında dünyada 2,6 milyon perinatal ölüm meydana gelmiştir (Camacho-Ávila ve ark., 2019). Avrupa'da 1000 doğumda 4 ila 6 ölüm meydana gelmiştir (Zeitlinve ark., 2015). İspanya'da perinatal ölümler 1975'te 1000 doğumda 20 ölümden 2019'da 1000 doğumda 4,37 ölüme düşmüştür. Perinatal ölüm yüksek tansiyon, diyabet, anemi, konjenital anomaliler, çoğul gebelik veya intrauterin gelişme geriliği gibi fetal durumlar sonucunda ortaya çıkabilir; plasentanın erken ayrılması veya kanama gibi plasental durumlar; uterus malformasyonu gibi uterus durumları; doğum sırasında asfiksi, göbek kordonu sarkması, hipoksi veya sezaryen komplikasyonları gibi doğum durumları ve diğer sınıflandırılmayan veya belirsiz durumlar (Fernández-Férezve ark., 2023).

## **1.Yas**

### **1.1. Yas Süreci ve Psikolojik Tepkiler**

Yas, bir kaybın ölüm yoluyla gerçekleşmesini sağlarken; yaşam süreci, ölüm yoluyla ortaya çıkan kayıplara karşı verilen psikolojik, görünür ve davranışsal tepkilerin tümüdür (Kaplan ve Sadock, 2007). Bu süreçte bireyin, fiziksel, duygusal, sistematik ve davranışsal düzeylerde çeşitli tepkiler gösterebilmektedir. Kaybedilen kişiyle ilgili tamamlanmamış planlar, arzular, hayaller ve fanteziler, yas sürecinin önemli unsurlarıdır. Ortak payda, yasın öznel bir deneyim olarak bireyin kişisel bir tepkisidir (Malkinson, 2009). Bağlanma ilişkilerinde, kayba verilen doğal yanıtlar genellikle ayrılıklar anksiyetesi ile birliktedir ve bu durum, görülen bollaşmanın parıltısına yönelik davranışlarla kendini gösterir. Yasta ise, bu destek desteklerinin aksaması ve bağlantı bağlantılarının yeniden düzenlenmesi gerekir. Kayba verilen ilk tepki genellikle bir inkâr dönemiyle başlar; bu dönemi, uzun süren arama sürecini takip eder. Ancak kaybedilen

kişinin geri dönmeyeceği gerçeği, arama performansının yerini umutsuzluk alır. Yas sürecindeki birey, bir yandan yaşama sağlıklı bir uyum sağlamak için kaybı kabullenmeye çalışır, diğer yandan psikolojik ihtiyaçlarını karşılayabilmek adına kayıp kişiyle olan bağlarını sürdürmeye çalışır. Bu ikilem, hayatta kalan kişinin duygusal ilişkisi bozabilir ve bireylerin ayrılıkları ile bağlantılar arasında yeni bir denge kurabilmesi için çaba harcaması mümkündür (Kaplan ve Sadock, 2007).

### **Yas Uygulamaları ve Kültürel İfade Biçimleri**

Yas; törenler, ziyaretler ve ağıtlar gibi ritüeller aracılığıyla üzüntünün kültürel ve sosyal olarak ifade edilmesidir. Bu bağlamda yas için düzenlenen törenler kaybın nihai ve geri dönüşsüz doğasını kabul etmeye yardımcı olarak bireyin inkâr aşamasını aşmasına katkıda bulunur. Aynı zamanda bu ritüeller yas tutan bireyler için toplumsal bir destek sağlar, aileleri bir araya getirir. Yas sürecinde yapılan ziyaretler, ikili ve kültürel diğer ritüeller, hem yas sürecinin devamı hem de gerçekliğin gerçekliğinin kabulü bakış açısına önem taşır. Bu uygulamalar, insanların ifadelerinin kaybedilmesi, ölen kişiyle ilgili bitmemiş sorunların uzamasına ve anıların canlı kopmasına da katkı sağlar (Kaplan ve Sadock, 2007).

### **Yas Sürecini Etkileyen Faktörler**

Yas tepkileri, bireyin yoğun duygusal durumlarını ve farklı başa çıkma stratejilerini içermektedir (Kaplan ve Sadock, 2007).

Yas çeşidini, süresini ve yoğunluğunu etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar:

- ✓ Yas sürecindeki bireyin kişilik özellikleri, baş etme sistemleri,
- ✓ Ölen bireyle olan yakınlığı ve iletişimi,
- ✓ Ekonomik ve psikolojik durumu,
- ✓ Dini ve kültürel değerleri,
- ✓ Sosyal destek sistemleri

✓ Ölümü algılayış biçimidir.

## 1.2. Yasın evreleri

Yaşamın her döneminde yaşanan değişikliklere rağmen, araştırmacılar bu dönemi genellikle üç ana aşamada tanımlamışlardır. Bu aşamalar;:

1. İlk şok,
2. İnanmama ve inkâr;
3. Akut rahatsızlıklar ve sosyal çekilme,
4. İyileşme ve yeniden organize olma şeklindedir (Kaplan ve Sadock, 2007).

### 1.2.1. Normal Yas Tepkileri

Normal yas tepkileri şekil 1’de yer almaktadır (Bildik, 2013).

Fiziksel tepkiler	Bilişsel tepkiler	Duygusal tepkiler	Davranışsal tepkiler
Midede boşluk hissi	İnanamama ve İnkâr	Şaşkınlık ve şok	Ağlama
Nefes alamama	Konfüzyon	Üzüntü	Dalgınlık
Boğulacakmış gibi olma	Ölen kişinin yaşadığı duygusu	Öfke	Arama ve çağırma
Seslere aşırı duyarlılık	Ölen kişiyi görme ya/ya da sesini duyma	Kendini ve başkalarını suçlama	Ölen kişiyi hatırlatan şeylerden kaçınma
Enerjisizlik ve çabuk yorulma	İşitsel halüsinasyonlar	Yalnızlık	Sosyal çekilme
İştah artması ya da azalması	Görsel halüsinasyonlar	Umutsuzluk	Uyku bozukluğu

Şekil 1: Normal Yas Tepkileri

### 1.2.2. Patolojik Yas

Patolojik yas; ölümden sonraki en az altı Aydan sonra hala bireyin sosyal, ve çalışma hayatında işlevselliğinin azalmaya başlaması ve bozulması olarak tanımlanır (Zhang ve ark., 2006). Bu durum, bireylerin normal yas evrelerinden takılıp kalmaları ve yas sürecinin tamamlanamaması sonucu ortaya çıkar. Yas tutma sürecinin ilerlemenin yerinde bir sabitlenmesi ve sürekli bir yas haline dönüşmesi ile bireyin kaybı sonrasında yaşadığı acı

derinleşir ve yoğunlaşır. Hemşireler, patolojik ve travmatik yas kriterlerine göre bireyseli değerlendirerek, ihtiyaç duyulması halinde bir uzmana yönlendirme sorumluluğuna sahiptir (Bonanno ve Kaltman, 2001).

### **1.2.3. Travmatik Yas**

Travmatik yas, genellikle yoğun devam eden ve uzun süren bir yas çeşididir. Bu dönemde, gözlenen kişi için sürekli bir özlem, üzüntü ve acı hissedilir. Yas sürecinde, bireyin zihninde sürekli olarak ölen kişiyle ilgili düşüncelerle meşgul olmakta, aynı zamanda bu düşüncelerden kaçma çabası arasında gidiş geliş yol açmaktadır. Travmatik yas, psikiyatrik gelişim gelişimi ile güçlü bir ilişki içinde olup yüksek kan basıncına ve sigara tüketiminin artmasına neden olduğu gözlemlenmektedir (Kaplan ve Sadock, 2007).

## **1.3. Yas Sürecinin Maternal ve Fetal Etkileri**

### **1.3.1. Yasın Fizyolojik Etkileri**

Yas, gebelerde anksiyete,ksygi ve stresin artmasına yol açabilmektedir. Gebelik sürecinde yaşanan bu stres, olumsuz gebelik sonuçlarına neden olmaktadır. Maternal stres, hipotalamustan kortikotropin salınımını artırarak kortikotropin salınımını (CRH) gösteriyor. Hipotalamustan salınan CRH, hipofiz bezinden adrenokortikotropin (ACTH) salgısını tetikler ve ACTH, üstü böbrek bezinden glikokortikoid salınımını artırır. Glikokortikoidler, bağışıklık sistemini çalıştıran, çeşitli sitokinlerin ve büyümenin üretim ve salınımını etkiler. Bu nedenle, strese bağlı olarak hiperkortizolemi, plasenta ve fetus üzerinde pek çok biyolojik faktör (örneğin, sitokinler ve immün mediyatörler) gebeliğin seyrini etkileyebilmektedir (Madazlı, 2005). Strese bağlı olarak artan CRH seviyesi, erken doğum riskini artırmaktadır. Ayrıca, annede stresin düşük ağırlıklı bebek, bebeklerde uzun süreli tip II diyabet ve pre-eklemps, hipertansiyon, obezite riskinin yükselmesine yol açılmasını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Madazlı, 2005). Hipotalamusta genellikle kayıp ve strese karşı strese karşı nöroendokrin yanıtların, yaşam boyunca

stres, kaygı ve depresyon ile ilgili olabileceği ifade edilmiştir. (Kaplan ve Sadock, 2007).

### **1.3.2. Yasın Psikolojik Etkileri**

Gebelerde benlik saygısında azalma, güvensizlik ve stresle baş etmede yetersizlik gibi durumlar yasın psikolojik etkileri arasındadır. Gebeler kayıptan sonra kendi üzüntüsü ile beraber duysal ve sosyal destek,ekonomik güçlükler, gelecek kaygısı ve çocuklarının bakımını da tek başına yapmak zorunda kalacaktır. (Yörük ve ark., 2016).

Yasın psikolojik sonuçları arasında sosyal izolasyon, yalıtılma hissi, yetersizlik duygusu, eğer çalışan bir bireyin iş performansında bozulma ve hoşnutsuzluk, ortaya çıkan bakımını karşılayamama hissi, ebeveynlik rolünde yetersizlik hissi görülebilir (Kaplan ve Sadock, 2007). Ölüm haberini aniden alanlarda yas tutma süreci daha zorlu olduğu depresyonun daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (Volkan ve Zintl, 2012). Yas sürecinde olan bireyler, majör dayanıklılık riski altında kalırlar Aynı zamanda, subsendromal depresif bakış açısından da risk alabilirler. Bu tür bir durum, tam depresif bozulma olmasa bile uzun süreli acı, işlevsellik kaybı ve yetersizlikle ilişkilendirilebilir (Kaplan ve Sadock, 2007)

Perinatal kayıp, kadınlar için travmatik bir olaydır (Palas ve ark., 2020); Yaşanan kayıp sonrasında kadınlar yas sürecindedirler (Karaca ve Oskay, 2017). Kadınlar kayıp sonrasında yoğun umutsuzluk duygusu, öfke, kızgınlık, suçluluk, çaresizlik ve anksiyete yaşamaktadırlar (Bhat ve Byatt, 2018; Palas ve ark., 2020). Perinatal kayıp kadınlar için karmaşık bir yas sürecini tetikleyebilir. Karmaşık yas, kadının kendi yaşamına adapte olamaması, yaşamının diğer alanlarını olumsuz etkilemesi ve bu süreçten altı altı ay geçmesine rağmen günlük aktivitelerini sürdürememesidir (Küçükkaya, 2009).

Perinatal kayıp sonrası karmaşık yas süreci ani ve beklenmedik kayıp, fetal anormalliğe bağlı kürtaj (kendini suçlama ve sosyal izolasyon daha sık görülür), şiddetli depresyonun varlığı, hamilelikte kararsızlık yaşanması,

normal koşulların geçilememesi gibi durumlar meydana gelebilir. Bu süreçte kadınlar da çaresizlik, değersizlik ve umutsuzluk duyguları yaşayabilmektedir (Bhat ve Byatt, 2018). Bu nedenle sağlık profesyonelleri etkili ve uygun bakımı sağlayarak perinatal kayıp yaşayan kadınların karmaşık yas yaşamasını önleyebilir (Küçükkaya, 2009)

Yas süreci üzerine yapılan araştırmalar abortus sonrası kadınların % 40'ının kısa vadede yas yaşadığını belirtmiştir. Sevilen kişiye dair net bir anı olmasa bile, annenin zihninde bebek görüntülerinin varlığı ve düşünceleri yas tutan kadını etkileyebilir. Araştırmalar kadınların bu dönemde kendilerini eleştirdiklerini. ve çoğu zaman kendilerini suçlu hissettiklerini göstermiştir (Beutel ve ark., 1995, Karaca ve Oskay, 2017). Hemşireler bu süreçte kadını dinlemeli, bilgilendirmeli, destek vermeli, onunla ilgilenmeli ve kadına bu süreçte danışmanlık vermelidir (Bittle ve ark., 1995). Kürtajdan sonra kadına hastalığı ve süreci hakkında doğru bilgilendirme ve yönlendirme yapılmalıdır (Adolphson, 2010). Kadının sürecini ev ziyaretleri ile telefon ya da internet üzerinden iletişime devam edilerek takip edilmesi önerilmektedir (Bittle ve ark. 1995).

#### **-Klinik Puanlar**

- Düşük oranı olan kadınların yaklaşık %20'si depresyon veya kaygı için semptomatik hale gelir; Etkilenenlerin çoğunda semptomlar yaşam kalitesini ve sonraki gebeliklerini etkileyerek 1 ila 3 yıl sürmektedir.
- Düşük riski takiben psikiyatrik morbidite riski en yüksek olan kadınlar arasında genç, veya daha düşük sosyoekonomik statü olanlar ve planlanmış gebelik kaybı, kısırlık öyküsü ya da önceki düşükleri olanlar ve kötü sosyal destek veya baş etme becerileri olanlar yer alır.

- Klinisyenler, düşük olanları takiben 6 haftadan itibaren kadınları sık sık depresif belirtiler için taramalı; Düşük doğumdan sonra 2 aydan fazla süren klinik olarak anlamlı semptomları olanlar, akıl sağlığı değerlendirmesi ve tedavisine tabi tutulmalıdır (Nynas ve ark 2015).

## 2. Yas Sürecinde Hemşirelik Yaklaşımları

Prenatal ölüm sırasında hemşireler aileye bakım veren sağlık profesyonelleridir. Bu ebeveynlerle olan karşılaşmalar, yalnızca fiziksel bakımın dağılımını geçen, değişim süreçlerini destekleyen, derin ve güçlü bir ilişkinin yayılmış bir deneyimdir. Bu bağlamda, bireyleri beden, ruh ve maneviyatın bir bütünlük olarak ele alarak aileyi de içine alan bütüncül bir bakım yaklaşımı önem kazanır (Kaydırak ve Aslan, 2019).

Hemşireler için perinatal yaşam programları ve kılavuzları bakım genişlemesine yön vermek için önemli bir temel oluşturur. Ölen bir ailenin ailesine destek sağlarken, mevcut zorluklar yaşayabilir. Hemşireler bu kadınların bakımında bilgi eksikliğinin olduğunu belirterek ve bu konuda daha fazla eğitim almaları gerekir ABD, İngiltere ve Japonya'daki sağlık profesyonellerin, deneyim, bilgi ve iletişimin sağlanmasında yetersizlik hissettiklerini tespit etmiştir (Steen, 2015). Hong Kong'daki sertifikalarda yetersizlik durumu yaşanmış, politikalar çerçevesinde bir rehberliğe ihtiyaç duymuş ve kendi kendilerine yönlendirilmekte zorlanmışlardır (Chan ve ark., 2007). Yapılan çalışmalar perinatal ölümün ortaya çıkardığı yasın, etkili bakımı sağlamak için ebeklik öğrendiğini, ancak birçok ebenin bu konuda kendisini hazırlıksızdır (Steen, 2015).

Kadınlar, bakım verenlerinin karmaşık gebeliklerle başa çıkma konusunda deneyimi olduğunda sonraki gebeliklerinde daha kendine güvenmişlerdir (Simmons ve Goldberg, 2011 ). Bunu destekler şekilde, ebeveynler ölü doğum konusunda deneyimi veya bilgisi olmayan sağlık çalışanları tarafından bakıldıklarında yanlış anlaşıldıklarını hissetmişlerdir ve bu da

ebeveynlerin izolasyon duygularını artırmıştır (Campbell-Jackson ve ark., 2014 ). Hemşireler deneyimsizliğin ve klinik beceri eksikliğinin, perinatal kayıp yaşayan ailelere uygun bakımı sağlamalarını engellediğini doğruladı (Sheehy ve Baird, 2022 ). Hemşireler, bunun kayba klinik olarak maruz kalmamanın ve lisans eğitimlerinde perinatal kayıpla ilgili sınırlı eğitim almanın bir sonucu olduğunu öne sürdü (Sheehy ve Baird, 2022). Hemşire olarak yas tutan bireylere yaklaşım aşağıdaki gibi olmalıdır.

- Kadının duygularını ifade etmesi sağlanmalıdır.
- Kayıp sonrası yaşamına devam etmesi için teşvik edilmelidir.
- Yas süreci bireyin gelecekteki yaşamını olumsuz yönde etkilememesi için gerekli planlamalar yapılarak ve destek alınması sağlanmalıdır (Bildik, 2013).
- Kadınlara samimiyet ve incelik duygusuyla davranır.
- Kadınların ihtiyaçlarını karşılamada yetkin ve yetenekli olurken, kadınlara saygınlık ve saygılı davranır.
- Objektiflik ve iletişim becerileri, kadınların yas sürecini anlamalarına yardımcı olur.
- Her kadının kendi kendine saygısını korumaya ve olumlu bir zihinsel tutum geliştirmeye ve geleceğe yönelik gerçekçi bir iyimserlik duygusu geliştirmeye teşvik eder.
- Başarılı bir hamilelikte durumun nasıl farklı olabileceğine dair kaçınılmaz ikinci tahminleri ortadan kaldırmaya çalışır. Kadınlar durumun gerçekliğini kabul ettikten sonra, olay anlamlı bir yaşam deneyimi haline gelir. Bir kadının hayatındaki önemli bir olaydan sonra, düşük yapma gibi uygulamalarla hemşire hastalarının refahını geliştirmeye çalışmalıdır.
- Hemşirenin tavrı özgüvenli ve bilgili ve en çok ihtiyaç duyulduğunda kadınlar için fiziksel olarak mevcut. Sağlıklı bir iyileşme sağlamak ve kadınların iyileşmek için çaba göstermesi için

motivasyon sağlamak için kadınlarla aktif olarak ilgilenmektedir (Adolfsson, 2010).

## SONUÇ

Perinatal dönemde yas ve kayıplar, aileler için derin duygusal travmalara yol açabilir ve bu süreçte hemşirelerin sağladığı bakım büyük önem taşır. Hemşireler, kayıp yaşayan ailelerin fiziksel ve duygusal ihtiyaçlarını anlamalı, onlara empati ve şefkatle yaklaşarak destek olmalıdır. Bu bağlamda, hemşireler aktif bir dinleme, duygusal destek sağlama ve gerektiğinde diğer uzmanlara yönlendirme görevlerini yerine getirmelidir. Ayrıca, kültürel farklılıkları dikkate alarak bireyselleştirilmiş bakım sunmak, ailelerin yas sürecini daha sağlıklı bir şekilde atlattıklarına yardımcı olabilir. Hemşirelerin bu süreçte oynadığı rol, ailelerin yaşam kalitesini artırmak ve yas sürecini daha kabul edilebilir bir hale getirmek açısından kritik öneme sahiptir.

## REFERANSLAR

- Charrois, E. M., Bright, K. S., Wajid, A., Mughal, M. K., Hayden, K. A., & Kingston, D. (2020). Effectiveness of psychotherapeutic interventions on psychological distress in women who have experienced perinatal loss: A systematic review protocol. *\*Systematic Reviews\**, 9, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01359-4>
- Hutcherson, A., Macdonald, S., & Johnson, G. (2011). Bleeding in pregnancy. In *\*Mayes Midwifery\**. London: Bailliere Tindall.
- Smith, L. K., Dickens, J., Bender Atik, R., Bevan, C., Fisher, J., & Hinton, L. (2020). Parents' experiences of care following the loss of a baby at the margins between miscarriage, stillbirth, and neonatal death: A UK qualitative study. *\*BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology\**, 127(7), 868-874. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16113>
- Donegan, G., Noonan, M., & Bradshaw, C. (2023). Parents' experiences of pregnancy following perinatal loss: An integrative review. *\*Midwifery\**, 121, 103673. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2023.103673>
- Fernández-Férez, A., Ventura-Miranda, M. I., Camacho-Ávila, M., Fernández-Caballero, A., Granero-Molina, J., Fernández-Medina, I. M., & Requena-Mullor, M. D. M. (2021). Nursing interventions to facilitate the grieving process after perinatal death: A systematic review. *\*International Journal of*

Environmental Research and Public Health\*, 18(11), 5587.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph18115587>

- Camacho-Ávila, M., Fernández-Sola, C., Jiménez-López, F. R., Granero-Molina, J., Fernández-Medina, I. M., Martínez-Artero, L., & Hernández-Padilla, J. M. (2019). Experience of parents who have suffered a perinatal death in two Spanish hospitals: A qualitative study. *\*BMC Pregnancy and Childbirth\**, 19, 512. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2666-z>
- Zeitlin, J., Alexander, S., Barros, H., Blondel, B., Delnord, M., Durox, M., Gissler, M., Macfarlane, A., Mohangoo, A., & Szamotulska, K. (2018). European perinatal health report: Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. *\*World Health Organization\**. Retrieved from <https://europeristat.com>
- Kaplan, H. I., & Sadock, B. J. (2007). *\*Comprehensive textbook of psychiatry\** (8th ed.). Philadelphia: Williams and Wilkins.
- Malkinson, R. (2009). *\*Bilişsel yas terapisi\** (S. N. Akbaş, Trans.). Ankara: HYB Basım Yayın.
- Volkan, D. V., & Zintl, E. (2012). *\*Kayıptan sonra yaşam\** (I. Vahip & M. Kocadere, Trans.). İzmir: Org Ltd. Şti.
- Zhang, B., El-Jawahri, A., & Prigerson, H. G. (2006). Update on bereavement research: Evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of complicated bereavement. *\*Journal of Palliative Medicine\**, 9(5), 1188-1203. <https://doi.org/10.1089/jpm.2006.9.1188>
- Bonanno, G. A., & Kaltman, S. (2001). The varieties of grief experience. *\*Clinical Psychology Review\**, 21(5), 705-734. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(00\)00062-3](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(00)00062-3)
- Madazlı, R. (2005). Gebelik ve stres. In *\*Medikal açıdan stres ve çareleri sempozyum dizisi\** (No: 47, pp. 61-62).
- Kaydırak, M., & Aslan, E. (2019). Efficacy of nursing support in the pre-and postmedical termination of pregnancy phases: A randomized study. *\*Omega (Westport)\**, 24, 30222819877791. <https://doi.org/10.1177/0030222819877791>
- Steen, S. E. (2015). Perinatal death: Bereavement interventions used by US and Spanish nurses and midwives. *\*International Journal of Palliative Nursing\**, 21(2), 79-86. <https://doi.org/10.12968/ijpn.2015.21.2.79>
- Chan, M. F., Lou, F. L., Zang, Y. L., Chung, Y. F., Wu, L. H., Cao, F. L., & Li, P. (2007). Attitudes of midwives towards perinatal bereavement in Hong

Kong. \*Midwifery\*, 23(3), 309-321.  
<https://doi.org/10.1016/j.midw.2006.05.005>

- Simmons, H. A., & Goldberg, L. S. (2011). 'High-risk' pregnancy after perinatal loss: Understanding the label. \*Midwifery\*, 27(4), 452-457.  
<https://doi.org/10.1016/j.midw.2010.03.009>
- Campbell-Jackson, L., Bezance, J., & Horsch, A. (2014). "A renewed sense of purpose": Mothers' and fathers' experience of having a child following a recent stillbirth. \*BMC Pregnancy and Childbirth\*, 14, 1-12.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-423>
- Sheehy, A., & Baird, K. (2022). A qualitative study of early career Australian midwives' encounters with perinatal grief, loss, and trauma. \*Women and Birth\*, 35(6), e539-e548. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2022.02.005>
- Akechi, T., & Furukawa, A. T. (2013). Cognitive behavior therapy for psychological distress in patients with recurrent miscarriage. \*Psychology Research and Behavior Management\*, 6, 37-43. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S15431>
- Karaca, P., & Yeşiltepe Oskay, Ü. (2017). Düşük yapan kadınların bakımında Swanson bakım kuramı. \*Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi\*, 14(3), 228-232.
- Geller, P. A., Psaros, C., & Kornfield, S. L. (2010). Satisfaction with pregnancy loss aftercare: Are women getting what they want? \*Archives of Women's Mental Health\*, 13(2), 111-124. <https://doi.org/10.1007/s00737-010-0147-5>
- Nynas, J., Narang, P., & Lippmann, S. (2015). Depression and anxiety following early pregnancy loss: Recommendations for primary care providers. \*Primary Care Companion for CNS Disorders\*, 17(1), 1-10.  
<https://doi.org/10.4088/PCC.14r01721>
- Adolfsson, A. (2010). Women's well-being improves after missed miscarriage with more active support and application of Swanson's Caring Theory. \*Psychology Research and Behavior Management\*, 4, 1-9.  
<https://doi.org/10.2147/PRBM.S15431>
- Beutel, M., Deckardt, R., Rad, M., & Weiner, H. (1995). Grief and depression after miscarriage: Their separation, antecedents and course. \*Psychosomatic Medicine\*, 57(6), 517-526.
- Nynas, J., Narang, P., Murali, K. K., & Lippmann, S. (2015). Depression and anxiety following early pregnancy loss: Recommendations for primary care providers. \*Primary Care Companion for CNS Disorders\*, 17(1), 10.  
<https://doi.org/10.4088/PCC.14r01721>

Bhat, A., & Byatt, N. (2016). Infertility and perinatal loss: When the bough breaks. *\*Current Psychiatry Reports\**, 18(3), 31. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0669-6>

28Palas, P., Kaya, Y., & Aksu, S. (2020). Kadın doğum kliniklerinde çalışan sağlık profesyonellerinin perinatal kayıp ve yas ile ilgili görüşleri. *\*Yaşam Becerileri Psikoloji Dergisi\**, 4(7), 69-79. <https://doi.org/10.31461/ybpd.701862>

Küçükkaya, P. G. (2009). Kayıp ve yas süreci. *\*Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi\**, 6(1), 8-13.

Yörük, S., Türkmen, H., Yalnız, H., & Nebioğlu, M. (2016). Gebelikte yas, kayıp ve ebelik. *\*Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi\**, 6(3), 207-212.

Bildik, T. (2013). Ölüm, kayıp, yas ve patolojik yas. *\*Ege Tıp Dergisi\**, 52(4), 223-229.



# **Hayvanlarda Aquaporin'ler (Aqp'ler) ve Etkileri**

**Hülya KARA<sup>1</sup>**  
**Derviş ÖZDEMİR<sup>2</sup>**

1- Doç. Dr.: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi A.D. [h.goktas@atauni.edu.tr](mailto:h.goktas@atauni.edu.tr), ORCID No: 0000-0002-7678-6471

2- Prof. Dr.: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi A.D. [dozdemir@atauni.edu.tr](mailto:dozdemir@atauni.edu.tr), ORCID No: 0000-0002-6038-0485

## ÖZET

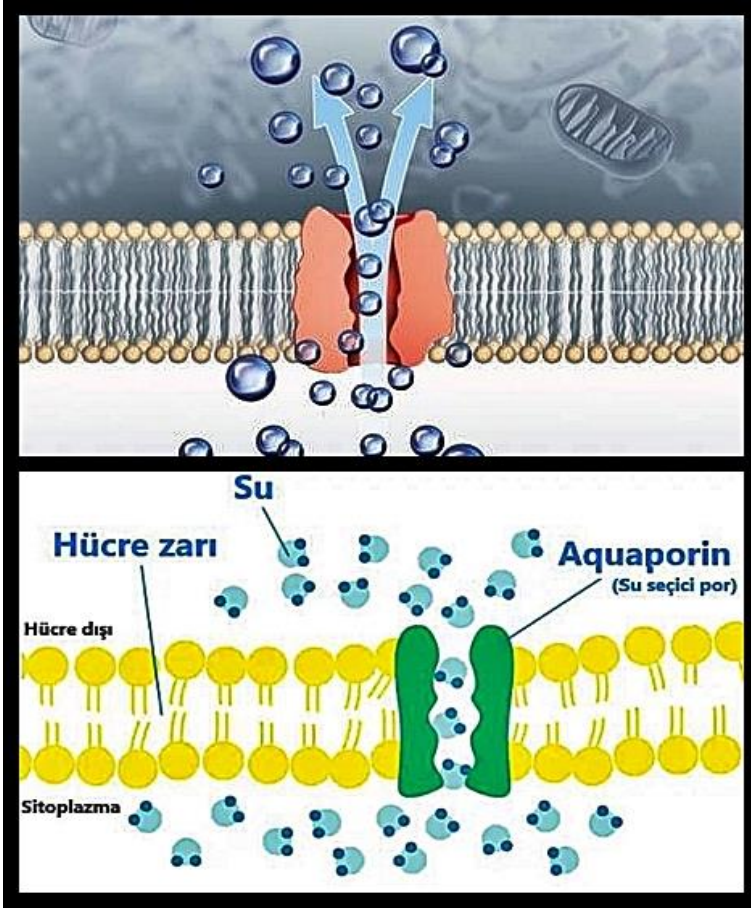
Aquaporinler (AQP'ler), tüm yaşam formlarının hücre zarlarında bulunan transmembran proteinlerdir. Bu proteinler, hücre zarının elektrokimyasal potansiyelini korumak açısından kritik bir rol oynarken, suyun verimli bir şekilde geçişine olanak tanır ve protonları dışarıda tutarlar. Tüm hayvan türlerinde mevcut olan aquaporinler, türler arasında dağılım ve varlık açısından çeşitli farklılıklar göstermektedir. Aquaporinler, geçirgenlik özellikleri ve farklılıkları göz önünde bulundurularak üç ana grupta incelenir. İlk grupta yer alan aquaporinler özellikle suya karşı seçicilik göreviyle plazmadan su geçişi kontrolünü sağlarlar. İkinci grupta yer alan aquaporin'ler suyun yanı sıra gliserol gibi küçük moleküllerin geçişini sağlayarak hem su hem de gliserol taşınmasında rol oynar. Üçüncü gruptaki aquaporinler, su dışında diğer moleküllerin, örneğin üre veya amonyak gibi, taşınmasını sağlayan aquaporinleri içerir. Aquaporinler, bitkilerde, hayvanlarda, maya, bakteriler ve çeşitli mikroorganizmalarda önemli işlevler üstlenir. Örneğin, böbreklerde suyun geri emilimini, ter bezlerinde sıvı dengesini ve bitkilerde su alımını düzenler. Aquaporinlerin bu çeşitli görevleri, hayvan ve bitki sağlığı için hayati öneme sahiptir ve böbreklerde, salgı bezlerinde, gözlerde, beyinde, kas ve iskelet sisteminde birçok fizyolojik süreçte kritik rol oynar. Hayvanlarda aquaporinler, suyun hücreler arasında ve içindeki sıvıların hareketini düzenleyen önemli proteinlerdir. Bu proteinler, çeşitli dokularda ve organlarda farklı işlevler üstlenir. Örneğin erkek genital sisteminin belirli bölgelerinde de aquaporinler aktif olarak görev alırlar.

*Anahtar Kelimeler: Aquaporin, AQP, protein, hayvan, bitki, hücre.*

---

## GİRİŞ

Son 20 yılda yapılan keşiflerle tanımlanan Aquaporinler (AQP'ler), suyun hücreler arasında hızlı bir şekilde geçişini sağlayan özel protein kanallarıdır. Bu proteinler, hücre zarlarında bulunur ve suyun yanı sıra bazı küçük moleküllerin de geçişine izin verir (Ishikawa vd., 2006:495-512; Benga, 2012:514-517; Ishibashi, 2009:251-262).



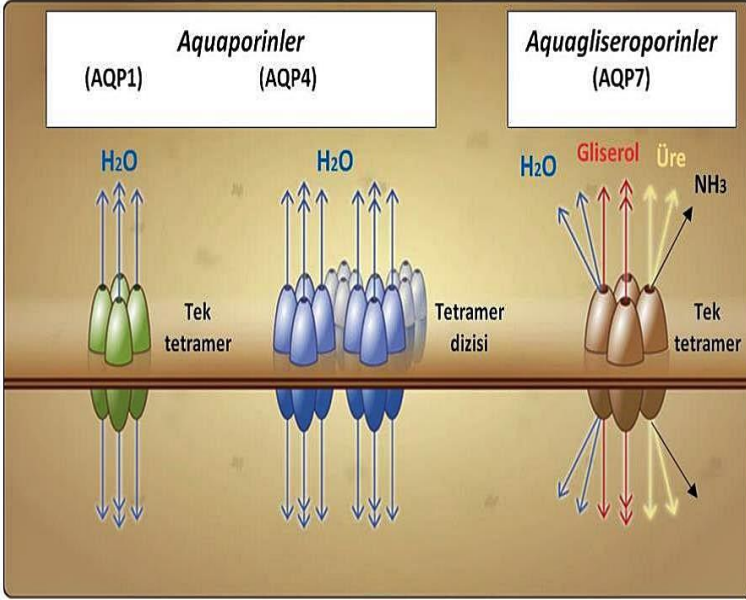
Şekil.1 Aquaporinler hücre zarında bulunurlar (Taiz vd., 2014:24-25)

Aquaporinler, geçirgenlik özellikleri ve farklılıkları göz önünde bulundurularak üç ana grupta incelenir. Bu üç grup, kendi içinde farklı tip aquaporinleri barındırmaktadır (Ishikawa vd., 2006:495-512; Benga, 2012:514-517; Ishibashi, 2009:251-262):

- **1. Aqua (AQP) Grupları:** örneğin AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6
- **2. Gliceroporinin (GLP) Grupları:** örneğin AQP3, AQP7, AQP9 ve AQP10
- **3. Diğer Molekülleri Taşıyan Aquaporinler:** örneğin AQP8, AQP11 ve AQP12

İlk grupta yer alan aquaporinler özellikle suya karşı seçicilik göreviyle plazmadan su geçişi kontrolünü sağlarlar. Örneğin; AQ2 ‘nin idrar-

konstrasyon işleminde aktif rol oynadığı bilinmektedir (Sasaki, 2012:535-546; Sasaki ve Noda, 2007:348-352; Verkman ve Mitra, 2000). İkinci grupta yer alan aquaporin'ler suyun yanı sıra gliserol gibi küçük moleküllerin geçişini sağlayarak hem su hem de gliserol taşınmasında rol oynar (Ishikawa vd., 2006:495-512; Benga, 2012:514-517; Ishibashi, 2009:251-262). Örneğin; AQP3 ve AQP7'nin adipoz dokuda (yağ dokuda) glikoz akışını kolaylaştırdığı, AQP9'un gliserolün hepatositlere taşınımını azaltabildiği bilinmektedir (Rodriguez ve ark., 2011). Üçüncü gruptaki aquaporinler, su dışında diğer moleküllerin, örneğin üre veya amonyak gibi, taşınmasını sağlayan aquaporinleri içerir. AQP8, bu bağlamda amonyak taşınmasında önemli bir rol oynar ve üre siklusundeki amonyak taşınımında etkin bir şekilde görev alır. (Soria vd., 2010:217-221; Soria vd., 2013), AQP11'in gliserolün yanı sıra düşük miktarda da olsa su geçirgenliğini artırdığı bilinir (Ishibashi, 2009:251-262).



Şekil 2 AQP1, AQP4 ve aquagliseroporinlerin şematik gösterimi (Rutkovskiy ve Valen, 2013:1-19)

Şu ana kadar merkezi sinir sisteminde (CNS) AQP1, AQP3, AQP4, AQP5, AQP6, AQP7, AQP8, AQP9 ve AQP11 dahil olmak üzere toplam dokuz farklı aquaporin tanımlanmıştır (Trillo-Contreras vd., 2022; Venero vd., 2001:321-336). Özellikle AQP4 ve AQP1, beyin omurilik sıvısının

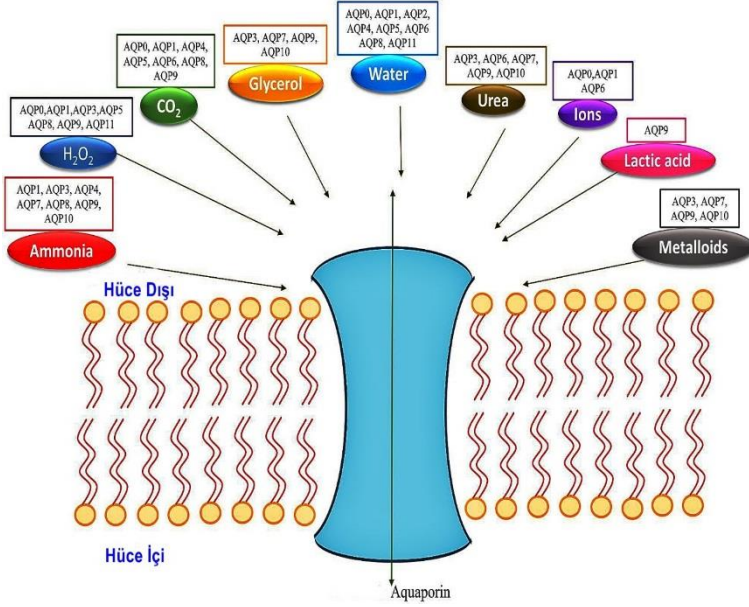
üretimi ve drenajı ile beyin bölmelerinden su akışının kolaylaştırılması açısından önemli bir işleve sahiptir. Bu aquaporinlerin, pek çok beyin bozukluğunun patofizyolojisindeki potansiyel rolleri giderek artmaktadır. AQP4 ve AQP1, ödem, konjenital hidrosefali, idiyopatik normal basınçlı hidrosefali, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, optik nöromiyelit, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. İlginç bir şekilde, AQP4'ün yakın zamanda astrositler ve astrosit gelişim aşaması için bir protein belirteci olarak rol oynadığı keşfedilmiştir. AQP4'ün varlığı, beyinde astrositlerin ortaya çıkmasıyla ilişkilidir ve bu astrositlerin doğum sonrası anjiyogeneze, kan-beyin bariyerinin oluşumuna ve hatta miyelinizasyona katkıda bulunduğu görülmektedir (Echevarría vd., 2024).

Aquaporinler, bitkilerde, hayvanlarda, maya, bakteriler ve çeşitli mikroorganizmalarda önemli işlevler üstlenir. Örneğin, böbreklerde suyun geri emilimini, ter bezlerinde sıvı dengesini ve bitkilerde su alımını düzenler (Verkman ve Mitra 2000; Berg vd., 2009:544). Ayrıca, çeşitli fizyolojik süreçlerde de rol oynar ve hücrelerin su dengesi için kritik öneme sahiptir. Aquaporinlerin görevleri, suyun ve bazı küçük moleküllerin hücreler arasında geçişini sağlamakla sınırlı değildir (Sanal, 2009:33-45).

Aquaporinlerin başlıca görevleri şöyle sıralanabilir (Agarwal ve Gupta, 2008:95-100; Agre vd., 1993:265; Aykoç ve Yıldırım, 2022:50-55):

- **Su Taşınması:** Aquaporinler, suyun hücre zarından hızlı ve etkili bir şekilde geçmesini sağlar, bu da hücrelerin su dengesini korumasına yardımcı olur.
- **İdrar Konsantrasyonu:** Böbreklerde, özellikle AQP2, suyun geri emilimini artırarak idrarın konsantrasyonunu düzenler. Bu, vücudun su tasarrufu yapmasını sağlar.
- **Sıvı Dengelemesi:** Salgı bezlerinde (örneğin, ter ve tükürük bezlerinde), aquaporinler sıvı üretimini ve dengesini kontrol eder.
- **Hücre Hidrasyonu:** Kas ve diğer hücrelerde, aquaporinler, hücrelerin yeterli miktarda su almasını sağlayarak işlevlerini düzgün bir şekilde yerine getirmesine yardımcı olur.
- **Beyin Sıvı Dengesinin Sağlanması:** Beyindeki aquaporinler, beyin omurilik sıvısının hareketini düzenleyerek beyin ödemi önler.
- **Bitkilerde Su Alımı:** Hayvanlarda olduğu gibi bazı aquaporinler, bitkilerde suyun köklerden yapraklara taşınmasında kritik bir rol oynar.

- **Diğer Moleküllerin Taşınması:** Bazı aquaporinler, su dışında gliserol gibi küçük moleküllerin de geçişine izin verir, bu da metabolizmayı etkileyebilir.



Şekil .2 Hücre Transportunda Aquaporinler (Sachdeva vd., 2023:1-23)

Aquaporinlerin bu çeşitli görevleri, hayvan ve bitki sağlığı için hayati öneme sahiptir ve birçok fizyolojik süreçte kritik rol oynar. Hayvanlarda aquaporinler, suyun hücreler arasında ve içindeki sıvıların hareketini düzenleyen önemli proteinlerdir. Bu proteinler, çeşitli dokularda ve organlarda farklı işlevler üstlenir. Aquaporinlerin varlığı ve işlevi, hayvanların su dengesini korumada ve çeşitli fizyolojik süreçlerde kritik öneme sahiptir. Hayvanlardaki bazı aquaporinlerin rolleri (Soylu ve Kavukçu, 2000; Takata vd., 2004:1-83)

**Böbreklerde:** Aquaporinler, suyun böbrek tübüllerinde geri emilimini sağlar. Özellikle AQP2, suyun reabsorbsiyonunu artırarak idrarın konsantrasyonunu düzenler.

**Salgı Bezlerinde:** Tükürük, ter ve süt bezlerinde aquaporinler, sıvı dengesini ve salgı miktarını kontrol eder.

**Gözlerde:** Göz merceğinde ve korneada, aquaporinler suyun hareketini düzenleyerek göz sağlığını destekler

**Beyinde:** Beyin dokusundaki aquaporinler, sıvı dengesini koruyarak beyin ödemi önler.

**Kas ve İskelet Sisteminde:** Kas hücrelerinde su dengesini sağlamada önemli rol oynar, egzersiz sırasında hücrelerin hidrasyonunu destekler.

Aquaporinler (AQP'ler), spermatogenezin erken aşamalarında tübül sıvısının üretimi ile spermatozoaların konsantrasyonu ve depolanmasında kritik bir rol oynamaktadır. Erkek üreme sisteminin belirli bölgelerinde sıvı geri emilimi, steroid hormonlar tarafından düzenlenir ve bu süreçte farklı aquaporinlerin etkinliği gözlemlenebilir (Carrageta vd., 2020:679). Aquaporinlerin (AQP) varlığı ve yerleşimi, farklı bölgeler, hücre türleri ve membran alanlarına göre değişiklik göstermektedir. Bu proteinler, önemli bir emilim ve salınım işlevi üstlenirken, kan damarları ve epitel dokusunda farklı aquaporin türleri bulunur. AQP'ler, erkek genital sisteminde sperm olgunlaşması gibi birçok kritik süreçte önemli roller oynar (Huang vd., 2006:785-795). AQP'lerin ekspresyonunda, işlevinde veya düzenlenmesindeki değişiklikler, anormal sperm hareketliliği, epididim anormallikleri, kısırlık (özellikle kistik fibrozis durumlarında) ve varikosel gibi memeli erkek üreme sistemi sorunlarıyla ilişkilendirilmektedir (Huang vd., 2006:785-795).

## SONUÇ

Sonuç olarak, aquaporinler (AQP'ler), suyun ve belirli küçük moleküllerin hücre zarları boyunca hızlı bir şekilde taşınmasını sağlayan hayati öneme sahip transmembran proteinlerdir. Bu proteinler, hücresel homeostazın korunmasında kritik bir rol oynamaktadır. Aquaporinlerin üç ana gruba—AQP grupları, gliseroporins ve diğer molekülleri taşıyan aquaporinler—sınıflandırılması, çeşitli biyolojik sistemlerdeki farklı işlevselliklerini vurgular. Özellikle merkezi sinir sisteminde, AQP1 ve AQP4 gibi spesifik aquaporinler, beyin omurilik sıvısı düzenlemesi ve nörolojik bozuklukların patolojisi gibi kritik süreçlerde önemli roller üstlenmektedir. Ayrıca, aquaporinler böbrekler, bezler ve üreme sistemi gibi organlarda sıvı dengesinin sağlanmasında da entegre bir rol oynamaktadır; burada suyun geri emilimi ve salınım süreçlerine katkıda bulunurlar. Aquaporinlerin önemi, basit su taşınmasından daha fazlasını kapsamakta; dokularda hidrasyonu sağlamak, metabolik işlevleri desteklemek ve hem bitkilerin hem de hayvanların genel fizyolojik bütünlüğünü sağlamak için gereklidir. Gelecek araştırmalar, özellikle patofizyolojik bağlamlarda aquaporinlerin karmaşık

rollerini keşfetmeye devam etmeli ve çeşitli hastalıklar için potansiyel terapötik hedefleri ortaya çıkarmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Agarwal, S. K., & Gupta, A. (2008). Aquaporins: The renal water channels. *Indian Journal of Nephrology*, 18(3), 95-100. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.43687>
2. Agre, P., Sasaki, S., & Chrispeels, M. J. (1993). Aquaporins: A family of water channel proteins. *American Journal of Physiology*, 265(3), F461. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1993.265.3.F461>
3. Ayko, M., & Yıldırım, E. K. (2022). Intestinal aquaporins. *Animal Health Production and Hygiene*, 11(2), 50-55.
4. Benga, G. (2012). On the definition, nomenclature and classification of water channel proteins (aquaporins and relatives). *Molecular Aspects of Medicine*, 33, 514–517. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.05.006>
5. Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, L. (2009). The cell: A molecular approach (p. 544). ASM Press.
6. Carrageta, D. F., Bernardino, R. L., Soveral, G., Calamita, G., Alves, M. G., & Oliveira, P. F. (2020). Aquaporins and male (in)fertility: Expression and role throughout the male reproductive tract. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 679, 108222. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108222>
7. Echevarría, M., & García-Miranda, P. (2024). Special issue “Aquaporins in brain disease”. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3513. <https://doi.org/10.3390/ijms25063513>
8. Huang, H. F., He, R. H., Sun, C. C., Zhang, Y., Meng, Q. X., & Ma, Y. Y. (2006). Function of aquaporins in female and male reproductive systems. *Human Reproduction Update*, 12(6), 785-795. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml029>
9. Ishibashi, K. (2009). New members of mammalian aquaporins: AQP10-AQP12. In E. Beitz (Ed.), *Handbook of Experimental Pharmacology: Aquaporins* (Vol. 190, pp. 251-262). Springer-Verlag.
10. Ishikawa, Y., Cho, G., Yuan, Z., Skowronski, M. T., Pan, Y., & Ishida, H. (2006). Water channels and zymogen granules in salivary glands. *Journal of Pharmacological Sciences*, 100(5), 495-512. <https://doi.org/10.1254/jphs.FP0050951>
11. Rodriguez, A., Catalan, V., Gomez-Ambrosi, J., & Fruhbeck, G. (2011). Aquaglyceroporins serve as metabolic gateways in adiposity and insulin resistance control. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5), 1548–1556. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1971>
12. Rutkovskiy, A., Valen, G., & Vaage, J. (2013). Cardiac aquaporins. *Basic Research in Cardiology*, 108(6), 1-19. <https://doi.org/10.1007/s00395-013-0357-7>
13. Sachdeva, R., Priyadarshini, P., & Gupta, S. (2023). Aquaporins display a diversity in their substrates. *The Journal of Membrane Biology*, 256(1), 1-23. <https://doi.org/10.1007/s00232-023-00378-8>

14. Sanal, F. (2008). Akuaforinler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 1(1), 33-45.
15. Sasaki, S. (2012). Aquaporin 2: From its discovery to molecular structure and medical implications. *Molecular Aspects of Medicine*, 33, 535–546. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.05.009>
16. Sasaki, S., & Noda, Y. (2007). Aquaporin-2 protein dynamics within the cell. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 16, 348–352. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3281d0264c>
17. Soria, L. R., Fanelli, E., Altamura, N., Svelto, M., Marinelli, R. A., & Calamita, G. (2010). Aquaporin-8-facilitated mitochondrial ammonia transport. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393, 217–221. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.01.048>
18. Soria, L. R., Marrone, J., Calamita, G., & Marinelli, R. A. (2013). Ammonia detoxification via ureagenesis in rat hepatocytes involves mitochondrial aquaporin-8 channels. *Hepatology*, 57, 2061–2071. <https://doi.org/10.1002/hep.26207>
19. Soylu, A., & Kavukçu, S. (2000). Böbrek su kanalları. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 9(1), 1-6.
20. Taiz, L., Zeiger, E., Möller, I. M., & Murphy, A. (2014). *Plant physiology and development* (6th ed., pp. 24-25). Sinauer Associates.
21. Takata, K., Matsuzaki, T., & Tajika, Y. (2004). Aquaporins: Water channel proteins of the cell membrane. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*, 39(1), 1-83. <https://doi.org/10.1016/j.proghi.2004.05.001>
22. Trillo-Contreras, J. L., Ramírez-Lorca, R., Villadiego, J., & Echevarría, M. (2022). Cellular distribution of brain aquaporins and their contribution to cerebrospinal fluid homeostasis and hydrocephalus. *Biomolecules*, 12, 530. <https://doi.org/10.3390/biom12040530>
23. Venero, J. L., Vizuite, M. L., Machado, A., & Cano, J. (2001). Aquaporins in the central nervous system. *Progress in Neurobiology*, 63(3), 321-336. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00045-5)
24. Verkman, A. S., & Mitra, A. K. (2000). Structure and function of aquaporin water channels. *American Journal of Physiology*, 278(1), F13-F28.



# **Bakterilerin Neden Olduğu Deri Enfeksiyonları**

**Abdulkaki AKSAKAL<sup>1</sup>**

1- Prof. Dr.; Adıyaman Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Eczacılık Temel Bilimler Bölümü Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı [abakiaksakal@gmail.com](mailto:abakiaksakal@gmail.com) ORCID No: 0000-0002-1622-5111

## ÖZET

Deri, insan bedenindeki en büyük organ sistemidir ve çoğu zaman rahat üç katmanlı bir yapı olarak tasvir edilse de aslen çeşitli işlevleri yerine getiren kompleks bir organdır. Derinin bakteriyel kolonizasyonu doğumdan kısa bir süre sonra başlar ve mikroorganizmalar çoğu zaman "yerleşik" ya da "geçici" flora olarak adlandırılır. Deri, bakteriyel enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattı olarak hizmet eden bağışıklık sisteminin ayrılmaz bir parçasıdır. Bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonları dünya genelinde en sık görülen enfeksiyonlar arasındadır. Birçoğu kronik yaralardan diğerleri küçük yüzeysel lezyonlardan (impetigo yada ayak mikozu), akut travma ya da cerrahi yaralardan kaynaklanır. Bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonların klinik özellikleri, yüzeysel piyodermadan yüksek ölüm oranı ile hayatı tehdit eden miyonekroza kadar geniş bir spektrum gösterir. Derinin bakteriyel enfeksiyonları, dermatoloji pratiğinde görülen bozuklukların önemli bir bölümünü oluşturur. Bu bozuklukların çoğu, birincil enfeksiyonlardır. Enfeksiyon, bakterilerin kutanöz bulaşma bölgesinde meydana gelir. Derinin gram pozitif ve gram negatif bakterilere bağlı yaygın birincil bakteriyel enfeksiyonları içinde impetigo, ektima, selülit, erizipel, folikülit, fronkül, karbonkül, çukurlu keratoliz ve pseudomonas parmak enfeksiyonu yer alır. Daha az miktarda görülen enfeksiyonlar içinde Nekrotizan fasiit, Blastomikoz benzeri piyoderma, Trikomikoz axillaris, Ektima gangrenozum, *Pasteurella multocida* ve *Vibrio vulnificus*'a bağlı enfeksiyonlar yerini almaktadır.

*Anahtar Kelimeler: Bakteri, Deri, Ektima gangrenozum, Erizipel, Fronkül, Impetigo, Selülit*

---

## GİRİŞ

Deri (cilt), vücudun en büyük organıdır ve yaklaşık olarak 1.7 m<sup>2</sup> alanı kaplamaktadır. Aynı zamanda deri toplam vücut ağırlığının yaklaşık %15'i kadarını oluşturur. Deri bizi dış çevreye karşı koruyan yapıdır. Bunun dışında deri, bir fiziksel bariyer olarak zararlı maddelerin ve mikroorganizmaların vücuda girmesini engeller. Vücut dokularını yaralanmalara karşı korur. Aynı zamanda kas, kemik, sinir ve kan damarlarını da korur. Ayrıca kan gibi sıvıların kaybını da kontrol eder (1).

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları cilt katmanlarının ve altta bulunan yumuşak dokuların mikrobiyal invazyonun değişken etiyolojisini, klinik görünüm ve şiddetini içeren hastalıklardır. Impetigo, haşlanmış deri sendromu, erizipel, selülit, folikülit, fronküller, karbonküller ve fasiit bu enfeksiyonların örnekleridir (2).

Genellikle, bakterilerde, normal olan sağlıklı deriyi geçebilecek bir mekanizma mevcut değildir. Ancak bakteriler mukozal membrandan ve diğer

doku bariyerlerinden geçerek sağlıklı olan deriye ulaşarak deride enfeksiyonlara neden olurlar (3).

Deride meydana gelen bu enfeksiyonlar, çoğunlukla epitel dokudaki zedelenmeler ve çizikler sebebiyle oluşur. Hastalık durumlarında deride ve mukozada döküntüler meydana gelmektedir. Deride oluşan döküntülere "ekzantem", mukozada meydana gelen döküntülere ise "enentem" adı verilmektedir. Deri ve mukozalarda görülen kırmızı döküntüler ve lezyonlar her zaman deri enfeksiyonun belirtileri değildir (4).

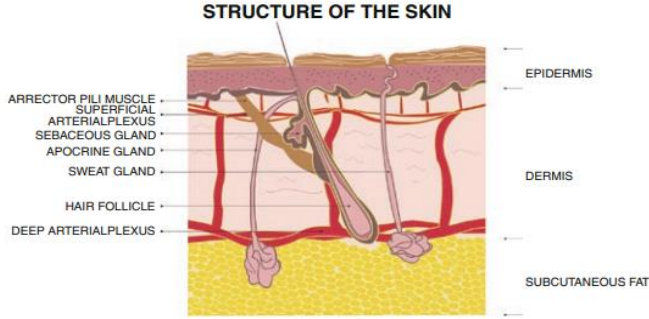
Aslında Akut Bakteriyel Deri ve Deri Yapısı Enfeksiyonları (ABDDYE), hem toplumda hemde sağlık kurumlarında yaygın olarak karşılaşılan enfeksiyonlardır (5, 6). Karbünkül, fronkül, erizipel ve diğer ABDDYE, neden olan mikroorganizmalar gram pozitif bakterilerdir. En sık neden olan gram pozitif bakteriler ise *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) olduğu gösterilmiştir. Son 20 yıl içinde toplumla ilişkili metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) pürülan cilt enfeksiyonlarına en sık neden olan mikroorganizma olduğu bulunmuştur. ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) ABDDYE tanımı, tümü için minimum 75 cm<sup>2</sup>'lik bir lezyonluk yüzey alanı gerektiren selülit/erizipeller veya büyük deri apseleri ile yara enfeksiyonlarını kapsamaktadır. ABDDYE, acil servisler de dahil olmak üzere çeşitli sağlık kurumlarında tedavi gören hastaların yaygın bir sebebidir. Çoğu hasta etkin bir şekilde ayakta tedavi edilmektedir. Hastaları ABSSSI için hastaneye kabul etmeye karar verme süreci karmaşıktır (5).

## DERİ VE YAPISI

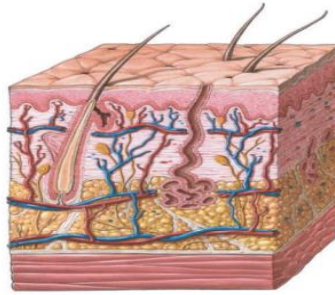
Derinin önemli işlevleri arasında yalıtım, su kalkanı görevi gören, sıcaklık regülasyonu sağlanması, dokunma, ısı ve soğuk hissi yaratmak ve cilt güneş ışığına maruz kaldığı zaman D vitamini sentezini de sağlamaktadır. İnsan deri mikrobiyotasının klinik bir işlevi, çeşitli habitatları işgal etmesidir. Fırsatçı veya patojenik mikroorganizmaların derinin kolonizasyonunu bloke eder. Deri, üç ana bölgesiyle ilişkili farklı mikrobiyotaya sahip olan bakteri, maya ve küf için çeşitli habitatlar sağlar. Bu habitatlar genelde nemli olan koltuk altı bölgesini, perine ve parmak aralarını, yağlı kafa derisini, boyun ve gövdeyi ya da kuru ön kol ve bacak kısımlarını kapsamaktadır. Toplam yüzey alanının %18'ini bacaklar, %9'unu kollar, %9'unu kafa ve kalan %37'sini de gövde sağlamaktadır. Perineal bölge ve koltuk altı gibi zengin bir mikrobiyotaya sahip özelleşmiş alanlar, alanın %2'sinden daha azını oluşturmaktadırlar (7).

### **Derinin Yapısı**

Buna karşın ciddi hasar görmüş deri, skar dokusu oluşturarak iyileşmeye çalışacaktır. Cildin uzantılarının kalınlığı pigmentasyon ve cilt eklerinin dağılımı vücudun farklı bölgelerine göre değişir (8). Deri, birçok bileşenden oluşan (Şekil 1 ve 2) çok karmaşık bir yapıya sahiptir (9).



**Şekil 1:** Derinin Genel Yapısı (11)



**Şekil 2:** Derinin Kesitsel Olarak Şematik Görünümü (9)

Deri kalınlığı 0.05-3 mm arasında değişiklik gösterebilen, epidermis ve dermis katmanlarından ibarettir. Epidermis birçok epitel hücre katlarından oluşmuş bir dış tabakadır. Epiderminin en dış yüzeyi stratum corneum, keratin adı verilen, su geçirmeyen, protein içeren ölü hücrelerden meydana gelmiştir. Epiderminin sağlam yapısı mikroorganizmalara karşı etkili bir fiziksel engeldir. Daha alttaki derinin kalın kısmı olan dermis, esas olarak bağ dokudan oluşmuştur. Kıl dipleri ter ve yağ bezleri dermis tabakasında yer alır ve mikroorganizmaların deriye ve daha alt dokulara girmesine yol açar. Ter her ne kadar tuz ve lizozim enzimi taşıyor olsa da, deriye nem sağlayıp ve bazı mikroorganizmaların üremesine olanak sağlamaktadır. Mukoz membran; mide-barsak, solunum, boşaltım ve genital sistem gibi vücut boşluklarında koruyucu bir dış bariyerdir. Epitel hücresi katmanlarından oluşmuştur. Bu hücreler bazal membran olarak adlandırılan hücre dışı tabakaya tutunmuştur. Hücrelerin çoğunun mukus salgılamasından dolayı bu tabakaya mukoz membran veya mukoza denir. Normal deri, enfeksiyon etkenlerine karşı dirençlidir. Deri enfeksiyonları, epitel dokudaki zedelenmeler ve çizikler nedeniyle oluşur. Hastalık durumunda deride oluşan döküntülere "ekzantem", mukozada aftan döküntülere ise "enentem" adı verilir. Deri ve mukozalarda görülen kırmızı döküntüler ve lezyonlar her zaman deri enfeksiyonu belirtileri değildir. Birçok sistemik hastalıkta deri lezyonları görülebilir. Küçük, içi sıvı

dolu lezyonlara vezikül", 1 cm'den geniş veziküllere "bül" kabarık kırmızı lezyonlara papül", içi irinle dolu papüllere de "püstül" denir. Lezyonlardaki farklılıklar hastalık bulgularının tanımında yardımcı olur. Yüz bölgesinde meydana gelen enfeksiyonlarda enfeksiyonun kafa içine yayılma riski vardır. Özellikle yüz ve el enfeksiyonlarında çabuk ve etkili tedavi uygulanmalıdır (4).

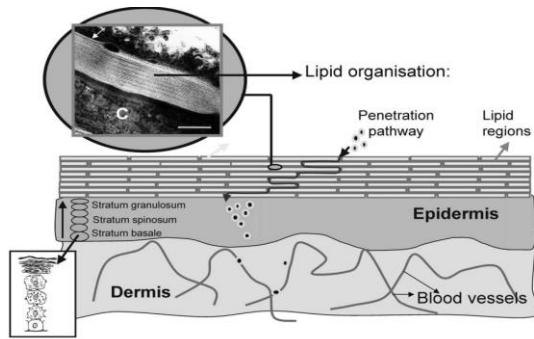
Genellikle bakterilerde normal olan sağlıklı deriyi geçebilecek herhangi bir mekanizma mevcut değildir. Ancak bakteriler mukozal membran ve diğer doku bariyerlerinden geçerek sağlıklı olan deriyi ulaşabilirler. Bakteriler bunu iki şekilde yaparlar; ya bariyerleri bozarak yaparlar ya da bariyer hücrelerine yapışarak yapmaktadırlar (3).

Deride en yaygın görülen bakteriyel ajanlar ise *S. aureus*, *S. pyogenes* ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)'dır (10). Deri de epidermis, dermis ve onun altındaki deri altı tabakadan oluşmaktadır (Şekil 1, 2) (11).

### **Epidermis**

Epidermis veya dış tabaka, çoğunlukla canlı olmayan hücrelerden meydana gelmektedir. Burada bulunan keratin katmanı suyu geçirmez hale getirip ve çevreye karşı korumadan sorumludur (1). Epidermis birçok hücreden oluşur, yaklaşık %95'i keratinositler olup ve diğer öne çıkan hücreler melanositlerdir. Bunlar langerhans hücreleri ve merkels hücreleridir. Epiderminin herhangi bir kan damarı da yoktur (11).

Epiderminin nispi kuruluşunun nedeni de, patojenik olan bakteri ve mantarların çoğu, özellikle de gram-negatif basiller gibi büyüme için yüksek nem gereksinimlerine sahip olanlara karşı gelişen dirençten ötürüdür. Cildin normalde 4 ile 5 arasında olan asidik pH'ı, birçok mikroorganizmanın çoğalmasını da önleyebilmektedir (12). Epiderminin genel görünümünü Şekil 3'de gösterilmektedir (13).



Şekil 3: Epiderminin Görünümü (13)

### **Dermis**

Bu tabaka, derinin sert olan lifli tabakasıdır. Kollajen lifleri, elastik lifler, öğütülmüş maddeler, fibroblastlar, dermal dendrositlerden (dendritik hücreler) oluşur. Dermis, papiller adı verilen bir üst kısımdan meydana

gelmektedir. Dermisin alt kısmına da retiküler dermis adı verilmektedir. İkisi arasında keskin bir sınır yoktur. Papiller dermisteki lifler incedir ve epidermal ile iç içe geçerler (11). Dermis veya orta tabaka canlı hücrelerden oluşur. Ayrıca içinden geçen kan damarları ve sinirleri bulunmaktadır. Esas olarak da yapı ve destekten sorumlu tutulmaktadır (1).

### ***Deri Altı Yağ Tabakası***

Bu tabaka yağ hücrelerini barındıran bir tabakadır. Deri altı yağ tabakası kıl, ter bezleri ve duyuya ait kısımları barındırmaktadır. Aynı zamanda arterler, venler ve lenf kanalları da bu tabakada yer edinir. Bu tabaka derinin yalıtımını ve mekanik olarak daha güçlü hale gelmesini sağlar. Ayrıca derinin pH değeri 5.2-5.6 arasındadır. Bu asidik olan pH değeri cildi dış etkenlere ve hastalık yapıcı olan mikroorganizmalara karşı deriyi korumaktadır (14).

Deri altı yağ tabakası, izolasyondan ve şoktan öncelikle sorumludur. Ayrıca ter bezleri, yağ bezleri, saç ve saç kökleri gibi yapıları da içinde barındırır. Yağ bezleri sebum adı verilen yağlı bir madde salgılar ve avuç içleri, ayak tabanları gibi vücudun tüm yüzeylerinde bulunur. Sebum saç ve deriyi korumaktadır. Deride kuruluğu, kırılabilirliği ve çatlamalarını engeller. Ayrıca deride mikroorganizmaların büyümesini önler (1).

## **BAKTERİLERİN NEDEN OLDUĞU DERİ ENFEKSİYONLARI**

Deri, vücudumuzun bağlantı kurduğu organdır. Deri fiziksel ve immünolojik bir bariyer görevi üstlenmektedir. Deri florası, bağırsak florası gibi hastalığa neden olan diğer mikroplara karşı korur ve cilt fonksiyonlarını iyileştirir. Ciltte bulunan mikroorganizmaların sayısı  $10^{12}$  olduğu tahmin edilmektedir. Deri yoluyla bulaşan hastalıklar ile mikrobiyota arasındaki bağlantıyı inceleyen çalışmalar da son yıllarda artan sıklıktadır (15).

Deri hastalıkları en yaygın insan hastalıklarından birini oluşturmaktadır. Tüm kültürleri etkiler ve tüm yaş gruplarında ortaya çıkmaktadır. Özellikle risk altında olan gruplarda daha yüksek oranlarla bireylerin %30-70'ini etkilemektedir. Dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen, bireyler ve toplumlar için yüksek maliyetler oluşturan, küresel hastalık yükünün önde gelen nedenlerinden birini temsil eden ve önemli bir halk sağlığı problemi teşkil eden deri hastalıklarıdır. En yaygın cilt hastalığı teşhisleri iyi huylu tümörlerdir. Bunun haricinde egzema, viral siğiller, yağ bezi hastalığı ve mantar enfeksiyonları da eklenebilir. Deri hastalıklarının çoğu kroniktir ve hayat kalitesini etkilemektedir. Yaşlanma, dış etkilere, kalıtsal bazı etkenler, travma ve literatürde tanımlanan 3.000'den fazla faktör değişik cilt hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olabilir (16).

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları cilt katmanlarının ve alttaki yumuşak dokuların mikrobiyal invazyonu, değişken görünümü ve şiddetini kapsayan hastalıklardır (2).

Deride meydana gelen enfeksiyonlar genellikle bakteriyel kaynaklı enfeksiyonlar (İmpetigo, Follikülit, Fronkül, Ektima vb.), viral kaynaklı enfeksiyonlar (*Herpes simpleks*, *Varicella zoster*-Suçiçeği), *Molluscum contagiosum*, viral siğiller vb.), mikotik kaynaklı enfeksiyonlar (*Tinea capitis*, *Kandidiazis* vb.) ve paraziter kaynaklı enfeksiyonlar (*Scabies*, *Pediculosis capitis* vb.) olarak sınıflandırılabilir (17).

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları deri katmanlarının ve altta yer alan yumuşak dokuların mikrobiyal invazyonun değişken klinik, etiyolojisi ve şiddetini içeren hastalıklarıdır. İmpetigo, haşlanmış deri sendromu, erizipel, selülit, folikülit, fronküller, karbonküller ve fasiit bu enfeksiyonların örnekleridir (2).

Bakteriyel kaynaklı deri ve yumuşak doku enfeksiyonları dünya çapında en sık görülen enfeksiyonlar arasında yerini almaktadır. Birçok durumda, giriş portalları, prevalansı artan hasta yaşı ile beraber artan kronik yaralardır. Diğerleri ise küçük yüzeysel olan lezyonlardan (İmpetigo veya *Tinea pedis*) ve akut travmatik yaralanmalardan veya cerrahi yaralardan kaynaklanır (18). Bakteriyel deri enfeksiyonlarının vücuttaki bölgesel yerleşimine göre dağılımı Tablo 1’de sunulmuştur (19).

Bu tür enfeksiyonlara çeşitli bakteriler sebebiyet verebilir, en yaygın türleri Stafilokoklar ve Streptokoklardır. Bakteriler cildin en üst katmanlarını, folikülleri veya cildin daha derin katmanlarını enfekte edebilirler. Doğru bir şekilde tedavi edilmezse, bu enfeksiyonlar vücuda yayılabilir. Bakteriyel kaynaklı olan bu enfeksiyonlar antibiyotiklerle daha iyi tedavi edilmektedir (8).

Tablo 1: Bakteriyel Kayaklı Cilt Enfeksiyonlarının Vücuttaki Bölgesel Yerleşimine Göre Yayılımı (19)

	Extremite	Gövde	Yüz	Saçlı deri	Gluteal bölge	Toplam
<b>Folikülit</b>	2	6	1	2	0	11(29)
<b>Selülit</b>	8	1	0	0	0	9(23.7)
<b>Apse</b>	3	2	1	0	1	7(18.4)
<b>Fronkül</b>	1	2	0	0	1	4(10.5)
<b>Karbonkül</b>	0	3	0	0	0	3(7.9)
<b>İmpetigo</b>	1	1	0	0	0	2(5.3)
<b>Ektima</b>	0	0	1	0	0	1(2.6)
<b>Diyabetik ülser</b>	1	0	0	0	0	1(2.6)
<b>Toplam (%)</b>	16(42.1)	15(39.5)	3(7.9)	2(5.3)	2(5.3)	38(100)

Yumuşak doku enfeksiyonları erizipeller, sınırlı veya şiddetli selülit, apseler ile akut olarak hayatı tehdit edebilen nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarını içerir. İlgili yumuşak doku enfeksiyonunun doğru tanımlanması ve tanısı oldukça önemlidir. Aile hekimleri sıklıkla bakteriyel deri enfeksiyonlarını ofiste ve hastanede tedavi ederler. Yaygın cilt enfeksiyonları arasında selülit, erizipel, impetigo, folikülit, fronkül ve

karbonkül bulunur. Selülit, sınırları tam olarak belli olamayan ve genellikle *Streptococcus* veya *Staphylococcus* suşlarının sebep olduğu dermis ve deri altı dokusunun bir enfeksiyonudur (20).

Erizipel, keskin sınırları olan ve neredeyse sadece Streptokokların neden olduğu yüzeysel bir selülit tipidir. İmpetigo'ya ayrıca Streptokoklar veya Stafilokoklar neden olur ve stratum corneum'un kaldırılmasına yol açarak yaygın olarak görülen büllöz etkiye neden olabilir. Folikülit, saç köklerinin iltihaplanması olarak tanımlanabilir. Enfeksiyon doğası gereği mekanik değil bakteriyel olduğunda, buna en yaygın olarak Stafilokoklar sebep olur. Folikülün enfeksiyonu daha derinse ve daha fazla folikül içeriyorsa fronkül ve karbonkül aşamalarına geçer ve genellikle insizyon ve drenaj gerektirir (20). Çocuklarda sık görülen bakteriyel deri enfeksiyonları Tablo 2'de görülmektedir (21).

Tablo 2: Çocuklarda Çoğunlukla Meydana Gelen Bakteriyel Kaynaklı Deri Enfeksiyonları (21)

Enfeksiyon	En çok neden olan mikroorganizmalar	En çok etkilenen bölgeler
İmpetigo	<i>S. aureus</i> , GABHS	Yüz, kollar ve bacaklar Nemli, intertrijöz bölgeler
Folikülit	<i>S. aureus</i>	Saçlı deri, kalçalar, kollar ve bacaklar
Fronkül	<i>S. aureus</i>	Yüz, boyun, kalçalar, koltukaltı ve kasıklar
Karbonkül	<i>S. aureus</i>	Yüz, boyun, kalçalar, koltukaltı ve kasıklar
Erizipel	GABHS (sık) <i>S.aureus</i>	Yüz, kollar ve bacaklar
Selülit	GABHS, diğer streptokoklar <i>S.aureus</i>	Yüz, bacaklar
Kızıl	GABHS	Gövde, kollar, bacaklar, farinks, (Eritrojenik toksin) tonsiller
Perianal selülit/dermatit	GABHS	Perianal, perine
Staflikoksik haşlanmış deri sendromu	<i>S.aureus</i>	Tüm cilt bölgeleri
Toksik şok sendromu	<i>S.aureus</i>	Tüm cilt bölgeleri

Ayrıca yapılan çalışmalarda bakteriyel enfeksiyonların diyabetik olan hastalarda oldukça sık görüldüğü bulunmuştur. Ancak antibiyotiklerin kullanımı ve kan şekerinin kontrol altına alınmasıyla birlikte bu enfeksiyonlara yakalanma oranlarını düşürmektedir. Buna karşın Grup A, B Streptokokkal ve Stafilokoksik deri enfeksiyonları diyabetik hastalarda daha sık gözlenmektedir (22). Başka bir çalışmada cilt enfeksiyonlarının özellikle güreşçiler olmak üzere temas sporları yapan sporcular için önemli bir sağlık

problemi olduğu ve bu durumun %10 ile 15 oranında antrenman kaybına sebebiyet verdiği gözlemlenmiştir. Deri enfeksiyonları ayrıca sporcuların sağlığını ve performansını olumsuz etkileyen egzersiz azlığına da yol açar (23).

Deride görülen bakteriyel kaynaklı enfeksiyonlar aslında Stafilokok ve Streptokok enfeksiyonları olarak iki grup altında incelenebilir. Stafilokoklar, insan ve hayvanların normal florasında bulunan dayanıklı aerobik kökenli bakterilerdir. Isıya ve kurumaya karşı güçlüdürler ve kontaminasyondan aylar sonra çevreden geri kazanabilirler. Stafilokoklar, karakteristik üzüm benzeri kümelerde büyüyen gram-pozitif koklardır ve en yaygın etkeni genellikle *S. aureus* 'tur (24).

Stafilokoklar, tüm nazokomiyal hastalık yapıcı bakterilerin en önde gelenlerindendir. *S. aureus* açıkça birincil hastalık yapıcı bakteri olmasına rağmen, koagülaz negatif Stafilokoklar da hastalığa neden olabilir (25).

Yukarıda belirtildiği gibi Stafilokoklara bağlı cilt enfeksiyonlarında en önemli suç *S. aureus*'dur. Sağlıklı olan bireylerin cilt ve mukozasının normal olan florasında Stafilokoklar mevcuttur (4, 24).

Bu mikroorganizmaların kıl folikülleri yoluyla veya deri kesiklerinden girmeleri sonucu, lokal bir lezyondan ciddi apselere kadar değişik bulgular gösteren hastalıklar oluştururlar. Stafilokokal deri hastalıkları benzer klinik tablo ile seyreder (4).

Stafilokoklar ve Streptokoklar, dünya çapında sağlık bakımı ve toplum kökenli bakteriyel enfeksiyonların önde gelen nedenleridir. Her cins içinde, *S. aureus*, *S. pyogenes* ve *S. pneumoniae* gibi virülent türler, çeşitli yüzeysel enfeksiyonlar, istilacı enfeksiyon ve ekzotoksin üretimi sendromlarıyla ilişkilidir. Staphylococcus cinsi içinde şu anda tanınan 77 tür ve alt tür mevcuttur. *S. aureus*, tıbbi açıdan açık ara en önemli etken olmaya devam etmektedir. Stafilokokların laboratuvarında tanımlanması da hala büyük ölçüde mikroskopi ve kültüre dayalı tekniklere dayanmaktadır. Stafilokoklar gram boyama ile pozitif boyanır ve mikroskopta tek tek, çiftler halinde veya üzüm benzeri kümeler halinde görülen küresel, hareketsiz, spor oluşturmeyan bakterilerdir (26).

Streptokoklar, çiftler veya zincirler halinde büyüyen gram pozitif koklardır. Stafilokoklardan gram boyamadaki görünimleri ve negatif olan katalaz testi ile rahatça ayırt edilebilirler (27).

*Streptococcus* cinsi, çeşitli tıbbi öneme sahip 100'den fazla tür içerir. *S. pyogenes* (Grup A Streptococcus olarak da bilinir) insanın en öldürücü profesyonel hastalık yapıcı mikroorganizmalardan biridir (26).

*S. pyogenes*'in sebep olduğu invaziv enfeksiyonlar içerisinde sepsis, bakteriyemik pnömoni, nekrotizan fasiit (NF) ve streptokok toksik şok sendromu (STSS) bulunmaktadır. *S. pyogenes*, ayrıca, en yaygın olarak farenjit, süpüratif komplikasyonlar (orta kulak iltihabı gibi) ve süpüratif olmayan sekeller (akut romatizmal ateş ve akut glomerülonefrit gibi) olarak ortaya çıkan invaziv olmayan hastalığa da neden olabilmektedir (28).

*S. pneumoniae* ve *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) (grup B *Streptococcus* (GBS)) gibi diğerleri, insan mukozal yüzeylerinin ortak kommensalleridir, ancak aynı zamanda invaziv hastalığın önemli sebepleridir (26).

İnvaziv hastalığın klinik olarak nedenlerine bakıldığında siroz, şeker hastalığı, inme, meme kanseri, dekübit ülseri ve nörojenik mesane olduğu söylemek mümkündür (29).

Virülans streptokoklar ve enterokok olarak sınıflandırılan çeşitli türler de genellikle ağız veya bağırsağın zararsız ortaklarıdır, ancak aynı zamanda önemli fırsatçı hastalık yapıcı mikroorganizmalardır. *Enterococcus faecium*, özellikle glikopeptit direnci (Örn. vankomisine dirençli enterokok) elde etme yeteneği açısından dikkate değerdir. Diğerleri muhtemelen öncelikle hayvanlarla ilişkili organizmalardır ve ara ara zoonotik insan hastalığının nedenlerini oluşturur (26).

*S. pneumoniae* (pnömokok), çocukların %20-40'ının ve yetişkinlerin %10-20'sinin nazofarenksinde bulunan yaygın bir bakteriyel patojendir. Kolonizasyon ve enfeksiyon oranları mevsimseldir ve kış aylarında artar (27).

Ana virülans faktörü olarak polisakkarit bir kapsüle sahiptir, solunum epiteline yapışmayı sağlar ve fagositozdan kaçınmasını sebep olmaktadır. Diğer virülans faktörleri arasında pnömolizin ve pnömokok yüzeyinde bulunur. Bunlar adezyona, invazyona ve immün kaçmaya neden olurlar (26).

Avrupa ülkelerinde yapılan bir araştırmada *S. pneumoniae*'nin penisiline duyarsızlık ile  $\beta$ -laktam ve makrolid kullanımı arasında bağlantı kurulmaya çalışılmıştır. Bunun sonucunda Penisiline duyarlı olmayan *S. pneumoniae* (PNSP) ve makrolide dirençli *S. pneumoniae* (MRSP), solunum yolu enfeksiyonlarında birinci basamak ilaçlar olarak yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direnç belirteçleri olduğu bulunmuştur (30).

*S. pyogenes*, akut farenjite ve çeşitli kutanöz ve sistemik enfeksiyonlara sebep olabilen insanda hastalık yapabilen önemli bir bakteridir (27).

En yaygın insanda hastalık yapıcı bir mikroorganizma olmakla beraber her yerde bulunabilen bu organizma, çok değişik hastalıklardan sorumludur. Ancak birçoğu, durumun yaygınlığından ve akut romatizmal ateşe sebep olabilme potansiyeli nedeniyle akut farenjit ile olan bağlantısı rapor edilmiştir (31).

İnvaziv A grubu Streptokok enfeksiyonları yakın temas yoluyla bulaşabilmektedir. Bireyden bireye çoğunlukla hava yoluyla veya cilt yoluyla bulaşır. Bölgenin lokalize edilemediği ve genellikle cilde zarar vermeden küçük bazı travmalarla bulaştığı bildirilmiştir (32).

### **Folikülit**

Folikülit, folliküler açıklığın, yüzeysel stafilokokal enfeksiyonudur. Belirti vermeyen, genelde eritemli papüller ve püstüller şeklinde kendini göstermektedir. Follikülit veya fronkülde sistemik belirtiler bulunmaz (17). Folikülit genel olarak saçlı olan kafa derisinde ortaya çıkan ve yeni doğan çağında meydana gelen lezyonlarla karakterize olan bir hastalıktır. Erkeklerde

daha çok görülmekle beraber daha çok saç, kulak bölgesi ve genital bölgelere yerleşir (33, 34).

Folikülit, saç folikülünün dış kesiminde enflamatuvar bir reaksiyonu olup da foliküler açıklığı veya peri foliküler saç köklerini içerebilmektedir (35). Kıl foliküllerinin yüzeysel enfeksiyonudur. Bu lezyonlar kırmızı papüller veya püstül şeklinde meydana gelmektedir. Sorumlu hastalık yapıcı mikroorganizma genellikle *S. aureus*'tur (4, 36, 20, 21). *S. aureus*'un neden olduğu folikülit, foliküler tabanlı püstüllerle karakterizedir (37). Bazen maya mantarları, *Pseudomonas* suşları da neden olabilir (4).

Genellikle tropikal iklim, terleme, sivilcenin varlığı, steroid gibi hormonların kullanımı, bağışıklık sistemi yetmezlik, HIV enfeksiyonu ve tıraş ile ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir (38).

Stafilokoklar bazen folikülün daha derin kısmını istila ederek cilt yüzeyinde püstüllü veya püstülsüz şişkinlik ve eriteme de neden olur. Bu lezyonlar ağrılıdır ve yara izi bırakabilir. Tüm folikülitin ya da saç folikülitin daha derin kısmının (isthmus ve altı) iltihaplanmasına derin folikülit denir. Tedavide genellikle oral yoldan antibiyotikler kullanılır ve birinci kuşak sefalosporinler, penisilinaz dirençli penisilinler, makrolidler ve florokinolonlar bulunur (20).

Bakteriyel kaynaklı folikülit, yüzeysel veya derin olabilmektedir. Yüzeysel folikülit (Bockhart impetigo), genellikle foliküler delikler içinde yer alan bir eritem halkası ile çevrili küçük püstüllerden meydana gelmektedir. Püstüller kümeler şeklinde gelişir ve kabuklar oluşturur. Bakteriyel folikülit genellikle çocuklarda ya da yetişkinlerde cilt yüzeyindeki bakteri sayısını artırmaya yardımcı olan predispozan bir faktörle (Tablo 3) ortaya çıkar (35).

**Etken:** En sık *S. aureus* ve beta hemolitik Streptokoklar etken olmakla beraber *P. aeruginosa*, gram negatif bakteriler ve candida etken olabilir (39, 40, 41). Bakteriyel enfeksiyonlar ilk sırada yer alsa da etken; viral, parazitik ve fungal kaynaklıda olabilirler (38).

**Epidemiyoloji:** Folikülit genel olarak saçlı kafa derisinde meydana gelen yeni doğan çağında ortaya çıkıp lezyonlarla beraber kendini gösteren bir hastalıktır (33, 34). Erkeklerde daha fazla görülmekle beraber daha çok saç, sakal, kulak bölgesi, boyun, göğüs ön duvarı, ön kol ve genital kısımları tutmaktadır (21, 33, 34, 42).

Tablo 3: Bakteriyel Folikülitte Sebeplene Olabilen Faktörler (35)

- *Staphylococcus aureus*'un burundan taşınması
- Oklüzyon
- Maserasyon
- Su zehirlenmesi
- Kaşıntılı karmaşık deri hastalıkları (ör. uyuz, egzama)
- Topikal ilaçların (kortikosteroidler) kuvvetli uygulanması Tüylerin çıkış yönünün tersine tıraş olmak (bacakta folikülit) Yağlara ve bazı kimyasallara maruz kalma
- Pin kurdu saldırısı (kalça folikülit)
- Isıtılmış olan suyla karşı karşıya kalmak (sıcak küvet, ısıtmalı yüzme havuzu)
- Pis sular

**Tanı:** Folikülit, öncelikle klinik olarak tanısı konulur. Ayrıca tanıda lezyonlardan yola çıkılarak kültürü ve gram boyaması da yapılabilir (39). Ayrıca püstül sıvısından yapılan gram boyama ile de tanı konulabilir (42). Buna ilaveten vücutta kızamık olan bölgeler ve saç köklerinin etrafındaki karakteristik püstüller ve papüllerin varlığında tanı koymaya yardımcı olabilmektedir (43).

**Tedavi:** Tedavide genellikle oral antibiyotikler kullanılır ve birinci kuşak sefalosporinler, penisilinaz dirençli penisilinler, makrolitler ve florokinolonlar bulunur (20).

Ayrıca tedavide yüzeysel antibiyotikli ya da antifungal pomatlarda kullanılabilir. Lezyonlar temizlenerek, serum fizyolojikle pansuman yapılabilir (39, 44, 45, 46). Eğer olguları tekrarlanıyorsa 10 gün süresince sefalosporin ve tetrasiklin ile tedavi sürdürülebilir (39).

Ayrıca, mupirosin, fusidik asit, benzil peroksi gibi kremlerde önerilmektedir. Eğer sonuç alınamazsa 1 hafta boyunca ağız yoluyla yapılan tedaviye geçilir. Sakal bölgesinde ise 4 hafta boyunca tıraş yasaklanır (38).

**Korunma:** Folikülit önlemek için, atletik ekipman oyuncular arasında paylaşılmalı ve gelişim riski taşıyan sporcular arasında rutin olarak cilt kontrolleri yapılmalıdır. Lezyonları olan oyuncuların, tüm lezyonlar azalınca kadar bir spora katılmaya ve geri dönmelerine izin verilmemelidir. Giysiler günlük olarak temizlenmeli ve tüm oyuncular ve antrenörler antrenmandan önce ve sonra ellerini yıkamalı veya susuz sabun kullanılmalıdır. Pratikte kullanılan uzun kollu gömlekler ciltten cilde teması önlemeye yardımcı olabilir. Sıkı oturan kıyafetlerden kaçınılmalı ve hastalara çok yönlü tıraştan kaçınmaları önerilmelidir. Bunun yerine, hastalar saçları büyüme yönünde tıraş etmelidir. Sıcak küvetler ve kaplıcalar, bakteri üremesini önlemek için uygun şekilde klorlanmalıdır (43).

#### **Fronkül ve Karbonkül (kan çıbanı)**

Fronkül, folikülitin ilerlemiş haline denilmektedir. Halk arasında “kan çıbanı” olarak da bilinir. Yerleştiği bölgeler yüz, boyun ve koltuk altıdır. Fakat

fronkül genelde kıl foliküllerinin olduğu tüm bölgelerde görülebilmektedir ( ekil 4). Karbonkül (aslan pençesi) ise derinin kalınlaşması sonucunda yağ dokusuna yayılmış olan fronkül kümeleridir. Yerleşim yeri olarakta sırt, boyun ve bacaklarda ortaya çıkar (38, 39, 40, 45, 46, 47). Sa  folikülünün daha derin enfeksiyonları da fronk llere veya karbonk llere neden olabilmektedir (37).

Fronkül  oğunlukla *S. aureus*'a bağlı deri altı apseleridir. Bu tip lezyonlarda kırmızı, ağrılı nodüller oluşmuş olup çevrelerinde selülit bulunabilir. Fronkül lokal kompreslerle tedavi edilebilir (4). Karbonkül ise, tek bir büyük kütleye yol açan fronkül kümelerinden oluşan bakteriyel bir enfeksiyondur. şeker hastalarında sık görülür ve sıklıkla ense ve sırtta meydana gelmektedir. Karbonk l n tedavisi cerrahidir ve bazen lokal ve sistemik komplikasyonlara neden olabilirler (48).

Tedavisi sağlanamayan apseler yüksek ateşe neden olur. Hastada yüksek ateş ve yorgunluk gibi sistemik belirtilerle beraber lezyonda selülit görülebiliyorsa veya yüzde lezyonlar bulunuyorsa, hastaya antistafilokokal antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (4).



**Şekil 4:** Fronk l n genel yapısı (40)

**Etken:** Hem fronk lde hemde karbonk lde etken çoğunlukla *S. aureus*'tur (21, 40, 44-46, 49).

**Epidemiyoloji:** Fronkül  o uklarda nadir görülmesine karşın genellikle ergenlik çağındaki gençlerde daha çok görülmektedir (40). Fronk l n yerleşim bölgesi genellikle boyun, koltuk altı, yüz ve kal adır. Karbonkül ise daha çok sırt, boyun ve bacaklarda ortaya çıkabilmektedir (45, 47).

**Tanı:** Genel olarak bu tür enfeksiyonların tanısı klinik olarak konur (50). Ayrıca kıl folik litinde enflamasyonla karakterize ödemin olması fronk l n tanısını koymaya yeterlidir (36). Karbonk lde ise rüptüre epidermoid kist ve hidradenitis suppurativa ile ayrımı gerekebilir (40).

**Tedavi:** Herhangi bir cilt enfeksiyonu varlığında yapılacak ilk şey drenaj ve bir kesidir. Antibiyotik tedavisi, kültürler ve antibiyotik testi, tedaviye direnç durumunda veya enfeksiyonun sistemik belirtilerinin varlığında apse veya karbonkül gibi apselerden başlatılmalıdır (38). Tedavide Penisililerden nafsilin, ampisilin-sulbaktam ya da birinci kuşakta yer alan sefalosporinlerden sefazolin ile tedavi edilebilir (45). Büyük  ıbanlar ve karbonküller için cerrahi drenaj, ılık ve nemli bandajlar ve sistemik antibiyotik tedavisi kullanılmalıdır. Tercih edilen antibiyotikler, 10-14 gün süresince antistafilokokal aktiviteye sahip sefalekssin, makrolitler, kotrimaksazol, klindamisinidir (46,47). Tekrarlayan enfeksiyon durumlarında MRSA'un burun taşıyıcılığının

araştırılması ve taşıyıcılık söz konusu ise mupirosin ile 5 günlük burun içi topikal tedavi uygulanmalıdır (44, 45, 47).

**Korunma:** Genel olarak kalabalık aileler arasındaki yakın temas veya hapisane gibi toplu yaşam bölgelerinde salgınlara yol açabilirler. Salgından korunmak için antibakteriyel sabunlarla banyo yapılması, elbise, havlu ve pijamalarda tam temizlik yapılması, temizlik malzemelerinin ortak kullanılmaması gerekmektedir (44, 46). Bunun haricinde dar olan elbiseler, terlemek, kötü hijyen şartları da fronkül gelişmesine neden olabilmekte olup bunlara karşıda önlem alınmalıdır (42).

### **Toksik Şok Sendromu**

Toksik şok sendromu (TSS), Streptokokal ve Stafilokokal enfeksiyonların sebep olduğu inflamatuvar hücrelere bağlı olarak ortaya çıkan kapiller sızma ve doku hasarı sonucu oluşan şok ve genel organ yetmezliği ile beraber gelişen bir sendromdur (51). TSS, aslında *S. aureus*'un neden olduğu çok sistemli bir hastalıktır. Klinik olarak, yaygın maküler eritemi, özellikle avuç içi ve ayak tabanlarında soyulma izler (3, 37, 52). En sık adet döneminde tampon kullanan 20 ile 40 yaş arası kadınlarda görülür. İntravajinal ortam anaerobik olmasına rağmen hava cepleri içeren tamponlar hastalık yapıcı mikroorganizmaların üremesini ve birleşerek koloniler kurmasını kolaylaştırır. Bu sendroma, toksik şok sendromu toksini (TSST-I) ve ilgili toksinler üreten *S. aureus* suşları neden olur (4, 53). Sendrom, yüksek ateş, bulantı, ishal, boğaz ağrısı, titremeler, yaygın döküntüler ve tansiyon düşüklüğü ile seyreder (4, 31, 51-56).

TSST-I, sistemik dolaşıma geçtiğinde, hastalarda şok ve organ yetmezliğine bağlı klinik semptomlar gelişir. TSS'nin %80'i vajinal tampon kullanan kadınlarda meydana geldiği için düşük doğum, ameliyat yeri enfeksiyonu ve osteomyelit sonrasında da aynı durum ortaya çıkabilmektedir (4).

Ayrıca toksik şok sendromuna bağlı gerçekleşen ölümlerin büyük çoğunluğu tansiyonun düşüşüne bağlı olarak vücut sıvısının azlığına sonucu şok ve organlara yeterli oksijen ve kanın gidememesi sonucu genel organ yetmezliğidir (3).

**Etken:** TSS, *S. aureus* veya *S. pyogenes*'in neden olduğu çok sistemli bir hastalıktır (4, 37, 53). Ayrıca koagülaz negatif Stafilokoklar ve piyojen Streptokoklar da neden olmaktadır (53). Buna ilaveten *S. pyogenes* de etken olabilir. *S. pyogenes*, aerobik gram-pozitif koktur, salgıladığı ekzotoksin ile immunstümlan etki ile beraber büyük miktarda inflamatuvar sitokin salınımına sebep olur (51).

**Epidemiyoloji:** Yaklaşık 40 yıl önce yayınlanan erken vaka raporlarına ve epidemiyolojik çalışmalara dayanarak, tampon kullanan sadece genç ve adet gören kadınların TSS geliştirdiğini düşünmek yanlıştır. TSS nispeten nadirdir, hem erkekleri hem de kadınları etkiler ve yayınlanmış vakalar TSS'nin bebeklerde ve yaşlılarda da ortaya çıkabileceğini göstermektedir (55). Genelde yaygın görülen, ancak kaşıntılı olmayan, kızıl hastalığını andıran ve

sıklıkla da gövde ile ekstremiteleri tutan bir sendromdur (21). Toksik şok sendromu insidansı göz önüne alındığında, genel olarak 100.000 kişide 1-5 kişide görülmektedir. Fakat özellikle beyaz ırkta ve genç bayan bireylerde yaygın bir şekilde görülür. Belirli hastalıklara sahip kişilerde eskiden %5 ile %6 olan ölüm oranı şimdi ise %3,3 civarına düşmüştür (53). Başka bir veriye göre Stafilokokal TSS'nin (SaTSS) yıllık insidansı yaklaşık 0,5/T 100.000 ve Streptokokkal TSS (SeTSS) için yaklaşık 0:4/100.000'dir, ancak yerel sonuçlar değişebilir. Mortalite oranları menstrüel SaTSS için %5'in, adet dışı SaTSS için %5-22'nin ve SeTSS için %30-70'in altındadır (57). Bunun haricinde SeTSS tahmini olarak 3.5/100000'de görülür. Her yaşta görülebildiği gibi vakaların büyükçe bir kısmında herhangi bir bağışıklılık sistemini baskılayıcı bir durum mevcut değildir (51).

*Tanı:* Tanı için serolojik testlerin pozitif olmaması gerekir. Kan kültürü, boğaz kültürü, beyin omurilik kültürü yapılmış ise bu testlerinde pozitif çıkmaması gerekmektedir. Buna karşın viral kültürlerde alınarak sonucun negatif olması istenir.

Genel olarak gövdede başlayan ve ekstremitelere (avuç içi ve ayak tabanı dahil) yayılan eritroderma, konjunktival hiperemi ve çilek dili vardır. Deskuamasyon, hastalık başlangıcından 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. teşhis için tek bir kriter yeterli değildir ve yüksek şüphe indeksi sürdürülmelidir. Laboratuvar bulguları da spesifik değildir ve genellikle kritik olan hastalığın derecesini ortaya koyar. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (HKÖM) yakın zamanda SaTSS için teşhis kriterlerini güncelledi (Tablo 4), ancak bu kriterlerin katı bir şekilde uygulanması muhtemelen sendromun insidansını hafife alındığı anlamına gelmektedir (53, 57).

Tablo 4: Toksik Şok Sendromunun Teşhis Ölçütleri (53, 56)

• 1. Yüksek Ateş(38 derece ve üstü)
• 2. Sistolik Kan Basıncı (90 mmHg ve üstü)
• 3. Yaygın Makülopapüler Eritroderm
• 4. Aşağıdaki organ sistemlerinin en az üçünün tutulumu
• A. Gastrointestinal Sistem: Kusma ve ishal görülmesi
• B. kas sistemi: Kas romatizması ve Kreatinin Fosfokinaz değerlerinde 4 kat veya daha fazla yükseliş olması
• C. Mukoz Membranlar: Vajina, konjonktiva yada farinks dokusunun normalden fazla kanlanması
• D. böbrek Sistem: Serum bun yükselmesi, kreatinin yükselmesi ve idrar yolları enfeksiyonu olmadığı halde idrar yolunda iltihap akıntısının olması
• E. Karaciğer: Serum bilirubin veya transaminazlarda en az normal değerinin iki katı artış olması
• F. Kan: Trombosit sayısının düşüklüğü
• G. Santral Sinir Sistemi: Fokal nörolojik bulgu olmaksızın gelişen yönelim bozukluğu

Toksik şok sendromunun ayırıcı tanısı Tablo 5'te görülmektedir (53).

Tablo 5: Toksik Şok Sendromunun Ayırıcı Teşhisi (53)

• Kan dolaşımında bakterinin varlığı
• Çeşitli uyaranlarla deride ve mukozada görülen hastalıklar
• Toksik Epidermal Nekrozis
• Leptospira adı verilen spiral şekilli bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlar
• Stevens-Johnson Sendromu
• Kawasaki Sendromu
• Kızıl Hastalığı
• Kızamık
• Akut Romatizmal Ateş
• Kayalık dağlar benekli ateşi

*Ayırıcı tanı:* Bazı hastalıklar TSS'nin bazı fiziksel belirtilerini paylaşır. Bu yüzden tedavi ve yönetimi farklı olduğu için ekarte edilmelidir. Grup A Streptokokların neden olduğu SeTSS genellikle fasiit veya miyozit ile ilişkilidir. Ana semptomlarına bakıldığında şiddetli ağrı, ateş ve şok tablosu vardır. Eritematöz döküntünün olma olasılığı daha düşüktür. SeTSS hastaların yaklaşık %60'ında bakterilerin kanda birikmesi söz konusu iken, Stafilokok enfeksiyonu olanlarda bu oran %3'ten daha azdır. SeTSS için predispozan faktörler arasında kesikler, yanıklar, morluklar, suçiçeği enfeksiyonu ve non steroid antiinflamatuvar (NSAID) kullanımı yer alır. Stafilokokal kızıl, ani başlangıçlı genel eritem, ateş ve lökosit yüksekliği ile karakterize olan benzer bir klinik tabloya sahiptir. *S. aureus* faj 2 grubu tarafından üretilen bir ekzotoksin olan eksfoliatin üretiminden kaynaklanır. Deri biyopsisi ve serolojik eksfoliatin varlığı ise TSS'den ayırır (56).

*Tedavi:* Tedavi öncelikle rahatsız edici toksinin üretimini ve emilimini durdurmalı, mümkün olan en kısa sürede tamponları çıkarmalı, akut fazda hidrasyon sağlamalı ve gerekirse tansiyon düşürücü ilaçlarla kan basıncını normal seviyeye döndürmelidir. Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) için, hastalara oksasilin ve nafsilin gibi beta-laktamaz dirençli antistafilokokal ajanlar başlanır (53).

MRSA için, enfeksiyon kaynağına göre klindamisin ve vankomisin veya tek başına linezolid veya vankomisin birlikte kullanılabilir ( 51, 57). Açık bir *S. aureus* enfeksiyonu yokluğunda, 1-2 haftalık inflamasyonu önleyen ilaçlarla tedavi yeterlidir (51).

Herhangi bir kan dolaşımında bakterinin varlığı söz konusu değilse genel olarak tedavi süresi 10-15 günü geçmemelidir. Tabi TSS sürekli tekrarlanma eğiliminde olan bir sendromdur. Bu yüzden mümkün olduğunca ilk önce hasta eğitilip tamponu terk etmesi sağlanmalıdır. Daha sonra da antibiyotik terapisine geçilmelidir. Böylelikle ölüm oranı %15 seviyesinden %3 seviyelerine gerilediğini söylemek mümkündür (53).

*Korunma:* Relapsları önlemek için erken belirtiler ve semptomlar, risk faktörleri ve tamponlardan kaçınma konusunda hasta eğitimi gereklidir.

Çalışmalar, adet döneminde TSS'si olan kadınların %30 kadarının sonraki adetlerde nüksettiğini göstermiştir (56).

Birincil koruma, yüksek emiciliğe sahip tamponların sınırlı kullanımının teşvik edilmesi ve kadınların tamponların ve diğer adet ürünlerinin doğru kullanımı ve TSS'nin erken tanınmasının önemi konusunda eğitilmesiyle sağlanır. TSS semptomları ortaya çıkarsa, tamponlar çıkarılmalı ve derhal tıbbi yardım alınmalıdır (53, 56).

Tekrarlayan TSS'si olan kadınlarda tampon kullanımı kesilmeli ve her adet öncesi ve sırasında anti-TSST-1 titreleri yükselene kadar oral antistafilokokal antibiyotikler verilmelidir (56).

### ***Haşlanmış Deri Sendromu***

Stafilokokkal haşlanmış deri sendromu (SSSS), nadir görülen bir generalize büllöz deri hastalığıdır. Klinik özellikler ilk olarak 1878'de Baron Gottfried Ritter von Rittershain tarafından Çekoslovakya'daki bir yetimhanede 297 çocuğu 10 yıllık bir süre boyunca gözlemlendiğinde tanımlanmıştır. 1956'da Alan Lyell'in toksik epidermal nekroliz (TEN) adı verilen yanık deriye benzeyen bir döküntü bildirdiği zamana kadar dikkat edilmiştir. Kısa bir zaman sonra, *S. aureus* enfeksiyonu ile ilişkili pul pul dökülmenin, özellikle epidermisin granüler bölgesinde meydana geldiği anlaşılmıştır. Bu histolojik özelliklere dayanarak, önceki durum SSSS ve sonraki durumun ise TEN olarak tekrardan isimlendirilmiştir. Bununla birlikte, kafa karışıklığı onlarca yıl devam etti, çünkü her iki hastalık da sıklıkla "Lyell sendromu" olarak anılmıştır. *S. aureus*'tan gelen toksinlerin SSSS'ye dahil olduğu, sağlam büllerden ve faj II *S. aureus* kültür ortamından elde edilen steril sıvıların yenidoğan farelerine enjeksiyonundan sonra 1970 yılında SSSS kanıtlanmıştır (58).

SSSS, eksfoliyatif toksin salan *S. aureus* suşlarının neden olduğu bir cilt enfeksiyonudur. Genellikle bebeklerde ve 5 yaşından küçük çocuklarda boğaz ağrısı veya konjonktivit gibi erken belirti ve semptomlar ile kendini gösterir. Konjonktivit, hem periorbital ödem hem de pürülan akıntı ile şiddetli olabilir ve sıklıkla kültürde *S. aureus*'a neden olmaktadır. 48 saat içinde hastada ateş, halsizlik ve yüzde, boyunda yamalar gelişebilmektedir. Daha sonra eksfoliyatif toksinler, derinin en üst katmanı olan epidermisin ayrılmasına neden olurlar. Böylelikle eksfoliyatif toksinler orijinal enfeksiyondan uzak bir bölgede içleri sıvı dolu çok sayıda büllerin oluşumuna neden olur. Büller patladığında kırmızı, nemli dermis ortaya çıkar buda yanık görünümüne neden olur (Şekil 5). Yara yerleri 5 gün içinde kurur ve 10 gün içinde iyileşir (4, 59, 60, 61, 62).

**Etken:** Bu hastalığa neden olan etken sıklıkla *S. aureus*'tur (4, 59-61).

**Epidemiyoloji:** Yanık deri sendromu özellikle yenidoğan dönemi ve çocukluk dönemini ama özellikle de prematüre bebekleri ve küçük bebekleri etkileyen bir hastalıktır (61, 62). İki yaş altı çocuklar; tüm hastaların %62'sini; 6 yaş altı çocuklar ise bunların %98'ini oluştururlar. Beş yaşın altındaki çocukların çoğu duyarlı grubu temsil eder. Yetişkinlerde hem yüksek böbrek

fonksiyonu seviyeleri hem de kanda bu toksinlere karşı yüksek antikor seviyeleri buna katkıda bulunur. Hastalık insidansını azaltırlar (61).



**Şekil 5:** Stafilokoka Bağlı Yanık Cilt Sendromu (61)

Almanya'da yapılan bir çalışmada, 2 yıllık bir süre boyunca istatistiksel hesaplamalar sonucunda, %95 güven aralığı ile yılda 1 milyon kişi başına 0,09-0,13 vaka arasında düşük bir genel insidans göstermiştir. Yaş dağılımına göre iki gruba ayırarak incelenmiştir. Birinci grup küçük çocuklar ve diğer ikinci grup ise yetişkinleri kapsamaktadır. Çocuklarda ölüm oranı yetişkinlere göre çok daha düşük çıktığı gösterilmiştir. Burada genç yaş ana risk faktörü iken, erişkinlerde immün supresyon ve veremli bulaşıcı hastalık risk faktörleri arasında gösterilmiştir (58).

**Tanı:** Tanı için SSSS'de cilt lezyonları tipik olarak sterildir. Konjonktiva, nazofarenks, perioral ve perianal bölgeler ve yenidoğanlarda göbek bağı gibi olası tüm enfeksiyon bölgelerinden kültürler yapılmalıdır. Kan kültürleri genellikle negatif oldukları için SSSS tanısında genellikle yardımcı olmaz (62).

Yanık deri sendromu teşhisinde ayrıca histolojik incelemeler, mikrobiyolojik incelemeler, immünolojik incelemeler ve hastalığın klinik seyri hakkında bilgi sahibi olunması gerekir ( 61, 63). Tablo 6' de tanıya yönelik ilk adımlar gösterilmektedir (61).

**Tablo 6:** İlk Yapılması Gereken Tetkikler (61).

- Kan kültürleri	- Tam kan sayımı	- Koagülasyon testleri
- Üre ve elektrolitler	- C-reaktif protein	- Karaciğer fonksiyon testleri
- Kalsiyum,	- Yara sürüntüsü	- MRSA taşıyıcılığı tespit etmede
magnezyum, fosfat	alınması	nazal sürüntü alınması

SSSS tanısını koymak için bu hastalıkla karışan diğer hastalıkları ayırt etmek gerekir. Diğer hastalıklar; başta Lyell sendromu olmak üzere steven johnson sendromu, kawasaki hastalığı, kızıl hastalığı, TSS, epidermolizis bullöz, graft versus host hastalığı, impetigo sayılabilir. Haşlanmış deri sendromunun tanı koyucu faktörü nikolsky belirtisinin pozitif olmasıdır. Ancak Lyell sendromunda (toksik epidermal nekroliz) da nikolsky belirtisi pozitifdir. Lyell sendromu ile haşlanmış deri sendromunun ayırıcı tanısı Tablo 7' de belirtilmiştir (61).

Tablo 7: Haşlanmış Deri Sendromu ve Lyell Sendromu Arasında Ayırıcı Tanı Özellikleri (61)

	<b>Haşlanmış deri sendromu</b>	<b>Lyell sendromu</b>
<b>Yaş grubu</b>	Çocukluk dönemi	Yetişkin hastalar
<b>Lokalizasyon</b>	Kıvrım bölgeleri	Akrall bölgeler
<b>Oral mukoza</b>	Tutulum yok	Tutulum var
<b>Nikolsky belirtisi</b>	Pozitif	Pozitif
<b>Histopatoloji</b>	İntraepidermal akantolizis	Epidermisin tüm katlarında nekroz
<b>Lenfopeni</b>	Yok	Var
<b>CD4+</b>	Normal	Azalmış
<b>CD8+</b>	Normal	Normal, artmış
<b>CD4+/CD8+</b>	Normal	Azalmış

*Tedavi:* SSSS' de hafif vakalar başlangıçta genel hastanelerde tedavi edilir. Ancak ağır vakalar derhal yanık bölümüne sevk edilmelidir. Bu hastalığa sahip çocukların acil tedavisi; öncelikle hava yollarının açıklığı ve solunumu sağlanmalı, dolaşımları değerlendirilmelidir. Toksikite nedeniyle cilt hasarı meydana gelebilir ve bu da ciltten telafi edilmesi gereken sıvı kaybına neden olur (61).

SSSS, son derece ağrılı bir durum olduğu için yeterli analjezi göz ardı edilmemelidir. Analjezi seçimi hastanın ihtiyaçlarına göre yapılır ve opiatlar NSAID gibi ilaçlara tercih edilmelidir (63). Çünkü NSAID'ler, böbrek fonksiyonunu daha da azalttıkları için önerilmemektedir (61).

Erozyona uğramış cilt bir yumuşatıcı ile tedavi edilmeli veya cilt bariyeri işlevini sürdürmek ve ayrıca daha fazla cilt travmasını azaltmak için gazlı bezle kaplanmalıdır. Sülfadiazin, ilgili vücut yüzey alanına uygulanırken %5'ten fazla olmamasına dikkat etmek gerekir. Çünkü gümüşün sistemik dolaşıma geçme riski vardır. Konjonktivit varsa gözler düzenli olarak temizlenmeli ve topikal antibiyotik uygulanmalıdır. Ateş ve rahatsızlık hafifledikten sonra yeni kabarcıklar oluşmaz ve mevcut etkilenen alanlar yeniden epitelizasyon belirtileri gösterir ve antibiyotik tedavisine geçilebilir (63).

Antibiyotik tedavisi olarak oral veya parenteral yollarla antibiyotiklerin uygulanmasına sağlanabilir. Topikal yolda antibiyotik uygulaması etkisizdir, çünkü enfeksiyonun odağı genellikle bilinmiyor ve genellikle büllerin olduğu bölgeye uzaktır. Aynı zamanda oral veya topikal yolla uygulanan kortikosteroidler, hastalığın kötüleşmesi ile ilişkilidir ve bu nedenle SSSS tedavisinde kontrendikedir (63).

Basit bir tedavi yaklaşımına bakıldığında; antibiyotikler intravenöz olarak verilir ve antistafilokokal antibiyotikler/beta-laktamlarla tedaviye devam edilir. Stafilokok ve Streptokoklara karşı etkili oral antibiyotikler ve topikal ajanlarla beraber tedaviye olumlu yanıt alınabilmektedir. MSSA

ajanları için oksasilin tedavisi önerilir, ancak MRSA için oksasilin önerilmez. Yüksek bir *S. aureus* insidansı varsa vankomisin ilk tercihtir (61).

**Korunma:** Korunmada yapılması gerekenler; ellerin yıkanması, koruyucu önlemlerin alınması, izolasyon önlemlerin ve çevre temizliğinin enfeksiyon personeli tarafından hatırlanması ve izlenmesidir. Afiş hazırlanması, toplantıların yapılması gerekir. Özellikle cilt rahatsızlığı olan personel iş yeri hekimi tarafından değerlendirilmelidir (61).

Bunun haricinde hareketsiz olmak, ortamda nemin varlığı, cilt bariyerinin kaybı, düzensiz beslenme durumu ve potansiyel yırtılma kuvvetlerinin tümü bası yarısı riskini artırır. İyi hemşire bakımı, hastanın düzenli olarak döndürülmesi, yeterli beslenme gibi uygun önlemler alınmalıdır (63).

### **İmpetigo**

Çocuklarda en yaygın bakteriyel enfeksiyon olan impetigo, *S. aureus* veya *S. pyogenes*'in neden olduğu oldukça bulaşıcı, yüzeysel bir enfeksiyondur (37, 43, 64). Genel olarak impetigo dermatit ve viral siğillerden sonra en yaygın üçüncü deri hastalığıdır (64). İmpetigo doğrudan doğruya kişiden kişiye temas yoluyla yayılabilen ve en sık 2-5 yaş arası çocuklarda görülmektedir (20, 21, 64). Özellikle impetigo, diyalize giren çocuklarda daha sık görülür. Enfeksiyon genellikle tedavi olmaksızın bile iz bırakmadan iyileşebilir (64). İmpetigo genellikle yara olan bölgelerde, *Herpes simplex* gibi virüslerin neden olduğu enfeksiyonlar veya açısız keilit ile ilişkili maserasyon gibi ciltte bir kırılmanın olduğu bölgelerde görülür (20).

İki formu bulunur. İmpetigonun büllöz formu, seröz sarı sıvı içeren büyük, ince duvarlı bir bül (2-5 cm) olarak ortaya çıkmaktadır. Genellikle bül yırtılır ve geriye deri üzerinde kısmen soyulmuş bir alan bırakır. Birden fazla alanı tutulabilir. Büllöz olmayan formu daha baskındır, erozyon kümesi veya yapışık bal sarısı bir kabuğa sahip küçük veziküller veya püstüller ile kendini göstermektedir (20, 43).

İmpetigo diyabetli kişilerde daha sık görülmesine rağmen düzenli antibiyotik ve antidiyabetik ilaç kullanımı impetigo sıklığını azaltmıştır. A ve B grubu Streptokoklar ile Stafilokokların neden olduğu cilt enfeksiyonları diyabetiklerde daha sık görülür (22).

**Etkin:** İmpetigodan sorumlu organizmalar *S. aureus* (cilt ve mukoza zarlarında yaşayan) ve gastrointestinal sistemde, genitoüriner sistemde ve solunum sisteminde yaygın olarak bulunan *S. pyogenes*'tir. Her iki organizma da gram-pozitif koklar olarak sınıflandırılır ve düşük oksijenasyon seviyelerinde hayatta kalabilen fakültatif anaeroblardır (18, 21, 37, 40, 43).

**Epidemiyoloji:** İmpetigo birincil veya ikincil bir enfeksiyondur (başka bir cilt durumu/lezyona bağlı). Birincil enfeksiyonlar çocuklarda sık görülürken, ikincil enfeksiyonlar her yaşta görülür. Cilt hastalıklarında impetigo sıklığı %10'dur. Büllöz olmayan form oldukça bulaşıcıdır (impetigo contagiosum) ve toplumda bir salgın olarak yayılabilir. Tüm impetigo vakalarının yaklaşık %70'inde bulaşıcı impetigo görülür. Büllöz impetigo nadiren görülür. Hastalık sıklıkla yenidoğan çağında ortaya çıkar (40).

Bunun haricinde temas sporları (güreş, basketbol, ragbi ve futbol) ile oynayan çocuklar ve yetişkinler, impetigoya karşı daha hassastırlar. Fakat impetigo yetişkinlerde yaygın görülmemektedir (43).

Ancak tüm yaş aralıkları dikkate alındığında, erkeklerde ve kadınlarda görülme sıklığı aynıdır. Bir toplulukta veya kurumda impetigo salgınlarına yol açabilecek faktörler arasında, sıcak ve nemli iklimler, aşırı kalabalık ve kötü hijyen şartlarının olması impetigo salgınlarına sebebiyet vermektedir (38, 43).

Ayrıca, kreşler, anaokulları ve ilkokullarda öğrenim gören çocuklar da enfeksiyonun hızlı bir şekilde yayılmasına neden olabilmektedir (18, 64, 65).

Birleşik Krallık'ta yapılan bir araştırmada, impetigonun yıllık sıklığı dört yaşına kadar olan çocuklarda %2,8 olduğu saptanmıştır. 5-15 yaş arasındaki çocuklarda ise bu impetigo sıklığının %1,6 olduğu bulunmuştur. Buna ilaveten büllöz olmayan impetigo, olguların yaklaşık olarak %70'ini oluşturduğu tespit edilmiştir (64).

**Tanı:** Impetigo tanısı genellikle klinik ile konulur (64). Ancak gram boyama ve kültürle de konulabilir (36, 43, 64). Kültür, poststreptokokal glomerülonefrit salgınları sırasında *S. pyogenes*'in nefritojenik suşları olan veya MRSA şüphelenilen hastaları belirlemek için yararlı olabilir (64). Seröz sarı dolgulu bulla veya bal renkli kabuklanmaya sahip küçük veziküllerin olması impetigoyu düşündürür. Ayrıca suçiçeği, sekonder enfeksiyonlu kontakt dermatit, *Tinea corporis* veya alerjik reaksiyon gibi diğer deri enfeksiyonlarının da ayırıcı tanıda düşünmek gerekir (43).

**Tedavi:** Mupirosin pomadın % 2'liği, topikal kullanım için etkilenmiş olan alana günde üç defa ince bir katman şeklinde uygulanarak reçete edilebilir. Diğer tedavilerin (örnek olarak, bacitracin ile neomisin) mupirosin kadar etki ettiği bulunamamıştır. Mupirosin, emziren bebeklerde ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hasta bireylerde dikkatli kullanılmalıdır. Enfeksiyon yine meydana gelirse veya yayılırsa (birden fazla bölgede ortaya çıkan kocaman lezyonlar), o zaman oral antibiyotik tedavisine geçilir (43).

1990 yılında yayınlanmış bir çalışmada, topikal yoldan kullanılan mupirosin pomadın impetigo tedavisinde neredeyse oral eritromisin kadar etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ancak oral eritromisine karşı gelişen rezistanstan ötürü artık tercih ilaç değildir. Bu yüzden lokalize olmayan vakalarda *S. aureus* ve grup A beta-hemolitik streptokok enfeksiyonuna karşı aktiviteye sahip bir oral antibiyotik verilir. Bunun için 5 gün süreyle azitromisin ve 10 gün süreyle sefaleksinin iyi tolere edilebildiği ve etkili olduğu gösterilmiştir (20, 36, 44).

Bir kültürde eğer Streptokok enfeksiyonunun varlığını kanıtlanırsa, tercih edilebilecek antibiyotik penisilin grubudur (amoksisilin / klavulanat ya da dikloksasilin). Kültürde hem Streptokok hem de Stafilokok enfeksiyonunu ortaya çıkarırsa, birinci nesil bir sefalosporin, örnek olarak sefadreksil yada sefalekssin etkili bir tedavi seçeneğidir. Hastalar terapiden önce penisilin yada sefalosporinlere karşı aşırı hassasiyet bakımından

incelenmelidir. Ancak, bu ilaçlar böbrek yada karaciğer bozukluğu olan hasta bireylerde dikkatli kullanılmalıdır. Penisilin alerjisi ya da MRSA enfeksiyonu olan hastalar için tedavi tercihleri arasında klindamisin yer almaktadır (43).

Geniş spektrumlu florokinolonların da etkili olduğu kanıtlanmıştır ve birçoğunun cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarını tedavi etmek için FDA tarafından onaylanmıştır. Bu ilaçlar mükemmel cilt geçirgenliğine ve iyi biyoyararlanımlara sahiptir. Ancak günümüzde jenerik tipleri mevcut değildir ve sadece yetişkin bireylerde kullanım için onay alınmıştır (20).

**Korunma:** İmpetigo çok bulaşıcıdır, vücudun diğer bölgelerine yayılabilir ve direkt temas yoluyla rahatça bulaşabilir. Çocuklar ve yetişkin bakıcılar, özellikle enfekte olmuş cilde dokunduktan sonra ellerini sık sık yıkamalıdır. Çocuklar ilk tedaviden 48 saat sonrasına kadar diğer çocuklarla temas halinde olmamalıdır. Havlu ve battaniye gibi eşyalar çocuklar arasında paylaşılmamalı ve tüm oyuncakların günlük olarak iyice yıkanması gerekir (43).

### ***Nekrotizan Fasiit***

Nekrotizan fasiit (NF), ilk olarak Hipokrat tarafından M.Ö. 500'de tanımlanmıştır. Başlıca tutulan bölgelerin ekstremiteler, anogenital bölge ile gövde olduğu gösterilmiştir. Tıbbi bir acil durum oluşturan NF yumuşak dokunun bakteriyel bir enfeksiyonu olarak karakterize edilir. Hipokrat NF'yi "Birçoğunun vücudunun tüm bölgeleri erizipeller tarafından saldırıya uğradı, oysa asıl neden önemsiz bir kazaydı. Et, kaslar ve kemikler büyük miktarlarda düştü ve çok sayıda ölüm oldu" şeklinde tarif etmiştir (66).

Nekrotizan cilt enfeksiyonları daha sonra 1871 yılında Jones tarafından tanımlanmış, ancak o yıllarda hastane kangreni olarak adlandırılmıştır. Nekrotizan cilt enfeksiyonlarından biri olan NF terimi ise 1950'li yıllarda Wilson tarafından fasya ve subkutan dokunun nekrozunu ve alttaki kasın göreceli olarak korunmasını tanımlamak için kullanılmıştır. Halk arasında "Et yeme hastalığı" olarak da bilinmektedir (67).

Ciddi sistemik zehirlenmelere neden olan fasya ve subkutan dokusunda geniş nekroza sebep olur. Erken teşhis ve cerrahi müdahale ölüm oranı ve amputasyon oranlarını düşürebilir. Nadir olması ve erken patognomonik bulguların azlığı, NF'yi önemli bir tanısal zorluk haline getirmektedir (68).

NF, genellikle toksin üreten bakterilerin sebep olduğu yaygın yüz nekrozu ile karakterize edilen bir enfeksiyondur. Bu, travma veya cerrahi işlemlerden sonra meydana gelebilecek doku zedelenmesidir. NF'de deri hasar görmüş ve cilt kırmızımsı kahverengiye dönmüştür (4, 8). Bu lezyonlar 1-2 gün içinde, lezyonlar kırmızıdan mora ve daha sonra maviye ilerleyen ilerleyici renk değişiklikleri geliştirebilir ve ardından dördüncü veya beşinci günde önce siyah, sonra yeşilimsi sarıya dönüşerek bariz kangren haline gelebilir. 7. günden 10. güne kadar, eğer hasta hala hayatta ise, canlı ve nekrotik doku arasındaki sınır çizgisi keskin bir şekilde tanımlanmış olacaktır (69).

Lokal bölgelerde buna ek olarak ağrı, ateş ve sistemik toksisite eşlik eder. Acil bir şekilde tedavi edilmesi gereklidir (4, 18).

**Etken:** Etken çoğunlukla *S. pyogenes* olup ancak *S. aureus*, Enterokoklar, *Pseudomonas spp.* ve *Bacteriodes spp.* suşları gibi fakültatif aerobik ve anaerobik bakterilerin sebep olduğu bir enfeksiyondur (37, 70).

**Epidemiyoloji:** Hastalık diyabeti olanlarda, alkol bağımlılarında, bağışıklığı baskılanmış hastalarda, intravenöz yoldan uyuşturucu kullanan bireylerde ve periferik damar hastalığı olan kişilerde daha fazla görülmekle birlikte (69,70) önceden sağlıklı olan genç bireylerde de görülebilmektedir. Vücudun herhangi bir alanında meydana gelmesine karşın karın duvarı, perine ve ekstremiteler en sık enfeksiyon alanlarıdır (70).

NF, tüm yaş gruplarını etkiler, fakat yetişkin bireyler en sık etkilenir ve %60 gibi bir oranda hafif bir erkek egemenliği tipiktir. Genel ölüm oranı yaklaşık %30'dur ve yaşların uç noktalarında daha yüksek mortalite oranı mevcuttur (69).

NF insidansı güncel literatürde nispeten düşük olarak tanımlanmaktadır. Küresel olarak insidansı yılda 0,4/100.000 olarak bildirilmektedir. Çoğu doktor kariyerleri boyunca sadece bir vaka görür. Avrupa'da *S. pyogenes* oranlarını açıklayan 2003/2004 tarihli bir çalışmada, yılda 2,79/100.000 insidans gösterilmiştir. Kanada'da *S. pyogenes*'in neden olduğu invaziv enfeksiyonlara odaklanan başka bir çalışmada (1992/1993) yılda 1,4/100.000 enfeksiyon insidansı gösterilmiş, bu hastaların %6'sında NF teşhisi konmuş ve bunların %13'ünde streptokokal toksik şok sendromu gelişmiştir (66).

**Tanı:** Teşhis klinik olarak konulur. Yara bölgesinde şiddetli ağrının olması, ödem meydana gelmesi, renk farklılığı, kabarma, ateş yüksekliği ve lökosit artışı başlıca belirtileridir. Cerrahi muayene ile doku biyopsisinde destekleyici cerrahi keşiflerin varlığı teşhis için kritik öneme sahiptir. Cerrahi muayenede normalde alt ve üst katmanlara sıkıca bağlı olan fasya rahatça ayrılır (46).

Diseksiyonda fasya kanamaya neden olmayıp kötü kokulu eksuda mevcuttur. Yıpranan dokuların gram boyanması, kan ve yara bölgesinden alınan örneklerin kültürleri yapılmalıdır. Kan kültürleri olguların yalnızca %5 -30'unda pozitif olmaktadır. Erken teşhis için ise derin doku aspirasyonu incelenebilir (46).

NF, selülitin baskın olduğu, hastadaki belirtilerin ilk birkaç gününde fark edilmesi güç olan, birbiri içine girmiş enfeksiyonlarla karışık bir durumdur. Ancak, başlanan antibiyotik tedavisine cevap alınmaması, deri altı dokunun eritematöz sınırın ötesinde linyöz sertliğinin varlığı, büllöz lezyonlar ve kutanöz nekroz varlığı, ekimoz varlığı ve sistemik toksisite kanıtı, sıklıkla mental durumda kötüleşmenin eşlik etmesi, bir hastalığın yayılmasını göstermektedir (45). Ayrıca NSAID kullanımının, özellikle NF için klinik şüphe düşük olduğunda, NF semptomlarını maskeleyebileceğini ve tanıyı geciktirebileceğini belirtmiştir (69).

Özetle NF teşhisi konurken gerekli olan yaklaşım; vakanın hatırlanması, 24 saat içinde kesin teşhisin konulması ve erken cerrahi debridman yapılmasıdır. Bu, ölüm oranını direkt düşürmektedir. Erken teşhis için önerilen LRINEC skoru (Tablo 8), NF erken klinik tespitini sağlayan güçlü bir skorlama sistemidir (45).

Tablo 8: Nekrotizan Fasiit Erken Teşhis İçin Önerilen Laboratuvar Risk İndeksi Skoru (LRINEC skoru) ( 45)

Değişken	Değer	Skor*
<b>C-reaktif protein (mg/L)</b>	< 150	0
	150 ve üstü	4
<b>Total lökosit (x103/mm3)</b>	15<	0
	15-25	1
	25>	2
<b>Hemogloblin (g/dl)</b>	>13.5	0
	11-13.5	1
	<11	2
<b>Sodyum (mg/dl)</b>	135 ve üstü	0
	<135	2
<b>Kreatinin (µmol/L)</b>	141 (1.5 mg/dl) ve altı	0
	>141	2

\*Maksimum puan; 13'tür. 5 ve altı: düşük risk, 6-7: Orta dereceli risk, 8 ve üstü: Yüksek risk olarak kabul edilmelidir.

**Tedavi:** İlk önce kalan sağlıklı dokunun iyileşme potansiyelini artırmak için ölü, hasarlı veya enfekte dokunun tıbbi olarak çıkarılmalıdır ve antibiyotik tedavisine en geç ameliyat sonrası başlanmalıdır. Ameliyat sonrası, hasta yoğun bakım ortamında izlenim altına alınmalıdır. Bir asilaminopenisilin ve bir beta-laktamaz inhibitörü (tazobaktam) kombinasyonu ya da 1. grup veya 2. grup karbapenem ile tedavi önerilebilir. Alternatif olarak, moksifloksasin ile monoterapi veya metronidazol ile 3. grup sefalosporinin bir kombinasyonu verilebilir (18).

Tüm terapötik seçenekler için, gram-pozitif bakterilerin protein biyosentezinin inhibisyonu yoluyla toksin etkilerini düşürmek için klindamisin veya linezolidinin ek kullanımı önerilmektedir. Böylece, ekzotoksinlerin (süperantijenler) sebep olduğu septik komplikasyonlar azaltılabilir (18). Sonuç olarak antibiyotik tedavisi geniş spektrumlu ve gram-pozitif, gram-negatif ve anaerob organizmaları hedef almalıdır (46).

**Korunma:** Profilaksi için en iyi yaklaşım sağlık hizmeti sağlayıcıları ve aile üyeleri arasında dikkatli el yıkama önerilmektedir. Tüm temaslılara enfeksiyonun belirti ve semptomları hakkında bilgi verilmeli ve bunlar fark edilirse, tam bir muayene ve hızlı tedavi için derhal acil servise gitmeleri tavsiye edilmelidir (71).

### **Kızıl (Scarlet Fever)**

Kızıl, genellikle 5-15 yaş arası çocukları etkileyen *S. pyogenes*'in (A grubu beta hemolitik streptokok) sebep olduğu bakteriyel bir enfeksiyondur. Kızıl 18. ve 19. yüzyıllarda Avrupa ve ABD'de yaygın bir çocukluk hastalığıydı. 20. yüzyılda, etkili antibiyotik kullanımı, hijyen ve beslenmedeki gelişmelerle birlikte kızıl hastalığı azalmıştır. Son on yılda, Asya da dahil olmak üzere birçok ülke ve bölgede hastalığın görülme sıklığında ani bir artış olmuştur. Bugüne kadar, bu salgınlarla ilgili çalışmalar, genel olarak, okul yaşından küçük çocukların (yani 10 yaşından küçük) en büyük enfeksiyon riskine sahip olduğunu ve mevsimsel kalıpların ve A grubu streptokok geninin bulaşma riskinin en yüksek olduğunu göstermiştir (72).

Kızıl'ın etkeninin salmış olduğu toksinler pembe-kırmızı deri döküntüleri ve yüksek ateş ile sonuçlanmaktadır (4, 73, 74). Döküntü çoğu zaman baş, boyun, kasık ve koltuk altlarında başlar. Döküntü sonrasında hızla gövdeye, kollara ve bacaklara yayılmaktadır. Kızılda kızarıklık iyileşir ve birçok kişi asemptomatik taşıyıcıdır. Avuç içlerinde ve ayak tabanlarında çoğu zaman kızarıklık olmaz. Döküntü koltuk altı, ön dirsek ve kasık deri kıvrımlarında en belirgindir. Dil benekli, çilek benzeri ve zarlıdır. Sonra zarını kaybeder ve fazlaca kırmızı olur (4, 73). Çilek dili görünümü ile yaygın olan makülopapüler döküntüler Şekil 6 ve Şekil 7'de gösterilmiştir (75).



**Şekil 6: Çilek Görünümlü Dil (75) Şekil 7: Maküller Papül Döküntüsü (75)**

Tıkanmış ter bezleri, cildin zımpara kağıdı şeklinde görünmesini sağlar. Karakteristik klinik semptomlara sahiptir. 2-4 günlük bir kuluçka döneminden sonrasında kusma, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve bilhassa 41°C'ye varan ateş görülür (4, 73). Bu Scarlett ateşi, 2010 tarihli sağlık koruma düzenlemeleri kapsamında bildirim zorunlu bir hastalıktır. (26).

**Etken:** *S. pyogenes*'in neden olduğu bir hastalıktır ve çocuklarda sık görülür. Özellikle bu mikropların saldırdığı toksinler enfeksiyonlara neden olur (4, 72, 73, 76, 77).

**Epidemiyoloji:** Kızıl hastalığı her yaşta görülebilmesine rağmen, 3-8 yaş arası çocuklarda daha sık görüldüğünden, bu yaş grubundaki çocukları incelerken daha dikkatli olmak önemlidir. Erkeklerde kızıl hastalığı görülme sıklığı, tipik olarak kadınlardan daha yüksektir. Kızıl ateşi insidansındaki artışlar, kış ve yaz aylarında tekrar tekrar bildirilmiştir (78)

Kızıl hastalığının geçmişine bakıldığında özellikle Avrupa, büyük Britanya ve ABD'de on sekizinci ve on dokuzuncu yüzyıllarda salgınlar

yaygın olduğu, ancak bu çocukluk hastalığı yirminci yüzyılda neredeyse ortadan kaybolduğu görülür. Ancak bununla birlikte, son zamanlarda bazı ülkeler kızıl hastalığının yeniden ortaya çıkmasıyla karşı karşıyadır. Özellikle Son on yılda kızıl hastalığı ile ilgili büyük salgınlar rapor edilmiştir (79).

**Tanı:** *S. pyogenes*'in izolasyonu ile konulabilir. ASO titresi yardımcı olan başka bir parametredir (21). Kızıl ateşi, esas olarak öykü ve muayene yoluyla yani klinik ile tanı koyulur. Klinik ile tanıdan şüphe duyulan durumlarda tonsilladan sürüntü alınabilir (78).

Klinik teşhislerinin doğruluğunu artırmak için skorlama sistemleri tasarlanmıştır. En iyi bilinen skorlama sistemleri, Centor skoru ve ek bir kriter olarak hasta yaşını içeren çok benzer McIsaac skorudur (77).

**Ayırıcı tanı:** Kızılın ayırıcı tanısında viral ekzantemler, kawasaki hastalığı, Stafilokokkal toksik şok sendromu ve alerjik reaksiyonlar düşünülmeli gereken hastalıklardır (77).

**Tedavi:** Tedavinin ilk basamağı, iyileşmeyi hızlandırmak ve hastalığın daha ciddi sonuçlarını önlemek için antibiyotik kullanımıdır. *S. pyogenes* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olan birkaç antibiyotik vardır. Penisiline duyarlıdır, ancak dirençli de olabilirler. Kanıtlanmış anti-streptokokal etkinliği, dar terapötik spektrumu, göreceli güvenliği ve maliyeti nedeniyle fenoksimetilpenisilin (penisilin V), kızıl için birinci basamak tedavi olarak önerilir (80). Penisilin V uyumu konusunda endişel var ise 10 günlük klindamisin döngüleri hücre duvarı sentezinden ziyade protein sentezini hedeflediği için, amoksisilinin daha etkili olabileceği değerlendirilebilir. Makrolidler, azitromisin, eritromisin ve klaritromisin gibi penisilinlere alerjisi olan hastalarda kızıl için alternatif bir tedavi olarak yaygın olarak kullanılır (80).

**Korunma:** Kızıl tanısı konulan bireylerin kreş, okul veya iş yeri gibi yerlerden 24 saat boyunca uzak durması gerekir (80). Kızıl hastalığı olan çocukların ise antibiyotik tedavisi görene veya iyileşene kadar okullarına gitmeleri engellenmelidir (81).

Okullarda ve anaokullarında sağlık eğitiminin güçlendirilmesini ele alarak vaka kümelerinin kontrol edilmesi, halk sağlığı olaylarının zamanında ele alınmasını gerektirmektedir. Kızıl hastalığının neden olduğu artan hastalık yükü, sağlık kurumlarının ve halk sağlığı profesyonellerinin kızıl hastalığının önlenmesi ve kontrolüne giderek daha fazla dikkat etmesi gerekmektedir. Her düzeydeki tıp ve sağlık kurumları, kızıl hastalığı sürveyansını geliştirmelidir (82).

### **Erizipel**

Erizipel, cilt altı dokuyu da tutan selülit ve nekrotizan fasiitin tersine cildin yüzeysel tabakasının yaygın bir enfeksiyonudur (83). Daha çok çocuklarda ve yaşlılarda meydana gelen ve çoğunlukla yüz bölgesi olmak üzeri, kol ve bacak bölgelerinde tutmaktadır. Erizipel, cilt üzerinde sınırları genellikle belirgin olan, deriden kabarık, parlak kırmızı morumsu lezyonlardır. Daha sonra bu lezyonlar bül haline gelmektedir. Bu oluşan büller

lokal olarak tutunan bölgelerde kangrene sebep olabilir. Etkeni ise genellikle Streptokoklardır. Genellikle de lezyonlar birkaç haftada kaybolmaktadır (4, 37, 39).

Erizipelleri diğer bakteriyel enfeksiyonlardan ayıran en önemli özellikler şunlardır. Lezyon sınırları sağlam olan ciltte keskin ve belirgindir. Komplike olmayan erizipeller dermisle sınırlıdır, ancak daha şiddetli vakalarda bakteriyemi, deri altı apseler, purpura, selülit, büller ve nekroz oluşabilir. Lökosit artışı ve artan eritrosit sedimentasyon hızı yaygındır (47).

Erizipelin neden olduğu çoğu olguya bakıldığında kışkırtıcı bir yara veya cilt lezyonu bulunmayıp öncesinde grip benzeri belirtiler görüldüğü söylenebilir (20).

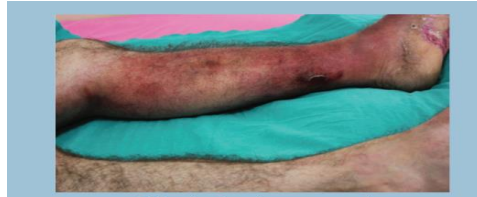
Ayrıca tipik olan vakalarda erizipelde görülen diğer belirtiler de ateş, titreme ve halsizlik gibi sistemik belirtilerle kendini göstermektedir. Bazende bulantı ve kusmalar da eşlik ettiği görülmektedir (83).

Ek olarak, erizipellerin gelişiminde yer alan bazı yüzeysel ve sistemik faktörler mevcuttur. Bunlar diyabet, alkol ve nikotin bağımlılığı, karaciğer ve böbrek yetmezliği, zayıflamış bağışıklık sistemi, aşırı kilolu olmak ve konjestif kalp yetmezliğidir (83, 84).

Yüzeysel etkenler içerisinde venöz ya da lenfatik tıkanıklık, ayak mantarı, safenektomi, lenfadenektomi veya radyasyon yer almaktadır. Bazı faktörler Tablo 9'de verilmiştir (84). Bacakta meydana gelen erizipel Şekil 8'de gösterilmektedir (85). Aynı zamanda erizipelde bakteriyel toksinlerin türüne ve hastanın enflamatuvar yanıtına bağlı olarak kabarcıklaşma ve kanamalar (Şekil 9) meydana gelebilir (18).

Tablo 9: Erizipellerin Yerleşimi ve Yatkınlığı (84)

Yerleşimi	No	Şeker hastalığı	Ayak mantarı	Venöz yetmezlik	Safenotomi	Alkol	Nikotin
Alt kısım	32	5	20	4	6	3	6
Üst kısım	5	-	-	-	-	-	-
Yüz	6	1	-	-	-	-	-
Gövde	1	-	-	-	-	-	-
Toplam	44	6	20	4	6	3	6



Şekil 8: Sol Bacakın İç Kısımındaki Erizipeller (85)



**Şekil 9:** Bacak Alt Kısımını Tutan Erizipel (18)

**Etken:** Erizipelden sorumlu etken genellikle dermisin ve dermal lenfatiklerin akut bir enfeksiyonu olan *S. pyogenes*'tir (A grubu beta-hemolitik streptokok) (18, 20, 37, 43, 45, 86, 87). Ancak etken bazen de travma veya ciltte bir kırılmadan sonra cilde giren *S. aureus* olabilmektedir (43).

**Epidemiyoloji:** Erizipel insidansı, özellikle küçük çocuklarda, yaşlılarda, şeker hastalığı olan bireylerde, alkol bağımlılığı olan kişilerde ve bağışıklık sistemi yetersizliği olan hastalarda daha yüksek seyretmektedir (20, 43). Erizipelin Avrupa ülkelerinde tahmini insidansına bakıldığında her 10.000 kişiden 19-24 kişide erizipel olduğu ön görülmektedir (83).

**Tanı:** Teşhis daha çok hastanın öyküsü ve neden olan etkenlerle konur. Risk faktörleri arasında; aşırı kilolu olma, ödem, lenfödem, bacak ülseri, önceki bacak cerrahisi veya daha önce erizipel hikayesi bulunur. Hastalar ayrıca baş ağrısı, ateş yüksekliği, titreme ve yorgunluktan şikayet edebilirler. Ateş ile başvuran hastalar için kan kültürleri yapılmalıdır. Bunun dışında akut, sıcak deri, değişken ve yumuşak bir yüzeye sahip parlak kırmızı eritem, keskin bir şekilde sınırlandırılmış kenarlıklar ve genellikle giriş portalından birkaç santimetre mesafede gelişen dil şeklindeki uzantılar olması da erizipeli düşündürmelidir (18, 43).

Ayrıca erizipellerin selülitte ayırt edilmesi de zor olabilir. Selülit, cilt altı yağını dermis tabakasının derinliklerine doğru tutarken, erizipeller üst dermis tabakası ve yüzeysel lenfatikleri tutmaktadır. Yanlış teşhisi engellemek için dikkatli bir öykü ve fizik muayene şarttır (43). Çünkü antibakteriyellere verilen hızlı, olumlu cevap aynı zamanda erizipel teşhisinde desteklemektedir. 24-72 saat zaman aralığı içinde ateş kaybolmakta, ağrılar azalmakta, sınırların boyutu ile kalınlığı küçülmektedir. Eğer durum böyle değilse, erizipel dışındaki nedenler akla getirilmelidir (86).

**Ayırıcı Tanı:** Erizipellerin ayırıcı teşhisinde; *Herpes zoster* gibi virüs enfeksiyonu, temas egzeması veya dev kurdeşen (ateş veya kaşıntı yok), Lyme hastalığı, kronik eritema migrans cilt lezyonları (ağrısız, yavaş ilerleyen lezyonlar) ve difüze inflamatuvar karsinom akla gelmelidir (47).

*Tedavi:* Standart dozlarda ağız yolu veya intravenöz yoldan penisilin ile tedavi sağlanır (20, 44). Genellikle *S. pyogenes*'e karşı etkili olan bir antibiyotik verilmelidir. Hafif olan olgular söz konusu ise genellikle evde aşağıdaki ağız yoluyla alınan antibiyotiklerden biriyle tedavi sağlanır. Sefalekssin, amoksisilin, dikloksasilin, penisilin veya klindamisin ile tedavi sürdürülebilir. Ağır olgular mevcutsa hastanın hastaneye yatırılması gerekli olup ve dikloksasilin, nafsilin gibi antibiyotikler verilebilir. Erizipeller yaşlı erişkin bireylerde ciddidir ve hastanın hastaneye yatışına sebep olabilecek doku nekrozuna yol açabilir (43).

MRSA pozitif olan enfeksiyonlar da linezolid ile tedavi edilebilir. Linezolid, fenilketonürisi olan hastalarda, kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olan veya hipertansif yanıt riski sebebiyle monoamin oksidaz inhibitörü alan hastalarda kontrendikedir. Bazı hastalar kısa süreli kortikosteroidlerden yarar sağlayabilir. Sıcak kompresler günde üç defa uygulanabilir. Tekrarlayan erizipelleri olan hastaların uzun etkili penisilin ile tedavi edilmesinin uzun vadede hastalığın tekrarlanması ile ilgili herhangi bir kanıt bulunmamıştır (43).

*Erizipel tedavisinde dikkat edilmesi gerekenler:* Erizipel bölgesinin sarkmaması ve mümkünse yüksekte kalması için yatak istirahati gözlemlenmelidir. Bacak ödemi gelişimini engellemek için sıkı olan çoraplar giyilebilir. Terapide kullanılan ilaçların yan etkilerinin meydana gelmemesi için ve enfeksiyona bağlı sıvı kaybının önlenmesi için yeterli oranda sıvı alımına özen gösterilmelidir (85).

*Korunma:* Hastaya ve çocukların bakıcılarına, cildin yaralanmasını ve kırılmasını ortaya çıkmasını engellemek için talimatlar verilir. Tüm yaralanmaları yumuşak sabun ve suyla temizleyin, iyice kurutun ve antibiyotik içeren kremler uygulanmalıdır. Cildi tahriş eden faktörlerden uzak durulmalıdır. Erizipeller için risk faktörleri arasında tuvalet malzemelerinin paylaşılması ve enfekte olan bireylerle yakın temas yer alır. Mahkumlar, intravenöz yoldan uyuşturucu kullanıcıları, eşcinsel erkekler ve orduda görev alan kişiler arasında görülme olasılığı olabileceğinden önlemler alınmalıdır (43).

### **Selülit**

Selülit, GBS ile ilişkili cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının en sık görülen klinik belirtisidir. Obezite, hareketsizlik, lenfödem, vasküler yetmezlik, kronik dermatit veya radyasyona bağlı kutanöz yaralanma gibi durumlar çoğunlukla selülitte sebep olmaktadır (29, 88).

Selülit, özellikle yaşlı erişkin hastalarda en sık görülebilen cilt enfeksiyonlarından biridir. Aşırı kilolu olmak, eşlik eden hastalıklar ve daha önce selülit enfeksiyonlarına sahip olmak tekrarlayan selülit için risk faktörleridir (43).

Selülit, dermis ve deri altı dokularda ısı artışı, şişlik ve ilerleyici kenarlar ile karakterize ağrılı, kızarıklık bir iltihaptır. Selülit genellikle cerrahi yaralar, kulak çınlaması gibi deride çatlakların olduğu yakın alanlarda ortaya çıkar.

Ancak bazen normal görünen ciltte de ortaya çıkabilir. Hastaların belirtileri ateş, ciltte kızarıklık ve şişliktir. Kan değerleri incelendiğinde akyuvar sayısının fazla olduğu anlaşılır. Selülit vücudun herhangi bir bölgesinde oluşabilir, ancak selülitin en yaygın olduğu bölgeler bacaklar (Şekil 10) ve parmaklardır (46). Bunu yüz, kollar, gövde, boyun ve kalçalar takip eder (20, 43, 89).



Şekil 10: Alt Ekstremitelerin Herhangi Bir Selüliti (46)

Apseli selülitte (Çıban, karbunkül) çoğunlukla *S. aureus* neden olur ve genellikle bir cilt yaralanmasının travmasıyla ilişkilidir ve ameliyatlara (meme kanseri ve jinekolojik işlemler vb.) bu travmanın giderilmesinde yetersizlik nedeniyle selülitte neden olabilir. Bir penisilin antibiyotik ile profilaksiste, cerrahi bir prosedürden sonra selülitin önlenmesine yardımcı olabilir. Başka bir selülit türü orbital ve periorbital selülitir. Bu tip sinüs enfeksiyonu ile ilişkilendirilebilir ve çocuklarda sık görülür (43).

**Etken:** Selülitte genellikle derinin dermisine çatlaklardan ve yarıklardan giren *S. pyogenes* veya *S. aureus* bakterileri neden olur (37, 43, 45, 46, 89, 90, 91). Ayrıca *S. pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'nin (*H. influenza*) patojenik etken olduğu kanıtlanmıştır (17). İlâveten *Pseudomonas*, *Serratia*, *Mirabilis proteus*, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella*, *Clostridium* gibi mikroorganizmalar da selülitte neden olabilir (92). Diğer daha az sıklıkla izole edilen bakterilere ek olarak, hayvansal kökenli *Pasteurella* da nedensel ajan olabilir (93).

**Epidemiyoloji:** Selülit en sık alt ekstremiteleri etkiler. Ancak üst ekstremiteler, yüz, kulaklar ve gövde gibi diğer bölgeleri de etkileyebilir. En sık cerrahi tedavi görmüş kadınlarda görülür. Bu durumda selülit kadınların %24' lük kadarını etkiler. Daha konservatif meme cerrahisinde, bu tip selülit tüm üst ekstremitelere yerine göğse lokalize olma eğilimindedir (89).

Selülit hem birinci basamakta hem de hastane acil servislerinde görülür. HIV hastaları, intravenöz ilaç kullanıcıları gibi seçilmiş popülasyonlarda selülit hastalarının acil servis ziyaretlerinin %1-14'ünü ve hastane başvurularının %4-7'sini oluşturduğu öne sürülmüştür (94).

Selülit veya apse, aslında insidansı artan ve 1998 yılından 2006 yılına kadar ABD'de bulaşıcı hastalıkla ilişkili hastaneye yatışların %10'unu oluşturan yaygın bir tanıdır. ABD'de yıllık ayakta tedavi ile 1997 yılında 4,6

milyon olan ziyaretler (ayakta tedavi ve acil servisler) 2005 yılında 9,6 milyona yükselmiştir (91).

*Tanı:* Selülit teşhisinde şişlik, kızarıklık, sıcaklık ve palpasyonda ağrı gibi semptomlar göz önünde bulundurulmalıdır. Kapsamlı bir tıbbi öykü alınmalı ve olası enfeksiyon kaynakları hakkında sorular sorulmalıdır. Spor aktiviteleri, hayvan veya böcek ısırıkları, travma veya kirli su ile temasın olup olmadığı sorulmalıdır. Selülit yaygın olmadıkça ve ateş, halsizlik gibi ek semptomlar olmadıkça kan kültürüne gerek duyulmamaktadır (43).

Kan kültürleri daha az üretkendir ve kültürlerin yalnızca %2-4' ü pozitif bakteri üremesi görülmektedir. Ek olarak, kan kültürü örnekleri genellikle akraba olmayan komensal organizmalarla (aynı bölgede yaşayan ancak zararlı veya faydalı etkileri olmayan bakteriler) kontamine olur. Bu nedenle selülit tanısı öncelikle klinik özelliklere dayanmaktadır. Bir kan kültürü, bakteriyemi (kandaki bakteri) açısından yüksek risk taşıyan kişilere yardımcı olabilir. Şiddetli enfeksiyon veya sepsis ya da lenfödeme bağlı selülit (dokularda lenf sıvısının birikmesi) olan hastalarda kan kültürü yararlıdır (89).

Kan kültürleri özellikle lökosit artışının görüldüğü bakteriyel selülit için gereklidir. Etiyolojik tanı için selülit doğrudan mesaneden ve ince iğne aspirasyon kültürlerinden diseke edilmelidir. Selülit genellikle radyolojik inceleme gerektirmez. Ancak alt kısımda osteomiyelitten şüpheleniliyorsa direkt röntgen çekilmesi gerekebilir (45).

*Ayırıcı tanı:* Selülit; Erizipel, nekrotizan fasiit, gut ve kontakt dermatitten ayırt edilmelidir. Nekrotizan fasiit, cildi, altta yatan dokuyu ve kası tahrip eden yaşamı tehdit eden bir durumdur. Erizipelin net sınırları vardır. Kontakt dermatit kırmızı hal alabilir, ancak genellikle kaşıntılıdır ve hassas değildir. Gut ise kırmızı olan eklemlerden ürik asit kristallerini emerek selülitte ayırt edilebilir. Selülit, özellikle yaşlılarda hastaneye yatışa yol açan en yaygın bakteriyel deri enfeksiyonlarından biridir. Selülit, özellikle MRSA sebebiyle hastaneye yatışları artırmaktadır (43).

Özellikle NF'i ayırt etmek için manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve cilt altı doku biyopsisi düşünüldüğünde aspirasyonlu ultrasonografi (USG) istenebilir. Uygun tedaviye rağmen yanıt yoksa ayırıcı tanı için histopatolojik inceleme yapılmalıdır (45).

Özellikle erizipel ve selülit birbirine karışabilir. Bu iki durum tipik formlarında ortaya çıktıklarında kolayca ayırt edilebilseler de, birçok olası doku tutulumu vardır ve ayırım her zaman net değildir. Her iki hastalık da genellikle ateş ve akyuvar tozu gibi lokalize enflamasyon belirtileri (ateş, eritem, ağrı) ile kendini gösterir. Her ikisine de lenfanjit ve lenfadenit eşlik edebilir. Patojen giriş noktaları, lokalize travma veya sıyrıklar, sedef hastalığı, egzama veya saçkıran lezyonlarını içerebilir (31).

Erizipeller daha açık renklidir ve selülitte daha net ayrılır. Bunun nedeni muhtemelen daha derin doku katmanları (Şekil 11) içermesidir (18).



Şekil 11: Giriş Noktası Olarak Ülserli Sınırlı Selülit (18)

**Tedavi:** Penisilin G tedavisi, selülitte Streptokokların neden olduğu durumlarda kullanılır. Şiddetli vakalarda önce kristal penisilin başlanır. Tedavi intramüsküler prokain-penisilin uygulaması ile sürdürülür. Metisilin direnci için teikoplanin veya linezolid verilebilir. Sistemik semptomları olan periorbital selülitli hastalar hastaneye yatırılarak parenteral tedavi uygulanmalı ve tedaviye en az 10 gün devam edilmelidir. Bacak ülseri varsa tedavi 3-4 hafta uzatılabilir. Yatan hastalara parenteral tedaviye başlanmalı ve oral tedaviye gelişen durumlara göre devam edilmeli ve tedavi 14 gün içinde tamamlamalıdır (45).

Toplum kökenli selülitte ampirik olarak penisilin, sefazolin, sefadroksil, sefalekssin, klindamisin veya eritromisin ile tedavi edilmelidir. Ampisilin, sulbaktam dirençli patojenler için iyi bir seçenektir. Metisiline dirençli suşlar için glikopeptitler veya linezolid kullanılabilir. Beta-laktamaz alerjisinde klaritromisin kullanılabilir (45).

Penisilinaza dirençli penisilinler, birinci kuşak sefalosporinler, amoksisilin klavulanat (augmentin), makrolidler veya florokinolonlar (yalnızca yetişkinler) ile ampirik tedavi, diyabetik olmayanlarda selülit enfeksiyonu için uygundur. Seftriakson (Rocephin) enjeksiyonları ile ayakta tedavi, 24 saatlik parenteral koruma sağlar ve bazı hastalar için bir seçenek olabilir. Ayrıca eritem kenarlarını mürekkeple işaretlemek selülitin ilerlemesini veya gerilemesini izlemeye yardımcı olabilir. İkinci veya üçüncü kuşak parenteral sefalosporinler (aminoglikozidli veya aminoglikozidsiz) selülitli diyabetikler, bağışıklığı baskılanmış hastalar, yanıt vermeyen enfeksiyonlar veya küçük çocuklar için düşünülmelidir. Hastalar ayrıca gazlı kangren, osteomyelit veya NF açısından değerlendirmek için düz röntgen filmlerine veya bölgenin cerrahi debridmanına ihtiyaç duyabilir (20).

**Korunma:** Selülit, yaşlı erişkin hastalarda en sık meydana gelen cilt enfeksiyonlarından biridir. Aşırı kilolu olmak, eşlik eden hastalıklar ve daha önce selülit enfeksiyonlarına sahip olmak tekrarlayan selülit için risk faktörleridir. Daha önce selülit atakları geçirmiş hastaların gayretli cilt bakımı, tüm cilt kıvrımları ile ayak parmakları arasında dahil olmak üzere cildin incelenmesini içerir. Oral antibiyotikler ilk belirtilerden hemen sonra başlatılmalıdır (43).

Selülitin tekrarını önlemeyi amaçlayan akılcı stratejiler, selülitte neden olan bakteriyel faktörlerin, yani Streptokok ve *S. aureus*'un hedef alınmasını

veya nüks için değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrol edilmesini içerir. Tekrarlayan selülit için başka bir önleyici yaklaşım, altta yatan risk faktörlerini tedavi etmektir (89).

### **Ektima**

Ektima, kabuklu bir plak altında bir ülserin görüldüğü daha derin bir impetigo çeşidi olarak kabul edilmektedir. En yaygın tutulan bölgeler, yara izinin yaygın olduğu alt ekstremitelerdir (37).

Bakteriler sıcak ve nemli bölgelerde hızla çoğalır ve cilt nemli olduğu için cilde daha kolay nüfuz eder. Bu genellikle sıcak ve nemli iklimlerde görülür. Çünkü ektima daha derin enfeksiyona neden olur. Ek olarak, bağışıklığın baskılanması, kötü hijyen veya ödemin olması da ektima hastalığına neden olma ihtimalini artırır (18).

Gangrenöz ektima (Ektima gangrenosum), ilk olarak 1897 yılında Barker tarafından *Pseudomonas* bakteriyemisinde tanımlanmış, ardından Hitchman ve Kraivich önceden var olan lezyona ektima gangrenozum adını vermişlerdir. Ektima gangrenozum vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Ancak genellikle koltuk altlarında ve cinsel organlarda bulunur. Bir veya daha fazla dokuda meydana gelen değişiklikler ağrısız, oval, kırmızımsı bir makula olarak başlar ve dokudaki bu değişiklikler daha sonra merkezi bir püstüler yapıya dönüşür. Ektima gangrenozum saatler içinde hayatı tehdit eden septik enfeksiyonlara dönüşebilen gangrenöz nekrotik lezyonlara (Şekil 12) dönüşür (95).



Şekil 12: Gangrenöz Ektima (18)

Ektima gangrenozumun ilk lezyonları eritem bazlı veziküller veya papüllerdir. Yuvarlak veya oval lezyonlar, genellikle 1-1,5 cm çapındaki ülserleşmiş yapılardır. Bu tipik lezyon nötrojenik hastalarda sepsise neden olur (4). Ektima gangrenozum için en önemli risk faktörü, kanser veya immün yetmezlik tedavisine bağlı nötrojeninin varlığıdır (96). Bu nedenle, ektima gangrenozum genellikle kronik olarak hasta veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda ortaya çıkar (96, 97). Ancak literatürde yer alan olgu sunumları, önceden tamamen sağlıklı olan çocuklarda da ortaya çıkabileceğini göstermektedir (96).

**Etken:** Ektima gangrenosum, gram-negatif bakterilerden, özellikle *P. aeruginosa*'dan kaynaklanabilen bir enfeksiyondur (4, 96-99). Ayrıca *S. pyogenes* veya *S. aureus*'ta neden olabilir (18, 37, 95).

Ektima gangrenozum, klasik olarak *P. aeruginosa* bakteriyemisi ile ilişkili bir kutanöz lezyondur. Çok nadiren, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas maltophilia*, *Citrobacter freundii* gibi bakteriler ve *Candida albicans*, *Aspergillus* ve *Mucor* gibi mantar türlerinin neden olduğu kanıtlanmıştır (95, 99, 100). Şekil 13' de boyunda meydana gelen ektima görüntüsü görülmektedir (96).

**Epidemiyoloji:** Ektima gangrenozum %57 oranında kalça ve perianal bölgede, %30 oranında ekstremitelerde, %12 oranında gövde ve yüzde (Şekil 13) bulunur (96). Bir araştırmada, *Pseudomonas* bakteriyemili hastaların yaklaşık %1,3-2,8' inde gangrenöz ektimanın geliştiği ve bakteriyemisi olmayan hastalarda bu oranın çok daha düşük olduğu bildirilmiştir (97).



Şekil 13: Boyun Bölgesinde Ektima Gangrenozum (96)

**Tanı:** Ektima gangrenozum teşhisi için, deriden gram boyama ile alınan biyopsi mikroskop altında incelenir ve teşhis için kültür yapılır (97, 101). Aynı zamanda hastalığın yerine göre idrar, irin, balgam vb. sürüntüler de teşhis için kullanılabilir (102).

Bakteri, mantar, maya ve mikobakterilerin neden olduğu cilt ektima için, genellikle doku kültürü ve izole edilen organizmaya duyarlılık testi için ikinci bir deri biyopsisi alınır (101).

**Tedavi:** Ektima gangrenozum tedavisinde erken teşhis ve antibiyotik tedavisi oldukça önemlidir. Sepsis olmaması daha iyi prognoz ile ilişkilidir (100). Ektima gangrenozumun ana tedavisi sistemik tedavidir. Topikal yüzeyel antiseptikler uzun yıllardır tavsiye edilmektedir (97).

Tedavi aslında, patojene karşı antibiyotik verilmesini içerir. *Pseudomonas* bakterileri hızla direnç geliştirir, bu nedenle antibiyotik seçerken, bu bakterilerin üretildikleri kültürden izole edilerek uygun duyarlılık testleri yapılmalıdır. Yaygın olarak kullanılan antibiyotikler beta laktam grubu antibiyotikler, aminoglikozitler, kinolonlar ve sefalosporinlerdir (102).

Ektima tedavisi için ağız yolundan penisilin de önerilmektedir. MSSA üremesi varsa dikloksasilin ya da sefalekssin kullanılabilir. MRSA'nın aşırı çoğalması halinde de doksisisiklin, klindamisin ya da trimetoprim/sülfometoksazol kullanılabilir (38).

**Korunma:** *P. aeruginosa*'nın sebep olduğu gangrenozum ektima hastanelerde ortaya çıktığından dolayı cilt ve yaraların temiz tutulması çok önemlidir. Ayrıca Sterilizasyon da önem arz etmektedir (102).

Buna ek olarak enfeksiyonun ve sepsisin yayılmasını önlemek için lokalize apsenin cerrahi olarak boşaltılması ve nekrotik dokunun çıkarılması gerekebilir (100).

### **Akne**

Aknenin etiyolojik ajanı *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)'tir. Özellikle genç erkeklerde artan testosteron vücutta yağ üretiminin artışına sebebiyet vermektedir. Yağ alımı sivilceye neden olan bakterilerinin üremesine yol açar. Bu bakterilerin çoğalması daha sonra akyuvarların göç etmesine ve bazı maddelerin *P. acnes* fagositozuyla atılmasına neden olur. Bu salgılanan maddeler o alanda iltihaba neden olur. Bakteriler ve canlı beyaz kan hücreleri bir araya gelerek sivilce adı verilen cerahat dolu yapılar oluşturur (4).

Sivilce, aslında bulaşıcı bir hastalıktır ve insanlarda en yaygın deri enfeksiyonlarından birini oluşturur (103). Yağ bezleri fazla olan bireylerde genellikle yüz, üst göğüs ve sırtta oluşur (103-106). Kırmızı pullu cilt (sebum), dikenler (papüller), siyah noktalar ve beyaz noktalar (akne), büyük papüller (nodüller) ve bazen yara izi (saman) ile karakterizedir (103).

1998 yılında O'Brien ve ark. Leeds denilen bir tekniğini geliştirmişlerdir. Bu teknik, yüz, göğüs ve sırt lezyonlarına ve ardından fotoğraflara dayanan bir tekniktir. Bu yöntemde inflamatuvar lezyonlar dikkate alınarak yüz bölgesi için; 1-12, gövde, ön yüz ve sırt için 1-8 arası bir şiddet (Tablo 10) kullanılır (107).

Tablo 10: Modifiye Leeds Tekniği (107)

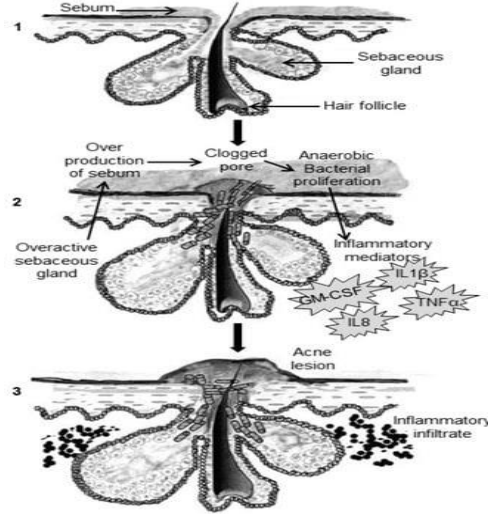
Anatomik bölge	Hafif	Orta	Şiddetli
Yüz	Şiddet 1-4	Şiddet 5-8	Şiddet 9-12
Üst gövde ve sırt	Şiddet 1-3	Şiddet 4-5	Şiddet 6-8

Sivilce oluşumunu tetikleyen faktörler arasında genetik, erkek cinsiyet, gençlik, stres, sigara içmenin yanı sıra androjenler, halojenler, kortikosteroidler ve gözenek kapatıcı kozmetikler gibi komedon (ciltteki yağ üreten bezlerin tıkanması sonucu oluşan şişkinlikler) oluşturan ilaçlar yer almaktadır (108). Sivilcenin gıda ile arasındaki ilişki tarih boyunca tartışılmıştır. 1930'dan 1960'a kadar, gıdanın sivilceyi tetiklediği ve oluşumunda büyük rol oynadığı düşünüldükten hastalarına beslenme alışkanlıkları hakkında bilgi verilmiştir. Yiyecek ve sivilce arasındaki en önemli çalışma 2007 yılında yapılmış olup, karbonhidrat ve yağsız süt gibi ürünlerin sivilce ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (109).

Yine epidemiyolojik çalışmaları sonucunda, batı tarzı beslenmenin yerleşmediği kırsal kesimde ve toplum dışı toplumlarda aknenin daha az görüldüğü bildirilmiştir. Geleneksel beslenme sırasında sivilce gelişmeyen

eskimolar arasında, modern yaşama geçişten sonra, akne prevalansı batıdakine benzer hale gelmiştir. Aknenin ekonomik olarak güçlü ülkelerde ve kırsal alanlara göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (110).

Akne Gelişiminden Sorumlu Patofizyolojik Faktörler Şekil 14’de gösterilmiştir ( 104, 106, 108, 109, 111).



Şekil 14: Akne Gelişiminden Sorumlu Patofizyolojik Faktörler: 1. Artan Sebun Artışını, 2. Gözeneğin Tıkanması, 3. Enflamasyonun Oluşması (108)

### *Akne tipleri*

*1. Akne vulgaris:* En tartışmalı cilt hastalıklarından biridir. Türkçe olarak “Ergenlik Sivilcesi” diye anılır. Benzer şekilde hem cinsiyetleri hem de ırkları etkileyebilen, pilosebace bezlerin kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Genellikle, 18-20 yaşları civarında meydana gelir ve 25-30 yaşlarına kadar sürer veya bazen geç başlayabilir (112).

Akne vulgaris, aslında 15-17 yaş arasındaki neredeyse tüm bireyleri farklı derecelerde etkiler. Bununla birlikte, %15-20’si klinik olarak ya da şiddetli akneden muzdariptir. Akne, ergenlik çağındaki erkeklerde ve yetişkinlik çağındaki kadınlarda daha sık görülür ve erkeklerde kadınlara oranla daha şiddetli bir klinik durumla kendini gösterir (110).

Akne vulgaris, genel popülasyon içinde pilosebace ünitenin çok faktörlü enflamatuvar bir hastalığıdır. Hastalığın estetik problemlere neden olabilmesi hastaların fonksiyonelliğini ve yaşama kalitesini olumsuz etkilemekte ve hastaları tedavi arayışına yöneltmektedir. Akne vulgaris tedavisinde en sık kullanılan tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri (Tablo 11) sabunlar, kil, limon, kozmetik ürünler, yoğurtlar gözlemlenmiştir (113)

Tablo 11: Akne Vulgaris Tedavisi İçin Başvurulan Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp (TAT) Yöntemlerinin Dağılımı (113)

Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Yöntemleri	Sayı (%) (n=212)	Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Yöntemleri	Sayı (%) (n=212)
Sabun	94 (44.3)	Soğan suyu	7 (3.3)
Kil	74 (34.9)	Kolonya	6 (2.8)
Limon	70 (33.0)	Sirke	6 (2.8)
Kozmetik ürünler	45 (21.2)	Elma kabuğu/ püresi	6 (2.8)
Yoğurt	33 (15.6)	Yumurta akı	5 (2.4)
Bal	8 (3.8)	Pudra	5 (2.4)
Gül suyu	8 (3.8)	Bitkisel yağlar	5 (2.4)

2. *Akne Konglobata*: Derin nodüller, sinüsler ve akne kümeleri ve yara izleriyle karakterize, ağırlıklı olarak yetişkin erkeklerde görülen çok şiddetli bir akne şeklidir. Genellikle gövdede bir tutulum gözlenir ve gluteal alana kadar uzanır ( 104, 110, 114).

Yüzdeki lezyonlar daha az yaygındır. Tedavi zordur, oral isotretinoin ilk seçenektir. Sistemik antibiyotikler ve oral yoldan verilen steroidler alevlenmeleri önlemek için birlikte kullanılabilir (104, 114).

3. *Akne fulminans*: Fulminan akne ilk olarak 1975 yılında Plewig ve Kligman tarafından tanımlanmıştır. Bu, aynı zamanda malign ülseratif veya ateşli akne olarak da bilinen şiddetli aknenin nadir görülen bir şeklidir. Hastalık, Kuzey Avrupada Kafkasyalılarda daha yaygındır. Kelt kökenli olduğu kanıtlanmasa da hastalık için risk faktörü olduğu görülmektedir. Asyalılarda daha nadir ve daha hafiftir (110).

Genellikle genç erkekler etkilenir. Akne, piyojenik granülomlara benzeyen lezyonlar ve semptomlarla ani, şiddetli ve ülseratif olabilir. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, artralji, miyalji, eritema nodozum ve hepatosplenomegali oluşabilir. İzotretinoin ile tedavi fulminan akneye neden olabilir. Oral kortikosteroid tedavisine hemen başlanmalı ve birkaç hafta sonra kesilmelidir. Tedaviye 6 hafta sonra oral izotretinoin eklenmelidir (104, 114). Eklem ve kas ağrılarının tedavisinde oral salisilatlar ve NSAİ kullanılabilir. Alternatif olarak TNF inhibitörleri, immünosupresanlar ve dapson denenebilir (104).

4. *Neonatal akne*: Sağlıklı bebeklerin %20'sinden fazlasında görülür. Erkek bebeklerde daha sık görülür. Genellikle iki haftalıkken ortaya çıkar. Burunda, yanaklarda ve alında küçük beyaz şişlikler ve püstüller olabilir (104, 110).

5. *İnfanıl Akne*: Erkekler bebeklerde daha sık görülür. Akne 3-12 ay hatta 18-24 ay arasında ortaya çıkabilir. İnfantil aknede skar oluşumu ve nadiren papüller görülür (104).

Lezyonlar genellikle yüzde yerleşir, ancak boyun ve göğüste de bulunabilir. Hastaların %80'inde çocukluk çağı sivilceleri hafif ile orta şiddette olup 2 yaşına kadar kendiliğinden kaybolur (110). Tedavi için topikal

benzoi peroksit ve/veya retinoidler önerilir. Daha çok vakada oral eritromisin, çok ağır vakalarda ise oral izotretinoin kullanılabilir (104).

6. *Kozmetik ve pomad akne:* Günümüzde kozmetikler genellikle sivilce tedavisine yardımcı olmak için kullanılmaktadır. Aynı zamanda sivilceye yatkın olan cilde sahip kişiler tarafından cilt temizliğinde ve diğer amaçlar için kullanılmaktadır. Ancak bazen kozmetiklerin kendisi de sivilceye neden olabilir. Akne kozmetiği terimi, 1972 yılında Kligman ve Mills tarafından, 20-40 yaş arasındaki kadınlara yönelik içerikler içeren çeşitli kozmetikler için icat edilmiştir. Akneye neden olduğu belirlenen kozmetik içerik maddelerinin listesi oldukça uzundur. Genellikle, lanolin, bitkisel yağlar, yağ asidi esterleri ve balmumu içeren kozmetikler saç köklerine zarar verebilir ve sivilceye neden olabilir (110). Özellikle saça sürülen pomadlar alın ve şakaklarda sivilcelere neden olabilir. Sorumlu ürünlerin kullanımından 6-8 hafta sonra iyileşme gözlenir (104).

7. *Mesleki akne:* Dermatolojik hastalıklar arasında en sık görülenlerden biri de mesleki aknedir. Endüstriyel çözünmeyen yağlar, kömür katranı türevleri, klor, koku yağları veya petrol gibi halojenli kimyasallara maruz kalma, mesleki aknenin ana nedenidir (104, 110).

8. *Akne mekanika:* Mekanik akne terimi, hem Kligman hem de Mills tarafından, tekrarlayan travma veya sürtünme alanlarında pilosebace birimin ağzının tıkanıklığına bağlı olarak gelişen inflamatuvar lezyonları tanımlamak için kullanılmıştır. Her yaşta ve cinsiyette ortaya çıkabilir (110). Pilosebace kanalın mekanik ve tekrarlayan tıkanması nedeniyle gelişir. Miğfer, çene kayışı ve keman kullanımı örnek olarak sayılabilir (104).

9. *Akne ekskoriye:* Genellikle genç kadınlarda görülen, enflamatuvar papüllerin yırtılması ve papüllerin soyulmasına ve anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluk ve duygu durum bozuklukları eşlik edebilir. Bu hastalarda psikiyatri konsültasyonu ve bazen sistemik tedavi gerekebilir (104, 110).

*Etken:* Akne patogeneğinde etkili olan etken *P. acnes*'tir (4). *S. aureus*, *Pityrosporum orbiculare* (*P. orbiculare*) ve seyrek olarak da *Demodex follicularum* (*D. follicularum*) etken olabilir (112). Aynı zamanda akne lezyonlarında *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) ve *Pityrosporum ovale* (*P. ovale*) de etken olarak eklenebilir (115).

*Epidemiyoloji:* Akne 12-24 yaş arasında görülen bir cilt enfeksiyonudur. Otuzlu yaşlarda bayanların %35'inde, erkeklerin %20'sinde sivilce oluşumu görülürken, 40'lı yaşlarda bu oran bayanlar ve erkekler için sırasıyla %26 ile %12'dir (104).

Ergenlikte ise kızların %83'ü ve erkeklerin %95'inde az ya da çok sivilce lezyonları mevcuttur. Sivilce, muhtemelen ergenliğin daha erken başlangıcından dolayı, kızlarda erkeklerden daha önce başlamaktadır. Kızlarda en sık 14-17 yaşları arasında, erkeklerde ise 19 yaşlarında en şiddetlidir (111). Fakat yapılan başka bir çalışmada ise aknenin 12 yaşın altındaki kızlarda daha yaygın olduğunu, aynı zamanda 15 yaşın üzerindeki

erkeklerde daha yaygın olduğunu gösterilmiştir. Çoğu durumda sivilce yirmili yaşların başlarında kaybolur. Bununla birlikte, sivilce yetişkinliğe kadar devam edebilir ve kadınlarda daha sık görülür (108). Sivilce öncelikle bir ergenlik hastalığı olmasına rağmen, bebeklerde ve küçük çocuklarda, prepubertal hastalarda ve daha ileri yaştaki hastalarda da görülebilir (109).

Sonuç olarak, sivilce enfeksiyonu ergen bireyleri etkiler ve yetişkinliğe kadar devam edebilir. Ergenlerin yılda yaklaşık iki milyon doktor ziyareti olduğu ve 0,2 milyon ziyaretin 35 yaşının üzerindeki hastalar tarafından yapıldığı belirtilmiştir. Sivilcenin dünya çapında 650 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir ve dünyadaki en yaygın hastalıktır. Çoğu insan *Akne vulgaris*'in yaşla birlikte geçmesi ve iyileşmesi gerektiğini düşünür. Ancak, azalmaya veya tamamen kaybolmaya başlamanın ne kadar süreceğini tahmin edecek bir yöntem yoktur (103).

**Tanı:** Sivilce lezyonlarının tanımlamasıyla teşhis edilir. Sivilce lezyonları, inflamatuvar açık ve kapalı komedonlardan (Şekil 15) papül, püskül ve nodül olabilen inflamatuvar lezyonlara (Şekil 16) kadar değişir. Lezyonlar en sık yüz, boyun göğüs ve sırtta yağ bezlerinin daha yüksek konsantrasyonunun olduğu alanlarda meydana gelir. Diğer durumlar sivilceyi taklit edebilir ve hatta isimlendirmelerinde sivilceyi içerebilir ancak komedonları yoktur (116).



Şekil 15: Enflamatuvar Olmayan Sivilce Lezyonları Arasında Açık ve Kapalı Komedonlar (116)



Şekil 16: Birkaç Papül ve Püstül, Çok Sayıda Nodül ve Skar İçeren Şiddetli İnflamatuvar Akne Lezyonları (116)

Aknesi olan herhangi bir hastanın değerlendirilmesi kapsamlı bir tıbbi ve fiziksel muayeneyi içermelidir. Ek ilaç kullanımı, tütün ve uyuşturucu kullanımı kadınların adet tarihi ve önceki mevcut sivilce terapileri dahil olmak üzere sosyal geçmiş açıklığa kavuşturulmalıdır. Hiperandrojenizm veya diğer

endokrinolojik bozuklukların belirtileri için kapsamlı bir sistem incelemesi yapılmalıdır. *P. Acnes*, sivilce gelişiminde önemli bir hastalık yapıcı mikroorganizma olarak kabul edilir. Ayrıca gram negatif bakteri folikülitü veya *S. aureus* folikülitü düşünülmedikçe rutin kültürler yapılmaz (117).

**Ayırıcı tanı:** Sivilce teşhisini koymak genellikle basittir. Ancak bazı hastalıklarla (Rosacea-komedonsuz, folikülit, dermatit ve ilaca bağlı döküntü) ayırıcı tanıya gidilmelidir (108).

**Tedavi:** Akneyi objektif olan değerlendirmek ve en uygun tedavi seçeneğini belirlemek için bazı önemli noktalar vardır. Hastanın yaşı, başlangıç zamanı, aile öyküsü, lezyon ve lezyonun tipi, şiddeti, hiperandrojenizm sonuçları, kullanılan tedaviler ve cevap, kullanılan bakım ürünleri, post inflamatuvar hiperpigmentasyon ve skor gelişimi bir bütün olarak değerlendirilmelidir (104, 108).

Sivilce tedavisi, şiddetine göre değişiklik gösterebilir. Topikal ve oral tedaviler genellikle geniş yayılmış püstül ve papülleri olanlara reçete edilir. 6-8 hafta sonra etkinlik uyum ve yan etkileri değerlendirilip ve rejimi buna göre ayarlanır. *Akne vulgaris* için benzoil peroksit, retinoidlerden izotretinoin ve hormonlardan antiandrojen veya antiseboreik tedaviler gibi çok çeşitli tedavi rejimleri mevcuttur (103).

Topikal tedavi seçenekleri arasında retinoidler, antibiyotikler, benzoil peroksit, azaleik asit, salisilik asit ile dopson bulunur. Topikal tedavi tek başına veya hafif sivilcede ve diğerleriyle kombinasyon halinde kullanılabilir. Orta ve şiddetli aknelerde oral tedaviler kullanılabilir. Topikal de hastanın cilt tipine uygun krem jel gibi farklı formların seçilmesi hastanın toleransına etkileyecek ve tedaviye uyumunu arttıracaktır. Sistemik tedavi düşünülürse sistemik antibiyotikler kullanılabilir. Bu antibiyotikler orta ve şiddetli inflamatuvar akne tedavisinde kullanılabilir. En çok tercih edilenler tetrasiklin ve bunun türevleri olan makrolitler kotrimaksazol trimetoprimdir (104, 108).

Trimetoprim sülfametaksazol veya trimetoprim tek başına genellikle tetrasiklin ve makrolit direnci için tercih edilen 3. basamak tedavi olabilir. Doksisiklin minosiklin ve rimesiklin 1. nesil tetrasiklinlerden daha hızlı etki gösterir. Genellikle iyi tolere edilmelerine rağmen gastrointestinal etkiler ve bazı hastalarda vajinal kandidiyazis gelişimi kullanımlarını sınırlandırmaktadır (104).

Diğer bir tedavi şekli hormonal tedavidir. Bilindiği üzere yağ bezleri androjen bağımlı olduğundan, androjenlerin yağ bezleri üzerindeki etkileri hormon tedavisi ile tedavi edilebilir. Bu nedenle hormon tedavisi, ergen ve yetişkin kadınlar için alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir (108, 118).

Doğum kontrol hormonları başlangıçta androjen kaynaklı sebum üretimini azaltır. Kadın vücudunda biyolojik olarak aktif serbest testosteronu azaltan hormonu bağlayıcı globulin sentezini artırır. Hormon kaynaklı akneyi tedavi etmek için herhangi bir kontraseptif kullanılabilir. Ancak androjenik aktivite eksikliği nedeniyle genellikle progestinler tercih edilir (108). Doğum kontrol hormonları yan etkileri, özellikle 35 yaş üstü kadınlarda kilo alımı, baş

ağrısı, duygudurum bozuklukları, derin ven trombozu ve eşlik eden sigara ve kardiyovasküler olayları içerir (119).

Diğer bir sistemik tedavi rejimi sistemik retinoidlerdir. Birinci nesil sentetik retinoidlerin kokusuz bir retinoidi olan izotretinoin, Avrupa'da 1971 yılından beri sivilce tedavisinde kullanılmaktadır. İzotretinoinin sivilce tedavisinde kullanılması onaylanmıştır (104).

Sebum atılımını, komedon oluşumunu ve derinin *P. acnes* ile kolonizasyonunu önemli ölçüde azaltır ve ayrıca antienflamatuar aktiviteye sahiptir. Yani aknenin patofizyolojisinde yer alan dört aşamada da etkili olan tek ilaçtır (118, 119).

İzotretinoin aynı zamanda teratojenik bir ilaçtır. Gebelikte kontrendikedir. Kardiyovasküler ve kraniyofasiyal anormalliklere neden olur. İlaça başlamadan önce adet döngüsünün 1-3. gününde gebelik testi yapılmalı ve alınmalıdır. Tedavi aynı gün başlamalıdır. Her ay düzenli olarak gebelik testleri yapılmalı ve ilaç kesildikten sonraki 1 ay içinde gebeliğe izin verilmemelidir. Hastalara en az iki doğum kontrol yöntemi kullanmaları söylenmelidir (104, 118). İzotretinoinin yan etkileri %4,8 oranında devam edebilir. İzotretinoinin en yaygın klinik yan etkileri ve önerileri Tablo 12'te gösterilmiştir (104).

Akne tedavisinde bazen tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) olarak sınıflandırılan ayurvedik formülasyonlar gibi geleneksel terapötikler kullanılmıştır. Bu nedenle, halihazırda kullanılan ve potansiyeli yüksek olan bitkiler şu şekilde özetlenebilir. Hamamelis virginiana; tanenlere sahiptir ve tanenleri genellikle sivilce tedavisinde kullanılır. Epidermal özleri topikal formülasyonlar için çok güvenlidir. Vitex agnus-castus; ayrıca adet öncesi sivilce için de kullanılır. Alman komisyonu sivilce tedavisi için günde 40 mg vitex agnus-castus özü alınmasını önermektedir (103, 115). Hamile ve emziren kadınlar bu bitkiyi kullanmamalıdır. Gastrointestinal rahatsızlıklar ve deri döküntüleri gibi istenmeyen yan etkiler bildirilmiştir (103).

Bitki ekstraktlarının antibakteriyel ve maya aktivitesi açısından taranması, *Usnea barbata*'nın aktif bileşeni olan usnik asidin *P. acnes*'in büyümesi üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Hafif ve orta şiddette aknesi olan 20 hastada 6 hafta boyunca %2 yeşil çay (*Camellia sinensis*) losyonunun topikal uygulamasının ön tedavi ile karşılaştırıldığında etkili olduğu gösterilmiştir (103).

Tablo 12: İzotretinoin Terapisinin Klinik Yan Etkileri ve Buna Yönelik Öneriler (104)

Yan Etki	İnsidans	Öneriler
<b>Keilitis</b>	%96	Vazelin veya dudak koruyucular
<b>Fasiyal dermatit</b>	%55	Komedojenik olmayan nemlendiriciler
<b>Burun kuruluğu</b>	%51	Burun yumuşatıcıları
<b>Kserozis, pruritus, deskuamasyon iritan dermatit,deri frajilitesi</b>	%20-50	Kaşıntı genellikle kuruluştan kaynaklanır ve avuç içi ve ayak tabanlarında kabuklanma olabilir. Bir nemlendirici kullanabilir. Egzama değişiklikleri için %1 hidrokortizonlu pomad önerilir. Ağda ve lazer epilasyondan kaçınılmalı, cilde cerrahi müdahaleler 4-6 ay süreyle yasaklanmalıdır.
<b>Kseroftalmi, Konjunktivit</b>	%19	Kontakt lens kullananlarda sık görülür. Yapay gözyaşı kullanılabilir.
<b>Alopesi</b>	%13	Doza bağımlıdır ve genellikle geri dönüşümlüdür. Şiddetli vakalarda, dozu azaltın veya bırakın. Hastaların %0,5'inde kalıcı olabilir.
<b>İmpetiginizasyon</b>	%7.5	Doktorlar şiddetli dudak iltihabı, rinoentibülit veya dermatit geliştiğinde stafilokokal impetigodan şüphelenirler. Topikal veya oral antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır.
<b>Fotosensitivite</b>	%1-5	Güneş ışınlarından uzak durulur. Güneş ışınları için koruyuculu nemlendiriciler kullanılabilir.
<b>Artralji – Myalji.</b>	%15-20	Genellikle geçicidir ve egzersizle ilişkilidir. NSAID'ler gibi ağrı kesicilere nadiren ihtiyaç duyulur.
<b>Başağrısı</b>	%5-16	Genellikle hafiftir ve terapi ihtiyacı duyulmaz. Şiddetli olduğunda ve konsantrasyon bozulduğunda ve görmede opaklaşma meydana gelirse, bir psödobeyin tümörü (%0,5) test edilmelidir. İlaç kesilirse ve daha düşük dozlarda herhangi bir yan etki görülmezse başlanabilir.
<b>Duygudurum değişiklikleri, depresyon</b>	Nadir	Depresyon öyküsü olan hastalar duygudurum dalgalanmaları açısından izlenmelidir.
<b>Gece görmede azalma</b>	?	Nadiren sürer. Hastalar gece araç kullanma konusunda dikkatli olmalıdır.

Polifenon-60; yeşil çaydan elde edilir ve polifenolik bileşiklerin bir karışımıdır. Polifenon-60'ın hafif ile orta şiddette sivilcesi olan hastalara topikal uygulaması, açık komedon ve püstüllerin ortalama hacmini azaltmıştır. Ancak polifenon-60, kapalı komedonlarda herhangi bir gelişme göstermemiştir. Polifenon-60'ın sivilce üzerinde bu terapötik etkiyi uyguladığı

altta yatan mekanizmayı belirlemeye yönelik bir in vitro çalışma, bileşiğin enflamatuvar süreci inhibe ettiğini göstermiştir (108).

Bitki özlerinden yapılan sivilce karşıtı formülasyonlar üzerine yapılan bir araştırmada, *Azadirachta indica*, *G. glabra*, *Andrographis paniculata*, *Ocimum sanctum* ve yeşil çaydan elde edilen etanolik özütlerin sivilceyi kontrol altına alınabileceği bulunmuştur (103).

Çay ağacı yağı, Avustralya'ya özgü küçük bir ağaç olan *Melaleuca alternifolia*'nın yapraklarından elde edilen uçucu bir yağdır (108, 120, 121). Esas olarak bitki terpenleri ve bunların ilgili alkollerini olmak üzere yaklaşık 100 bileşik içerir (120, 121).

En yaygın bileşen, terpinen-4-ol'dur. Akne tedavisindeki etkinliği, antibakteriyel ve antiinflamatuvar özelliklerine bağlanmıştır (108, 121). Akne tedavisi için önerilen bitkisel ilaçlar, potansiyel etkilerine göre Tablo 13'te özetlenmiştir (121).

Tablo 13: Sivilce Tedavisinde Önerilen Bitkisel Terapiler ve Etkileri (121)

Bitkisel Tedavi	Anti-enflamatuvar	Anti-bakteriyel	Anti-androjenik	Sebosüpresif
Çay ağacı yağı	+	+		
Yeşil çay	+	+	+	+
Resveratrol	+	+		
Aloe vera	+	+		
Bazı deniz yosunu türleri	+	+		
Fesleğen	+	+		
Kurkumin		+		
Linoleik asit	+			
Fesleğen yağları		+		

Yapılan bir araştırmada, 124 hasta üzerinde %5 benzoil peroksit ve %5 çay ağacı yağı içeren sulu bir jeli karşılaştırılmış, Çay ağacı yağının benzoil peroksit kadar hızlı etki göstermediği, ancak üç ay sonra akne lezyonlarının sayısını önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (120). Çay ağacı yağından elde edilen temizleme jelleri de vardır. Medikal tedavinin yanı sıra sivilce tedavisinde veya sivilceleri önlemek için kullanılabilir (121).

**Korunma:** Akneli kişilere cilt bakımı ve kozmetik seçimleri konusunda danışmanlık yapılması akne tedavisi ve destekleyici bakımın kabul edilebilirliğini artırabilir (110)

Akne de kullanılan cilt temizleyicilerin kullanıldığı alanlar, sivilceye eğilimli ciltler için temizleyici olarak kullanılır. Cildi nazikçe temizler ve topikal tedavi için hazırlar. Pürüzlü cilt ve kuruluğu önler. Akne tedavisi sırasında cilt bariyeri hasarını en aza indirerek veya düzelterek sivilce oluşumunu engeller. Aynı zamanda cilt pH'ını da korur (110).

## SONUÇ

Bakterilerin neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları dünya genelinde en sık görülen enfeksiyonlar arasındadır. Birçoğu kronik yaralardan diğerleri küçük yüzeysel lezyonlardan (impetigo yada ayak mikozu), akut travma ya da cerrahi yaralardan kaynaklanmaktadır. Bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonların klinik özellikleri, yüzeysel piyodermadan yüksek ölüm oranı ile hayatı tehdit eden miyonekroza kadar geniş bir spektrum göstermektedir. Derinin bakteriyel enfeksiyonları, dermatoloji kliniğinde görülen bozuklukların önemli bir bölümünü oluşturur. Bu nedenle enfeksiyonlara yakalanmamak için gerekli tedbilerin alınması ve hijyene dikkat edilmesi hususuna büyük özen gösterilmelidir.

## REFERANSLAR

1. Chanda S, Baravalia Y. Novel leads from herbal drugs for infectious skin diseases. *Curr Res Technol Educ Topics Appl Microbiol Microbial Biotechnol*, 2010; 1: 451-456.
2. Amparo TR, Seibert, JB, Vieira PMDA, Teixeira LFM, Santos, ODHD, Souza GHB. Herbal medicines to the treatment of skin and soft tissue infections: advantages of the multi-targets action. *Phytotherapy Research*, 2020; 34(1): 94-103.
3. Murray PR, Rosental KS, Pfaller MA. Pseudomonas ve ilişkili bakteriler (çeviri: P. Çıragil). Başustaoğlu AC (Editör). *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 6. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2010: 333-41.
4. Bulut V, Çevikbaş A, Bozkaya E. deri ve yumuşak doku enfeksiyonları. İçinde: Abbasoğlu U, Çevikbaş A. *Farmasötik Mikrobiyoloji*, 2. Baskı. Ankara: Efil Yayınevi; 2015, 286-289.
5. Golan Y. Current treatment options for acute skin and skin structure infections. *Clinical Infectious Diseases*, 2019; 68(3): 206-212.
6. Russo A, Concia E, Cristini F, De Rosa FG, Esposito S, Menichetti F, Bassetti M. Current and future trends in the antibiotic treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 2016; 22: 27-36.
7. Cundell AM. Microbial ecology of the human skin. *Microbial ecology*, 2018; 76(1): 113-120.
8. Tabassum N, Hamdan M. Plants used to treat skin diseases. *Pharmacognosy reviews*, 2014; 8(15): 52.
9. Igarashi T, Nishino K, Nayar SK. The Appearance of Human Skin Technical report: CUCS-024-05. *Department of Computer Science, Columbia University*, 2005; 88: 1-16.
10. Ahire SS, Ahire SI, Chaudhari S. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 2021; 10(4): 622-628.
11. Zaidi Z, Lanigan SW. Skin: structure and function. *In Dermatology in Clinical Practice*. 2010: 1-15.
12. Pankey GA, Katner HP, Valainis GT, Clarkson MJ, Cortez LM, Dalovisio JR. Overview of bacterial infections of skin and soft tissue and clinical experience

- with ticarcillin plus clavulanate potassium in their treatment. *American Journal of Medicine*, 1985; 79(5): 106-115.
13. Bouwstra JA, Honeywell-Nguyen PL, Gooris GS, & Ponc M. Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Progress in lipid research*, 2003; 42(1): 1-36.
  14. Türk eczacılar birliği. Derinin yapısı. [https://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/tebakademi/ilac\\_disi/2.pdf](https://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/tebakademi/ilac_disi/2.pdf) 11 .10. 2022.
  15. Buhasder kongresi. Deri Hastalıkları ve Mikrobiyata. [http://www.buhasderkongresi.com/bildiri\\_kitabi.pdf#page=22](http://www.buhasderkongresi.com/bildiri_kitabi.pdf#page=22) . 23. 11. 2022.
  16. Önsüz MF. Çevresel Etkenler Ve Deri Hastalıkları. *Estüdam Halk Sağlığı Dergisi*, 2019; 4: 72-81.
  17. Şanlı B. Çocuklarda Sık Görülen Deri Enfeksiyonları. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 2016; 8(3): 1-4.
  18. Sunderkötter C, Becker K. Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2015; 13(6): 501-526.
  19. Denk A, Karlıdağ GE, Uçak H. Bakteriyel Deri Enfeksiyonlarından İzole Edilen Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılığı ve Ampirik Antibiyotik Tedavisinin Değerlendirilmesi. *F. Ü. Sağ. Bil. Tıp Dergisi*, 2014; 28(1): 5 – 10.
  20. Stulberg DL, Penrod MA, Blatny, RA. Common bacterial skin infections. *American family physician*, 2002; 66(1): 119
  21. Yaylı S. Sık Görülen Bakteriyel Deri Enfeksiyonları/Common Bacterial Skin Infections in Children. *Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 2011; 45: 104.
  22. Çayırılı M, Parlak A, Küçükuslu N, Aydoğan Ü. Diyabetik hastalarda deri belirtileri Skin symptoms in patients with diabetes. *Smyrna Tıp Dergisi*, 2012; 2: 43-47.
  23. Kaynar Ö, Engin Rİ, Dağdeviren F, Yılmaz M, Özkan B, Öztürk S. Investigation of skin infection frequency in Turkish wrestlers. *Türkderm-Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 2017; 51(3): 84-87.
  24. Todd, JK. Staphylococcal infections. *Pediatrics in review*, 2005; 26(12): 444-450.
  25. Mason WJ, Blevins JS, Beenken K, Wibowo N, Ojha N, Smeltzer MS. Multiplex PCR protocol for the diagnosis of staphylococcal infection. *Journal of clinical microbiology*, 2001; 39(9): 3332-3338.
  26. Peters J, Price J, & Llewelyn M. Staphylococcal and streptococcal infections. *Medicine*, 2017; 45(12): 727-734.
  27. Török E, Day N. Staphylococcal and streptococcal infections. *Medicine*, 2005; 33(5): 97-100.
  28. O'Loughlin, RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, Gershman K, Craig A, Active Bacterial Core Surveillance Team. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004 *Clinical Infectious Diseases*, 2007; 45(7): 853-862.
  29. High KP, Edwards MS, & Baker CJ. Group B streptococcal infections in elderly adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2005; 41(6): 839-847.
  30. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerging infectious diseases*, 2004; 10(3): 514.

31. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *New England Journal of Medicine*, 1996; 334(4): 240-246.
32. Akıncı E, Topçu AW. İnvaziv A Grubu Streptokok Enfeksiyonları. *Flora*, 1997; 3: 170-174.
33. Kus S, Okan F, Ince Ü. Infantil Eozinofilik Püstüler Folikülit/Infantile Eosinophilic Pustular Folliculitis. *Türk Dermatoloji Dergisi*, 2008; 2(4): 131.
34. Kılınç F. Çocuklarda Bakteriyel Deri Enfeksiyonları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2018; 1-6
35. Luelmo-Aguilar J, and Santandreu MS. folliculitis. *American journal of clinical dermatology*, 2004; 5(5): 301-310.
36. Sarıcaoğlu H. Çocuklarda bez bölgesi enfeksiyonları. *Güncel Pediatri*, 2008; 6(5): 31-39.
37. Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ. Skin microflora and bacterial infections of the skin. In *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 2001; 6(3): 170-174.
38. Narcı H, Çiçek M. Acil serviste cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu bulunan hastaya yaklaşım. İçinde: Gündüz A, editör. *Acilde Enfeksiyonlu Hasta*, 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021, 34-41
39. Apaydın FE. Skin and Soft Tissue Infections. *The Journal of Turkish Family Physician*, 2011; 8-16.
40. Gül Ü. Common bacterial infections of the skin. *Ankara Medical Journal*, 2016; 16(1): 100-113.
41. Okumuş N. Yenidoğanda Sık Rastlanan Dermatolojik Sorunlar. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 2018; 10(4): 7-17.
42. Kayan G. Selülit tanılı hastalarda enflamasyon göstergesi olarak hepsidin. Sağlık Bilimler Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Sakarya: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2016.
43. Napierkowski D. Uncovering common bacterial skin infections. *The Nurse Practitioner*, 2013; 38(3): 30-37.
44. Evirgen Ö. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarında Ampirik Tedavi. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2012; 10(3): 120-12.
45. Gündefi S, Türel Ö. Ciltaltı Enfeksiyonları ve Tedavisi. *Ankem Dergisi*, 2007; 21(2): 125-135.
46. Kurt A, Gündes S, Geyik M. *Enfeksiyon Hastalıkları*. 1.baskı. İstanbul: Nobel tıp Kitap Evleri; 2013: 365-388.
47. Altuntaş M. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları. *Klinik Tıp Aile Hekimliği dergisi*, 2019; 11(1): 19-21.
48. Jain AKC. Carbuncle is an Uncle of Furuncle!—A case report. *EAS J Med Surg*, 2019; 1(6): 175-6.
49. Gümüşçü N. Vankomisin, metisilin duyarlı teikoplanin dirençli bakterilerin direnç paternlerinin belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ: Namık Kemal Üniversitesi, 2019.
50. Sönmez U, Atalay S, Ersan G, Şamlıoğlu P, Köse Ş. Evaluation of Efficacy of Tigecycline in Non-Purulent Skin and Soft Tissue Infections. *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital*, 2020; 30(2): 176-181.
51. Yıldırım F. Ölümcül Toplum Kökenli Enfeksiyonlar: Toksik Şok Sendromu, Post Splenektomi Enfeksiyonu, Meningokoksemi. *Türkiye Klinikleri J Intensive Care-Special Topics*, 2018; 4(1): 90-6.

52. Gillet Y, Henry T, Vandenesch F. Fulminant staphylococcal infections. *Microbiology Spectrum*, 2018; 6(5): 6-5.
53. Arıbaş E. Toksik Şok Sendromu. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 1995; 2(3): 23-25.
54. Todd, J. K. Toxic shock syndrome. *Clinical microbiology reviews*, 1988; 1(4): 432-446.
55. Schlievert PM, Davis CC. Device-associated menstrual toxic shock syndrome. *Clinical microbiology reviews*, 2020; 33(3): e00032-19.
56. Issa NC, Thompson RL. Staphylococcal toxic shock syndrome: suspicion and prevention are keys to control. *Postgraduate Medicine*, 2001; 110(4) : 55-62.
57. Burnham JP, Kollef MH. Understanding toxic shock syndrome. *Intensive care medicine*, 2015; 41(9): 1707-1710.
58. Mockenhaupt M, Idzko M, Grosber M, Schöpf E, Norgauer J. Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in Germany. *Journal of investigative dermatology*, 2005; 124(4): 700-703.
59. Patel GK, Finlay AY. Staphylococcal scalded skin syndrome. *American journal of clinical dermatology*, 2003; 4(3): 165-175.
60. Ladhani S, Evans RW. Staphylococcal scalded skin syndrome. *Archives of disease in childhood*, 1998; 78(1): 85-88.
61. Gökçeoğlu E, Körkoca H. Stafilokoksik Haşlanmış Deri Sendromu. *Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2013; 1(2): 127-136.
62. Liy-Wong C, Pope E, Weinstein M, Lara-Corrales I. Staphylococcal scalded skin syndrome: An epidemiological and clinical review of 84 cases. *Pediatric Dermatology*, 2021; 38(1): 149-153.
63. Patel GK. Treatment of staphylococcal scalded skin syndrome. *Expert review of anti-infective therapy*, 2004; 2(4): 575-587.
64. Cole C, Gazewood JD. Diagnosis and treatment of impetigo. *American family physician*, 2007; 75(6): 859-864.
65. Brown J, Shriner DL, Schwartz RA, Janniger CK. Impetigo: an update. *International journal of dermatology*, 2003; 42(4): 251-255.
66. Leiblein M, Marzi I, Sander AL, Barker JH, Ebert F, Frank J. Necrotizing fasciitis: treatment concepts and clinical results. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2018; 44(2): 279-290.
67. Puvanendran R, Huey JCM, Pasupathy S. Necrotizing fasciitis. *Canadian Family Physician*, 2009; 55(10): 981-987.
68. Goh T, Goh LG, Ang CH, Wong CH. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *British Journal of Surgery*, 2014; 101(1): 119-125.
69. Young MH, Aronoff DM, & Engleberg NC. Necrotizing fasciitis: pathogenesis and treatment. *Expert review of anti-infective therapy*, 2005; 3(2): 279-294.
70. Green RJ, Dafoe DC, and Rajfin TA. Necrotizing fasciitis. *Chest*, 1996; 110(1): 219-229.
71. Shimizu T, Tokuda Y. Necrotizing fasciitis. *Internal Medicine*, 2010; 49(12): 1051-1057.
72. Liu Y, Chan, TC, Yap LW, Luo Y, Xu W, Qin S, ... & Liu SL. Scarlet fever resurgence in China: a 13-year population-based surveillance study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2018; 18(8): 903-912.
73. Çiftçi E, & Karbuz A. Kızıl. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2020; 14(1): 54-54.

74. Tse H, Bao JY, Davies MR, Maamary P, Tsoi HW, Tong AH, Yuen KY. Molecular characterization of the 2011 Hong Kong scarlet fever epidemic. *Journal of Infectious Diseases*, 2012; 206(3): 341-351.
75. Yılmaz Ş, Yılmaz AA, Köksal AO, Tayfur AÇ, Selen G, Özdemir O, Andıran N. Kızıl ile ilişkili Nadir Bir Komplikasyon: Akut Hepatit. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2015; 9(2): 137-139.
76. Hurst JR, Brouwer S, Walker MJ, McCormick JK. Streptococcal superantigens and the return of scarlet fever. *PLoS Pathogens*, 2021; 17(12): 1-6.
77. Michael R. Wessels Dr. Pharyngitis and scarlet fever. *Streptococcus pyogenes: From Basic Biology to Clinical Symptoms*, 2016; 1-14.
78. Basetti S, Hodgson J, Rawson TM, Majeed A. Scarlet fever: a guide for general practitioners. *London Journal of Primary Care*, 2017; 9(5): 77-79.
79. Andrey DO, Posfay-Barbe KM. Re-emergence of scarlet fever: old players return? *Expert review of anti-infective therapy*, 2016; 14(8): 687-689.
80. Duncan DL. Scarlet fever: Clinical overview of a rising public health concern. *British Journal of School Nursing*, 2019; 14(2): 65-68.
81. Brockmann SO, Eichner L, Eichner M. Constantly high incidence of scarlet fever in Germany. *The Lancet Infectious Diseases*, 2018; 18(5): 499-500.
82. You Y, Qin Y, Walker, MJ, Feng L, Zhang J. Increased Incidence of Scarlet Fever-China, 1999– 2018. *China CDC Weekly*, 2019; 1(5): 63.
83. Inghammar M, Rasmussen M, Linder A. Recurrent erysipelas-risk factors and clinical presentation. *BMC infectious diseases*, 2014; 14(1): 1-6.
84. Baz K, Üstünsoy D, İkizoğlu, G. Erysipelas and tinea pedis. *Turkderm-Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 2004; 38(2): 116-119.
85. Türk Dermatoloji Derneği Hasta Bilgilendirme Broşürü. Erizipel. [https://turkdermatoloji.org.tr/media/hasta\\_bilgilendirme/Erizipel.pdf](https://turkdermatoloji.org.tr/media/hasta_bilgilendirme/Erizipel.pdf) . 16 kasım 2022.
86. Bonnetblanc JM, Bédane C. Erysipelas. *American journal of clinical dermatology*, 2003; 4(3): 157-163.
87. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard, P, Vaillant, L, Chosidow O, Bastuji-Garin S. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *Bmj*, 1999; 318(7198): 1591-1594.
88. Webb E, Neeman T, Bowden, FJ, Gaida J, Mumford V, Bissett, B. Compression therapy to prevent recurrent cellulitis of the leg. *New England Journal of Medicine*, 2020; 383(7): 630-639.
89. Dalal A, Eskin-Schwartz M, Mimouni D, Ray S, Days W, Hodak E, Paul M. Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017; 6: 6-8.
90. Phoenix G, Das S, Joshi M. Cellulite diagnosis and treatment. *BMJ*, 2012; 345: 2-8.
91. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: a review. *Jama*, 2016; 316(3): 325-337.
92. Kartal SP, Altunel CT, Akgül A. *Deri enfeksiyonları*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. 97-104.
93. Del Giudice P, Plainvert C, Hubiche T, Tazi A, Fribourg A, Poyart, C. Infectious cellulitis caused by *Streptococcus halichoeri*. *Acta Dermato-Venereologica*, 2018; 98(3): 378-379.

94. Simonsen SE, Van Orman ER, Hatch BE, Jones SS, Gren LH, Hegmann KT, Lyon JL. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiology & Infection*, 2006; 134(2): 293-299.
95. Törün SH, Sütçü M, Karagenç A, Karakaş Z, Odalı, P, Karaman S, Somer A. Fankoni aplastik anemisi tanılı çocuk hastada *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonuna bağlı gelişen ektima gangrenozum. *Çocuk Dergisi*, 2016; 16(2): 98-101.
96. Alan S, Tezer H, Devrim İ, Kara A. Öncesinde Sağlıklı Olan Pediatrik Hastada Ektima Gangrenozum. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2009; 3(1): 25-27.
97. Özdemir S, Görgülü O, Özdemir N, Sürmelioglu Ö, Akbaş Y, Turgut M, Yozcu M. Ektima gangrenosumlu psödomonas sepsisinde görülen fasial sinir paralizisi. *Cukurova Medical Journal*, 2013; 38(1): 126-130.
98. Karbuz A, Özdemir H, Şimşek, GK, Çiftçi E, İnce E, Doğru Ü. Önceden sağlıklı olan bir çocukta ektima gangrenozum. *Türk Pediatri Arşivi*, 2013; 48(1): 68-70.
99. Tuğcan ALP, Gözden HE, Özkalemkaş F, Şahin AB, Özkocaman V, Ersal T, Rıdvan A. *Pseudomonas* Dışı Ektima Gangrenosum: *Fusarium* Enfeksiyonu Olgusu. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2014; 40(3): 161-164.
100. Mouna K, Akkari H, Faten H, Yosra K, Hichem B, Maha M, Jamelledine Z. Ecthyma gangrenosum caused by *Escherichia coli* in a previously healthy girl. *Pediatric Dermatology*, 2015; 32(4): 179-180.
101. Vaiman M, Lasarovitch T, Heller L, Lotan G. Ecthyma gangrenosum versus ecthyma-like lesions: should we separate these conditions. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*, 2015; 24(4): 69-72
102. Mikrobiyoloji.org. *P.aeruginosa* etkeni. <http://www.mikrobiyoloji.org>. 22. 11. 2022.
103. Nasri H, Bahmani M, Shahinfard N, Nafchi AM, Saberianpour S, Kopaei MR. Medicinal plants for the treatment of acne vulgaris: a review of recent evidence. *Jundishapur journal of microbiology*, 2015; 8(11): 2-9.
104. Güngör E. Akne. *Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi*, 2012; 6(4): 138-149.
105. Kumar GS, Jayaveera KN, Kumar CK, Sanjay UP, Swamy BM, Kumar DV. Antimicrobial effects of Indian herbs against acne-causing bacteria. *Tropical journal of pharmaceutical research*, 2007; 6(2): 717-723.
106. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, Monfrecola G. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatology research and practice*, 2010:1-9.
107. Ünal E. Akne Şiddetinin Derecelendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, 2016; 9(2): 34-40.
108. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, Du Plessis J, Gerber M. Treatment modalities for acne. *Molecules*, 2016; 21(8): 1063.
109. Aksaç SE, Bilgili SG, Yavuz İH, Yavuz GÖ. Akne vulgariste etyopatogenezi. *Van Tıp Dergisi*, 2009; 25(2): 260-267.
110. Plewing G. Akne. İçinde: Sarıcaoğlu, H ve Ünal, İ. *Akne ve Rozase Tanı ve Tedavi*, 6.baskı. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018, 40-330.

111. Peker M, Taştan HB, Arca E, Erbil AH, Gür AR. Akne vulgariste eritipikalromisin, tetrasiklin ve klindamisinin yürütülmesi. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*, 2004; 38(3): 199-207.
112. Aydemir EH. Akne vulgaris; etiyojiden görevlendirme. *Türk Pediatri Arşivi*, 2011; 46(11): 32-34.
113. Bilgiç Ö, Muharrem AK. Akne vulgaris' li hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 2011; 18(2): 111-114.
114. Çakmak İ. Akne tedavisi için renal replasman tedavisinin tedavisi alan hastalarda hasta eğitimi ve ilaç etkileşimleri. Sağlık Bilimler Enstitüsü, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Medipol Üniversitesi, 2019.
115. Kanlayavattanakul M, Lourith N. Therapeutic agents and herbs in topical application for acne treatment. *International journal of cosmetic science*, 2011; 33(4): 289-297.
116. Titus S, Hodge J. Acne diagnosis and treatment. *American family physician*, 2012; 86(8): 734-740.
117. Tan AU, Schlosser BJ, Paller AS. A review of the diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *International journal of women's dermatology*, 2018; 4(2): 56-71.
118. Katsambas, A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clinics in dermatology*, 2004; 22(5): 412-418.
119. Newman MD, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. Therapeutic considerations for severe nodular acne. *I'm J Clin Dermatol*. 2011; 12(1): 7-14.
120. Shenefelt PD. Biomolecular and Clinical Aspects. İn: Benzie IFF, Wachtel-Galor S.(eds). *Herbal treatment for dermatological disorders*, 2. Edition. Francis: boca rotan; 2012.
121. Demir FT. Akne Tedavisinde Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemleri. *Turkderm-Turkish Archives of Dermatology & Venereology*, 2020; 54(1): 62-66.



# **Virüslerin Neden Olduğu Deri Enfeksiyonları**

**Abdalbaki AKSAKAL<sup>1</sup>**

Prof. Dr.; Adıyaman Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Temel Bilimler Bölümü Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı [abakiaksakal@gmail.com](mailto:abakiaksakal@gmail.com) ORCID No: 0000.-0002-1622-5111

## ÖZET

Deri hastalıkları, insan deri ve mukozasında görülen hastalıklardır. Derinin kalınlığı 0.05-3 mm arasında değişiklik göstermekte olup epidermis, dermis ve en altta deri altı tabakasından oluşmaktadır. Epidermis birçok epitel hücre katlarından oluşmuş dış tabakadır. Epidermisin en dış yüzeyi stratum corneum, keratin adı verilen, su geçirmeyen, protein içeren ölü hücrelerden meydana gelmiştir. Epidermisin sağlam yapısı mikroorganizmalara karşı etkili bir fiziksel engeldir. Daha alttaki derinin kalın kısmı olan dermis, esas olarak bağ dokudan oluşmuştur. Kıl dipleri, ter ve yağ bezleri dermis tabakasından yer alır ve mikroorganizmaların deriye ve daha alt dokulara girmesine yol açabilir. Normal deri, enfeksiyon etkenlerine karşı koruyucudur. Deri enfeksiyonları epitel dokudaki zedelenmeler ve çizikler nedeniyle oluşur. Hastalık durumunda deride oluşan döküntülere "ekzantem" artan döküntülere ise "enentem" adı verilir. Birçok sistemik hastalıkta deri lezyonları görülmektedir. Lezyonlardaki farklılıklar hastalık bulgularının tanımında yardımcı olur. Özellikle yüz ve el enfeksiyonlarında çabuk ve etkili tedavi uygulanmalıdır. Bu bölümde derinin viral enfeksiyonlarından olan kızamık, kızamıkçık, Reye sendromu, siğil, suçiçeği, uçuk, zona zoster, herpetik dolama, eritema infeksiyozum, roseola infantum ve bu hastalıkların tanı, tedavi, korunma yöntemleri anlatılacaktır.

*Anahtar Kelimeler: Deri, Virüs, Enfeksiyon, Tanı, Tedavi*

---

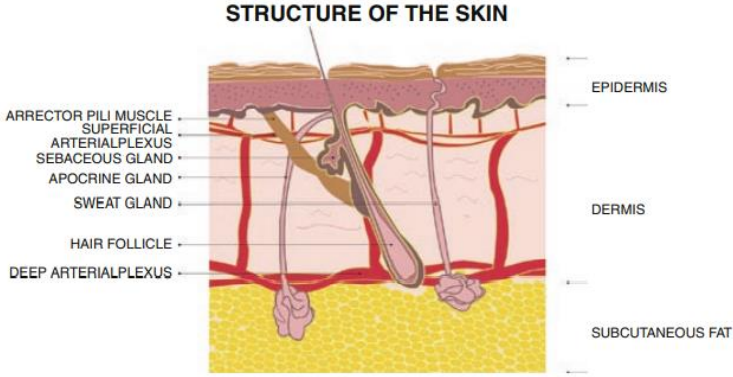
## GİRİŞ

### **Deri**

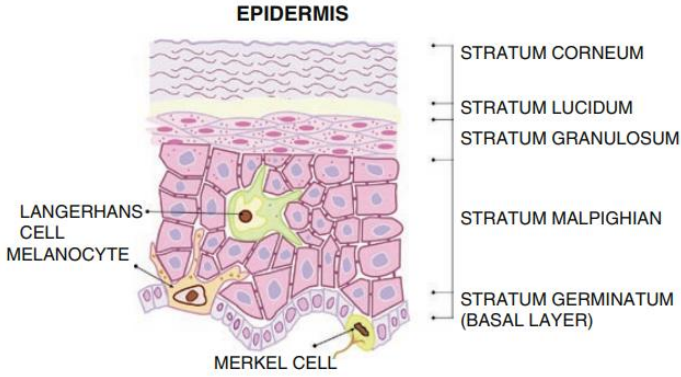
Yetişkin bir insanın vücudunun dış yüzeyi yaklaşık 1,7 m<sup>2</sup> deri ile kaplıdır ve deri vücut ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturur. Deri, aynı zamanda vücudun ilk korunma hattıdır ve vücudu dış etkenlerden korur. Deri kalınlığı kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama 0.05-3 mm'dir. Deri; epidermis, dermis ve en altta deri altı tabakasından (Şekil 1) ibarettir (1-3).

### **Epidermis**

Epidermis, epitel hücre katmanlarından oluşan dış tabakadır ve birçok farklı hücreden oluşmuştur (%95'i Keratinositler). Epidermisteki diğer hücre tipleri ise Melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkels hücreleridir. Langerhans hücreleri derideki ilk immünolojik savunma hattıdır. Epidermiste kan damarı mevcut değildir. Gerekli besinleri dermoepidermal bileşkeden yayılan dermise ait kan damarlarından alır. Epidermisin en dış yüzeyinde Stratum corneum adı verilen keratin yapıları tabaka bulunur. Bu tabaka su geçirmez, ölüdür ve protein içerir. Stratum corneum derideki en önemli fiziksel bariyerdir. Epidermisin sağlam yapısı zararlı mikroorganizmalara karşı kuvvetli bir fiziksel engel oluşturur (Şekil 2) (1, 3).



Şekil 1: Derinin Yapısı (1)



Şekil 2: Epiderminin Yapısı (1)

#### *Epiderminin katmanları:*

- Stratum corneum: Çekirdeksiz hücrelerden oluşmaktadır.
- Stratum lucidum: Yalnızca avuç içinde ve ayak tabanlarında mevcuttur.
- Stratum granulosum: Epidermal çekirdekler burada parçalanır.
- Stratum malpighian: Epidermisteki en kalın ve en güçlü katmandır.
- Stratum germinatum: Epidermiste bölünme geçiren tek hücre tipidir.

Epidermal hücre türlerinden olan Keratinositler, epiderminin her katmanında mevcuttur. Epiderminin ana hücreleri olan Melanositler, dendritik pigment sentezleyen hücrelerdir. Langerhans hücreleri ise dendritik immünolojik aktif hücrelerdir ve Stratum malpighian'da bulunur. Merkel hücreleri, sadece tüysüz ciltte mevcut olmakla birlikte dokunma duyusu ile ilişkilidir (1).

#### **Dermis**

Dermis, epiderminin daha alt kısmında bulunmakla beraber esas olarak bağ doku yapısındadır. Bu tabaka, derinin sert lifli tabakasıdır. Kollajen lifleri, elastik lifler, temel madde (glukozaminoglikanlar), fibroblastlar, dermal dendrositler (bağışıklık ile ilgili dendritik hücreler), mast hücreleri,

histiyositler, kan damarları, sinirler ve lenfatikleri içerir (1, 3).

Dermisin üst kısmında papiller dermis, alt kısmında ise retiküler dermis bulunur. Bu iki tabakanın belirleyici bir sınır yoktur. Papiller dermisin lifleri incedir. Buna karşın retiküler dermisin lifleri kalın ve kabadır, epidermal rete sırtları ile iç içe durumdadırlar. Kıl dipleri, ter ve yağ bezleri dermis tabakasındadır ve mikroorganizmaların deriye ve derinin daha derin dokularına girmesine sebebiyet verir. Ter, tuz ve lizozim enzimleri çerir, deriyi nemlendirir ve bazı mikroorganizmaların çoğalmasına sebep olabilir (1, 3).

### **Deri Altı Tabakası**

Deri altı tabakası, dermisin hemen altındadır. Büyük kan damarlarını ve sinirleri içeren bir yağ ve bağ dokusu tabakasıdır. Sinirlerden ve kan damarlarından geçen yağ hücrelerinin lobülleri ve bağ dokusu septalarından oluşmuştur. Septanın kollajeni, dermisin kollajeni ile süreklidir. Bu doku ısı yalıtıcılığı sağlar. Vücudu fiziksel travmalardan korur ve besinlerden enerji depolanmasında rol alır. Bu tabakanın büyüklüğü bireylerde farklılık gösterir, aynı bireyde de bulunduğu cilt bölgesine göre farklı büyüklükte olabilir (1).

Normal sağlıklı deri, enfeksiyon etkenlerine karşı koruyucudur. Deri enfeksiyonları, epitel dokuda oluşan zedelenmeler ve çiziklerden dolayı oluşur. Hastalık durumunda deride oluşan döküntülere "ekzantem" adı verilir. Mukozalarda görülen kırmızı döküntüler ve lezyonlar her zaman deri enfeksiyonu belirtileri değildir. Birçok sistemik hastalıkta deri lezyonları görülmektedir (Tablo 1). Küçük, içi sıvı dolu lezyonlara "vezikül", geniş veziküllere "bül", kabarık kırmızı lezyonlara papül, içi irinle dolu papüllere de "püstül" denir (3, 4).

Tablo 1: Derinin Primer Lezyonları (4)

Lezyon tipi	Tanım
<b>Makül</b>	Deride herhangi bir büyüklükte renk değişiklikleri
<b>Papül</b>	Deriden kabarık, katı, çapı küçük (0.1-0.5cm) kabarıklıklar
<b>Plak</b>	Deriden kabarık çapı 0.5 cm'den büyük kabarıklıklar. Çoğunlukla papüllerin birleşmesiyle olur
<b>Ürtiker</b>	Yuvarlak, oval, deriden kabarık, sert, üzeri düz, skuamsız lezyonlar
<b>Purpura</b>	Basınca kaybolmayan, deri seviyesinde ve eritrositlerin ekstrasvazasyonuna bağlı olarak oluşan döküntüler
<b>Vezikül</b>	Sınırları belli, çapı 0.5 cm'den küçük içi sıvı dolu kabarcıklar
<b>Bül</b>	Vezikül ile aynı, fakat çapı 0.5 cm'nin üzerinde olan lezyonlar
<b>Püstül</b>	İçinde pürülan materyal olan deriden kabarık lezyon
<b>Nodül</b>	Papüle benzerdir. Ancak dermis veya subkutan dokuda daha derine yerleşir. Papülden boyutundan daha çok palpe edilebilmesi ve daha derinde olmasıyla ayrılır.

Lezyonlardaki farklılıklar hastalık bulgularının tanımında yardımcı olur. Yüz enfeksiyonlarında enfeksiyonun kafa içine yayılma riski olduğundan dolayı yüz ve el enfeksiyonlarının tedavisi hızlı ve etkili bir şekilde yapılmalıdır (3, 4).

## VİRÜSLERİN NEDEN OLDUĞU DERİ ENFEKSİYONLARI

Viral enfeksiyonların kökeni insanlık tarihinin köklerine kadar dayanmaktadır. Bunlardan birisi olan çiçek hastalığı geçmişte en çok görülen ve korkulanı olmasına karşın günümüzde eradike edilmiştir (5).

Derinin, epidermis, dermis ve deri altı tabakasının viral invazyonu ve enflamasyonu sonucu oluşan enfeksiyonlar genel anlamda derinin viral enfeksiyonları olarak adlandırılmaktadır. Deri vücudun en büyük organı olup, vücudu dış ortamdan ayıran ve koruyan bir bariyerdir. Bu bariyerin yapısının bozulması, virüslerin deri ve deri altındaki dokulara yerleşmesine ve dolayısıyla derinin viral enfeksiyonlarının başlamasına sebep olur. Virüsler, bu bölgede lokalize olabilir veya kan ve lenf damarları yoluyla sistemik dolaşıma geçerek sistemik ve fokal enfeksiyonlar oluşturabilir (6, 7).

Bu enfeksiyonlar için önemli risk faktörleri; travma, yanma, fiziksel bası, Diyabetes Mellitus, morbid obezite, malignite gibi kronik hastalıklar, venöz/lenfatik yetmezlik, hayvan ya da insan ısırıkları, fungal deri enfeksiyonları, böbrek/karaciğer yetmezliği, intravenöz ilaç bağımlılığı, lenfatik drenajı bozan cerrahi işlemler, süt çocuklarında 38°C üzerine çıkan vücut sıcaklığı olarak sıralanabilir (6).

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları değişik klinik özelliklere sahip enfeksiyonları içermektedir. Bu enfeksiyonların klinik tanısı ve tedavisi, etiyolojik tanısına kıyasla daha kolay olmaktadır. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonuna sahip bir hastadan alınacak ayrıntılı öykü (hastanın bağışıklık durumu, yaşı, yaşadığı bölge, seyahat hikayesi, ameliyat ve/veya travma hikayesi, hayvanlarla temas, ısırık hikayesi), fizik muayenede enfeksiyonun lokalizasyon tespiti, sistemik toksisite semptom ve bulgularının varlığı (ateş, hipotermi, hipotansiyon, taşikardi) hekimin tanı koyabilmesi ve uygun tedavi başlatabilmesi için son derece önemlidir (6, 7).

### ***Sigil (Warts)***

Sigil, İnsan Papilloma Virüsün (Human Papilloma Virus-HPV) epidermisi enfekte etmesi sonucu ortaya çıkan benign deri büyümesidir. Sıklıkla el ve ayaklarda görülmesine karşın tüm vücutta ortaya çıkabilmektedir. HPV, sigillere neden olur. Sigile doğrudan temasla veya sigile temas etmiş olan bir şey ile temas sonrası oluşabilir. Sigile temasta bulunan herkes bulaşa karşı risk altındadır. Fakat çocuklar, gençler, tırnak yiyen bireyler ve bağışıklığı zayıf olan bireylerde bulaş ihtimali daha yüksektir. Ayrıca derinin bütünlüğünün bozulması da bulaşmayı kolaylaştırmaktadır (8).

HPV'nün 100'den fazla tipi vardır. Bunlardan birçoğu semptomsuz seyretmektedir. Ancak HPV'nin 40'a yakın türü (HPV-1-40) sigile sebep olmaktadır. HPV-16 ve HPV-18 tipleri İnvaziv karsinoma ile ilişkilidir. Bazı türleri de kanser gibi ölümcül hastalık tablolarına yol açabilir. En sık karşılaşılanı ise rahim ağzı kanseridir (3, 9).

Oluşan lezyonların lokalizasyonu, taşıyıcının bağışıklığı ve epitelin

yapısına bağlıdır. Ağız, genital ve konjunktival mukozalar HPV'ye karşı duyarlı bölgelerdir. Servikal enfeksiyona neden olan HPV tip 16, 18, 31, 33 ve 35 doğurganlık çağındaki kadınlarda bulunabilir. Fokal epitelyal hiperplazi ile ilişkili olan Tip-13 yalnızca ağız mukozasına özgündür. Tip-6 ve Tip-11 dış genital ve perianal bölgede lezyon (kondiloma akuminata) oluşturur. Bu lezyonlar nadiren malign hale dönüşür. Birçok siğil lezyonları kendiliğinden iyileşebilir (3).

#### ***Plantar Siğil (Plantar verrü)***

Ayak tabanına yerleşen siğiller zaman zaman kümesel yerleşim oluştururken üzerinde siyah noktalar da görülebilmektedir. Siğiller bu bölgede kabarıklık oluşturmaz, daha çok düz yüzeyle ve içe doğru büyüme gösterecek şekilde yerleşirler, böylece nasırla karıştırılabilirler. Ayak siğili bulunan hasta yürürken şiddetli ağrı yaşayabilir (8).

#### ***Yaygın/Basit Siğil (Verruka vulgaris)***

En sık görülen siğil tipidir. Çoğunlukla parmakta, tırnak çevresinde ve elin dış yüzeyinde görülmektedir. Deride yaranama ve tırnak yeme alışkanlığının olması birer risk faktörüdür. Derinin renginde, pürüklü yüzeyle ve bazı durumlarda üstünde siyah noktaların da görüldüğü deri kabarıklıkları (Şekil 3) olarak karşımıza çıkmaktadır (8).



Şekil 1: Verruka vulgaris (8)

#### ***Düz siğiller (Plan verrü)***

Başta yüz olmak üzere tüm vücutta görülebilmektedir. Erkeklerde tıraş olurken, yüze yerleşen siğiller çok hızlı bir şekilde çevreye bulaşır ve sayısı artar. Düz yüzeyle deriden hafif koyu renkli görülmektedirler (Şekil 4). Diğer bölgelerde görülen siğillere nispeten daha küçük yapıdadırlar (8).



Şekil 2: Yüzde Düz Siğil (8)

### ***Saplı siğiller (Filiform verrü)***

Çoğunlukla yüzde, ağız ve göz çevresinde oluşur. Hızlı bir şekilde büyürler. Dar taban üzerinde ince gövdeli ipliksi uzantılar halinde (Şekil 5) görülmektedir (8).



Şekil 3: Saplı Siğil (8)

### ***Tedavi***

Siğil tedavisi, semptomatiktir. HPV'nü doğrudan etkisiz hale getiren bir ilaç halen yoktur. Genellikle nemli yüzeylerde topikal tedavi olumlu sonuçlar vermektedir. Tedavi yöntemleri arasında kriyoterapi, sıvı azotla dondurma, koterizasyon, interferon veya cerrahi uygulama ve topikal kimyasal ilaçlardan %0,5'lik podofilin solüsyonu, %25'lik podofilin-resin trikoloroasetik asit, 5-floro ürasil, sinekateşin kullanılması bulunmaktadır. Podofilin, siğilleri tahrip eden antimitotik bir ilaçtır. Siğil alanı 10 cm<sup>2</sup>'den az olmalı ve günlük maksimum doz 0,5 mL'yi aşmamalıdır. Kullanımı sırasında deride lokal tepkimeler gerçekleşebilir. İmiquimod, topikal olarak kullanılan aktif bağışıklık arttırıcı bir ilaçtır. İnterferonun ve diğer sitokinlerin gelişimini stimüle eder. Uygulaması haftada en fazla 3 kere olup 16 haftayı geçmemelidir. En sık görülen yan etkileri tahriş, kızarıklık, hipopigmentasyondur. Sinekateşin merhem, yeşil çaydan elde edilebilen kateşini içermektedir. Uygulaması günde 3 doz olup 16 haftayı geçmemelidir. Merhemini uygulandığı alan yıkanmamalıdır. Hamilelerde, HIV ve Herpes Simpleks Virus (HSV) taşıyanlarda ve immün yetmezlik durumunda kullanılmaz. Kriyoterapi, düşük sıcaklık vererek (sıvı nitrojen veya argon gazı ile dondurarak) siğilleri tahrip etme yöntemidir. Cerrahi yöntemlerle tek seansta siğiller tedavi edilebilmektedir. Tek seferde uygulanmasına rağmen daha uzundur ve özel ekipmanlar gerektirmektedir. Lokal anestezi uygulanır ve siğiller elektrokoter ile tahrip edilir. Başka bir seçenek ise siğillerin cerrahi bıçak ile yüzeysel olarak uzaklaştırılması, lazer uygulanması veya kazınmasıdır. Yaygın siğillerde cerrahi tedavi önerilmektedir. Bunlara alternatif intralezyonel interferon, fotodinamik terapi ve topikal sidofovir gibi tedavilerve kombine tedavi yöntemleri de mevcuttur. Kombine tedavi olarak dondurma (kriyoterapi), podofilin ve sinekateşin kombinasyonudur. Bu tedavideki amaç, siğillerin uzaklaştırılıp tekrarların engellenmesidir (3, 8).

### ***Korunma***

Siğile karşı en önemli korunma yöntemi bulaşlı dokuyla doğrudan

temastan kaçınmaktır. 2006'da dünya genelinde ve ülkemizde piyasaya sürülmüş olan bir aşı alternatif bir korunma yöntemi olmuştur. HPV-6, 11, 16, 18 türlerine karşı bu üç dozluk aşıyla tam korunma sağlanmaktadır. Bu dört tip HPV dışında diğer tiplere karşı koruma sağlamamaktadır. Dozlama 0, 2 ve 6. aylarda yapılmaktadır. Aşı özellikle cinsel açıdan aktif olmayan bireylere uygulanır. Ancak cinsel aktif bireylere de yapılabilir. Çünkü bireyin cinsel aktif olması virüsü mutlaka taşıdığı anlamına gelmez ve birkaç tür ile enfekte ise bile diğer türlere karşı koruma sağlaması söz konusudur. Bilinen bir yan etki olmamasına rağmen gebelere uygulanmamaktadır (3, 9).

### ***Suçiçeği (Varicella)***

Suçiçeği, etkeni Herpes virüs ailesinden Varisella-Zoster virus (VZV)'ün yol açtığı genellikle 15 yaşından küçük çocuklarda görülen, oldukça bulaşıcı ve epidemilere yol açabilen, viral, döküntülü bir hastalıktır. VZV, Alfa Herpes virüs ailesinde çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Virüsün zarfında ve enfekte olmuş hücrenin zarında virüse dair spesifik 7 farklı glikoprotein olduğu keşfedilmiştir. Bu glikoproteinlerin, virüsün patogeneze, hücrel ve humoral immünitenin gelişimi ve virüsün DNA'sının replikasyonunda rol aldığı bilinmektedir. Suçiçeği, her hastada döküntü göstermesiyle karakterizedir. İmmün sistemi yeterli çocuklarda çoğu zaman iyi seyirli ve kendini sınırlayan bir hastalık olmakla beraber sebep olduğu kaşıntı, bakteriyel deri enfeksiyonlarına da yol açabilir. Sağlıklı çocuklarda ensefalit, pnömoni gibi komplikasyonlar nadiren de olsa (%0.1-0.2) görülebilmektedir. İmmün sistemi baskılanmış veya bozuk olan çocuklarda ise VZV'nün organlara yayılımıyla beraber ensefalit, hepatit, pnömoni ve nefrit gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu hastalarda ilerleyici suçiçeğinin mortalite oranı %20 olarak bildirilmiştir (3, 5, 10-13).

Orta Avrupa'da 1986-1996 yıllarında yapılan çalışmalarda suçiçeğine bağlı komplikasyonların iklim şartlarına bağlı olduğu öne sürülmüştür. Hacettepe Üniversitesi polikliniklerine başvuran suçiçeği olgularının genelinin 3-7 yaş arası çocuklar olması ve suçiçeğine genellikle Kasım ve Nisan ayları arasında yakalanmaları dikkat çekmiştir. Ülkemizdeki çok merkezli çalışmalara göre en fazla Ocak ve Haziran aylarında suçiçeği vakaları ile karşılaşmıştır. En az vaka ise Eylül ayında gözlemlenmiştir. Buradan hareketle iklim şartlarının suçiçeği enfeksiyonunu etkilediği düşünülmektedir (11).

Suçiçeği gebelerde ağır seyreder. Hatta hamileliğin son trimesterinde pnömoni, erken doğum ve ölüm tehlikesi yüksektir. Enfeksiyon gebelerde doğumdan 5 gün önce veya doğum sonrası 2 gün içinde başlarsa bebekte ölüm oranı %30'a ulaşabilir. Gebeliğin ilk trimesterinde yaşanan suçiçeği enfeksiyonu doğumsal malformasyonlara (deride yaygın dermatomal skarlar, göz anomalileri, ekstremitte hipoplazileri, Santral Sinir Sistemi bozuklukları) yol açarak fetusa ciddi zarar verir. Sistemik kortikosteroidler immünsupresif etki gösterir ve inkübasyon döneminde kullanılırsa immün yetmezliğe sebep olan hastalığı olmayanlarda da suçiçeğini ağır geçirmeye sebep olur (3, 14).

Suçiçeği, çocukluk çağında enfekte kişilerden hava, damlacık ve direkt temas yolu ile yüksek derecede bulaşır. Direkt temas olmadan da bulaşabilir. Bu nedenle "koridor hastalığı" da denilmektedir. Kuluçka süresi 14-16 gündür. Varisella-zoster immünglobulin (VZIG) alan hastalarda 28 güne kadar uzar, immünsupresyon uygulanan bireylerde ise bu süre 21 gündür. Suçiçeği olan gebeden doğan bebekte suçiçeği 1-16 günde oluşabilir. Bulaştırıcılık döküntüden 7 gün öncesinde başlar, döküntü boyunca da bütün lezyonlar kuruyana kadar devam eder. En yüksek bulaştırıcılık döküntü öncesi dönemdir (3, 11, 15, 16).

Sağlıklı çocuklarda ateş, baş ağrısı, karın ağrısı ile başlar. Vücuttaki döküntüler makül, papül, vezikül, püstül şeklinde seyreder. Varisella vezikülleri önce sırtta, daha sonra yüz, boğaz, omuz başı, saçlı deri, kolların iç kısmı ve göğüs bölgesinde görülür. Lezyonlar kaşıntılıdır. Ağız, konjunktiva ve vajina mukozasında tipik lezyonlar olabilir. Veziküller yüz, bacak ve kolların alt bölümlerinde azdır. Gözde ve genital mukozada, bilekte, avuç içi ve ayak tabanlarında nadiren görülür (3).

Kaşıntılı, ateşli, polimorfik, veziküler döküntüler oluşturan bir hastalıktır (Şekil 6). Prodromal dönemin ardından deride önce kaşıntılı eritemli makül halinde başlayan daha sonra veziküle dönen lezyonlar görülür. Döküntü saçlı deride, yüzde ve gövdede başlayıp santral ve sentripedal yayılım gösterebilir. Orofarinks ve vajina gibi mukozalarda da tutulum gözlenebilir. Göz kapagında da lezyon olabilir fakat ciddi korneal tutulum nadir görülür. Lezyonlar başta kaşıntılı makül halinde başlar ve hızlı bir şekilde papüle döner, papüllerin içi sıvı dolarak veziküller oluşur daha sonra sıvı bulanıklaşır ve göbikleşme olur. Her döküntünün farklı evrede olmasından dolayı polimorfizm gösteren bir hastalıktır. Lezyonlar genelde gövdede daha sıktır ve aynı anda farklı bölgelerde farklı evrelerde lezyonlar görülebilir. Bu suçiçeği için spesifik bir durumdur. Döküntüler bir hafta içinde kabuklaşarak iyileşir. Fakat özellikle ileri yaşlarda daha fazla yaşanan komplikasyonları önemli morbidite ve hatta mortaliteye sebep olabilir. Döküntüler kaybolduktan sonra hafif hipopigmentasyon bir haftaya kadar devam edebilir, sekonder enfeksiyon olmadıkça sürece skar gözlenmez (3, 5, 11, 14).



Şekil 4: Veziküler karakterde yaygın, polimorfizm gösteren suçiçeği (5)

### ***Teşhis ve Ayırıcı Teşhis***

Suçiçeği tanısında, son 21 gün içerisinde hastalıklı biri ile temas sorgulanır ve klinik muayene yapılır. İhtiyaç halinde sitopatoloji ve antikor

tayini gibi ileri incelemelerle teşhis kesinleştirilebilir. Serolojik tanı primer enfeksiyonun tespiti açısından yararlıdır. Serumda İmmünoglobülin M (IgM) ve İmmünoglobülin G (IgG) pozitifliğinin bulunması tanı koydurucudur. Polymerase Chain Reaction (PCR) testi en hızlı ve en duyarlı yöntemdir. Veziküler döküntülü hastalıklar ile karşılaştırılarak ayırıcı tanı konabilir. Bunlar çiçek, ürtiker, impetigo, Riketsiya enfeksiyonu, Koksaki ve Ekovirüs enfeksiyonları, kontakt dermatit, böcek ısırığıdır (5, 12, 17).

### **Tedavi**

Suçiçeğinin tedavisinde oral asiklovir, valasiklovir, famsiklovir, foskarnet uygulanır. Antiviral tedaviye döküntülerin başlamasından itibaren 24 saat içerisinde başlanabilir. VZV ile karşılaşan bağışıklığı düşük olan çocuklara, immünglobulin uygulanabilir (3, 12, 17).

### **Korunma**

Suçiçeğinden korunmada aşı büyük önem arz eder. Temastan sonra 3 gün içerisinde bir doz varicella aşısı yapılması hastalığı önleyebilmektedir. Ancak hamilelerde temas sonrası profilaktik aşı önerilmez. Özellikle ilk trimesterdeki hamile kadınlara ve yenidoğanlara temas sonrası dört gün içerisinde bir doz VZIG uygulanarak pasif immunizasyon sağlanması önerilir. İntravenöz immünoglobulin (IVIG) uygulanan hastalarda son doz temastan 21 gün önce ise veya temastan sonra alınmışsa VZIG uygulanmasına gerek duyulmaz. VZIG'ye ulaşılamaz ise antiviral tedavi uygulanabilir (11, 16).

### **Reye Sendromu**

Reye sendromu, suçiçeği, Influenza A veya B gibi diğer bazı viral hastalıkların nadir görülen bir komplikasyonu olup karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, asidoz, hipoglisemi ve ensefalopati ile karakterize olan akut bir hastalıktır. Reye Sendromu özellikle çocukları ve gençleri etkilemektedir. Erkek ve kız çocukları arasında fark göstermez. Kırsal kesimlerde yaşayan ve şehirde düşük sosyoekonomik çevrede yaşayan çocuklar daha yüksek risk taşırlar. Viral bir hastalık geçirmekte olan çocukta, romatizmal ateş tedavisinde veya kollajen damar hastalıklarının tedavisinde kullanılan aspirinin, Reye Sendromu oluşmasına yol açtığı çalışmalarla kanıtlanmıştır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen hastalığın yıllık insidansı, viral epidemilerle beraber tipik artış göstermektedir. Bu viral hastalıklardan en çok Influenza B ve Varicella'ya bağlı olanlar bu konuda şüphe uyandırmaktadır (3, 18-20).

Reye Sendromu genellikle üst solunum yollarında viral enfeksiyon, influenza ya da varicella'ya benzeyen, dikkate değer olmayan hastalık belirtileri ile kendini gösterir. Hastalıkların semptomlarının yok olmasıyla paraenfeksiyöz bir ensefalopati görülür ve Reye Sendromu bulguları başlar. Ardından buna emezis, deliryuma kadar giden mental bozukluk, hiperventilasyon, koma ve konvulsiyonlar eşlik eder. Hastalarda genellikle ateş gözlenmez. Komadaki hastalara bakım ve tedavi uygulanmadığı takdirde ölüm görülebilir. Bakım ve tedavi ile bu ölüm oranı düşebilir (3, 18-20).

Hastalarda biyokimyasal anormallik olarak Serum Glutamik

Oksaloasetik asit Transaminaz (SGOT) ve Laktat Dehidrojenaz (LDH) seviyeleri referans aralığının çok üzerindedir. Plazma aminotransferaz etkinliği hafif yükselmiş olup protrombin zamanı uzamıştır. Hipoglisemi ve asidoz görülür. Ayrıca kan amonyak seviyesi artmış, fakat bilirubin düzeyinde artış gözlenmez. Küçük çocuklarda hipoglisemi gelişmesi ihtimali yüksektir. Böbrek fonksiyonlarında bozukluğa kanıt olarak kanda üre artışı ve aminoasidüri gözlenir (3, 18-20).

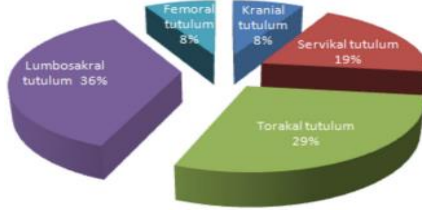
Hastalarda sıklıkla respiratuvar alkaloz ile karşılaşılır. Periferik kanda lökositler 40.000'e kadar yükselebilir. Karaciğer hastalığının varlığına delil olarak hafif derecede hepatomegali görülür. Fakat hastalarda sarılık gözlenmez. Hastalık durumu tamamen düzeldiğinde, genellikle 2-3 gün içerisinde hepatomegali de ortadan kalkar. Kesin tanı koyabilmek için ise karaciğer biopsisi gereklidir (3, 18-20).

### ***Tedavi ve Korunma***

Reye Sendromu için spesifik bir tedavi yoktur. Yapılması gerekenler; serebral ödemin engellenmesi, hipoglisemi ve diğer metabolik anormalliklerin düzeltilmesi şeklindeki semptomatik tedavidir. İyileşen hastaların hemen hemen yarısında kronik nörolojik veya psikiyatrik bozukluklar kendini göstermektedir (3).

### ***Zona (Herpes Zoster)***

Etkeni insan Herpes virus ailesine ait, zarflı ve çift zincirli bir DNA virüsü olan VZV'dir. VZV, Suçiçeği (varicella) ve Herpes zoster (Zona Zoster) hastalıklarına yol açan etkidir. VZV'nin primer enfeksiyonu sonucu özellikle çocuklarda suçiçeği, bunu takip eden sekonder enfeksiyonu sonucu ise özellikle yetişkinlerde olmak üzere Herpes Zoster'dir. Zona Zoster hastalığı, VZV'nin latent bir periyottan sonra tekrar aktive olmasıyla açığa çıkan, bir veya daha fazla duyu sinirinde yer edinen, tek taraflı, eritemli bölge ve bunun üzerinde hassas yapıda veziküller ve papüller oluşturmasıyla karakterize edilen döküntülü bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Virüsün reaktif olma sebebi kesin olarak bilinmemektedir. Bağışıklık baskılanması, Hodgkin's hastalığı, malignite, immünsupresif ajanlar, glukokortikoid tedavisi, spinal kord cerrahisi veya radyasyon tedavisi, dorsal kök ganglionlarının tümörü, bölgesel hasar sorumlu olarak görülmektedir. Herhangi bir hastalığı bulunmayan bireylerde ise duygusal stres sorumlu tutulmaktadır. Tutulum en fazla lumbosakral bölgede (%36) gerçekleşir (Şekil 7). Zona zoster genelde erişkinlerde görülmesine rağmen bağışıklığı baskılanmış kişilerde daha genç yaşlarda da görülebilmektedir Hastalığın komplikasyonları; döküntünün üzerinde gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, depigmentasyon, skar oluşumu ve post herpetik nevralji (PHN) olarak bilinmektedir. PHN'nin sebebi bilinmemekle beraber en fazla rastlanan komplikasyondur (3, 14, 21-23).



Şekil 7: Herpes Zoster Tanısı Konulan Hastalarda Tutulum Dağılımları (24)

Zona, genelde kemoterapi alan veya bağışıklık eksikliği olan çocuklarda sık görülürse de, sağlıklı çocuklarda da nadiren görülebilmektedir (Şekil 8). Bu durum gelişmemiş bağışıklık sistemiyle ilgilidir ve bu çocuklar hayatlarının ilk yılında Zona geçirebilirler. Çocuklarda genellikle, bağışıklık yetmezliği olanlarda, süt çocukluğu zamanlarında suçiçeği enfeksiyonu yaşayanlarda, virüsü anneden transplasental yolla alanlarda ve yüksek miktarda VZV'ne maruz olanlarda görülür. Doğum öncesinde veya erken süt çocukluğunda suçiçeği geçiren bazı bireylerde de herpes zoster görülebilmektedir (Şekil 9, 10). Zona kendisi malign bir hastalık olmamasına karşın bazen var olan bir malignitenin habercisi olabilir (21).



Şekil 8: Zona (25)

Şekil 9: Femoral Bölgede Herpes Zoster (24)

Şekil 10: Çocukluk Çağında Herpes Zoster (21)

Döküntü oluşmadan 48-72 saat öncesinde tutulan dermatomda şiddetli ağrı başlar. Ağrıya, şiddetli kaşıntı ve disestezi de eşlik eder. İyileştikten sonra bile özellikle yaşlılarda şiddetli ağrı uzun süre devam edebilir. Ancak çocuklarda görülen Zona'da ağrı hafiftir ve daha az vakada mevcuttur. Tutulum bölgesi fiziksel ve ısı tepkilere karşı oldukça hassastır. Lezyonlar eritemli ve birbirine çok yakındır. Eritemli makülopapüler tip döküntüler daha sonra veziküler forma dönüşürler. Veziküller de büll oluşturup birleşirler. 3-5 günde yeni lezyonlar oluşmaya devam eder. Sonra döküntüler kabuklanır, dökülür, 2-4 haftada deri tamamen iyileşir ve iz kalmaz. Humoral antikorlar sinir hücreleri içindeki virüse ulaşamaz. Bağışıklık sistemi zayıflamış,

kemoterapi alan, Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), tüberküloz ve menenjitli hastalarda virüsün reaktivasyonu görülebilir (3, 14).

### ***Tanı ve Ayırıcı Tanı***

VZV enfeksiyonlarında, genellikle fizik muayene bulgularından, özellikle, duysal sinir dermatom bölgesindeki eritemli zeminin üstünde gruplar halinde veziküllerin görülmesi tanı koydurur. Bunun dışında kullanılan laboratuvar yöntemleri arasında PCR, hücre kültürü, VZV spesifik antikorların belirlenmesiyle tanı konabilmektedir. Ayırıcı tanıda ise Herpes Simpleks, böcek ısırıkları, irritan dermatit ve büllöz hastalıklara dikkat edilmelidir (22, 26).

### ***Tedavi***

Hastalığın akut döneminde kısa süreli kortikosteroid tedavisi PHN insidansını azaltır. Sistemik antiviral tedavi uygulanması semptomları azaltmaktadır. Özellikle yaşlılarda ve bağışıklık yetmezliği olan hastalara önerilmektedir. Ağır enfeksiyonlarda asiklovir, gansiklovir ve valasiklovir, famsiklovir ve brivudin kullanılır. Özellikle asiklovir çocuklarda en sık ve güvenli kullanılan antiviral ilaçtır. Antiviral tedaviye semptomların başlangıcından itibaren 72 saat içinde başlanması, hastalık süresini, akut ve post herpetik ağrıyı azaltmaktadır. Sürekli yanıcı ağrı, trisiklik antidepresanlarla giderilebilir (3, 23, 26).

### ***Korunma***

Suçiçeği komplikasyonlarına karşı geliştirilmiş olan Varisella aşısı 1995'te piyasaya çıkmıştır. Bu aşının koruyuculuk oranı %65-99 olarak belirlenmiştir (26).

### ***Herpes Simplex (Uçuk)***

Uçuk, bir DNA virüsü olan Herpes simpleks virüsünün (HSV) neden olduğu başta ağız çevresi (dudaklar) ve genital bölge olmak üzere ciltte içi sıvı dolu oluşan küçük kabarcıklarla kendini gösteren viral bir enfeksiyondur. Bu virüsün 2 subtipi (HSV 1 ve HSV 2) bulunmaktadır. HSV 1, genelde orofasiyal hastalıklara yol açarken (Şekil 11), HSV 2, genital bölge hastalıklarına yol açmaktadır. HSV-1 sıklıkla oral yolla bebeklik ve çocuklukta, yakın çevrede taşıyıcı kişilerce, virüslü akıntılarla veya lezyonlara doğrudan temasla bulaşmaktadır. Bu virüs halk arasında oldukça yayılmıştır ve halkın yaklaşık %60'ı enfektedir. Dolayısıyla toplumun çoğunda virüse karşı antikorlar mevcuttur. Virüs ilk olarak mukoza veya derideki giriş bölgelerinde çoğalır. Buradan nöronlara ve trigeminal sinir ganglionlarına ulaşır ve latent hale geçer. Daha sonra virüsün reaktivasyonu, nüks eden enfeksiyonlarda neden olur. UV (ultraviyole) ışını hormonal değişiklikler, travma, duygusal değişimler, ateş, soğuk, menstrüasyon, kanser, AIDS gibi durumlarda veya organ nakli gibi immünsüpresif ilaç kullananlarda virüs aktive olur. Virüsün reaktivasyonu hayat boyu ara sıra bazen de sık aralıklarla görülebilmektedir. Reaktif olan virüs nöron boyunca ilerler, dermatomda veziküler lezyonlar oluşturur. HSV lezyonları intraepitelyal veziküller olarak gelişip 5-7 gün içinde erozyonlu, eritematöz sınırlı ve ülserasyonlu bölgeler

bırakacak şekilde patlar. Hastada tekrarlayan enfeksiyonlar genellikle aynı bölgede ortaya çıkar ve daha hafif geçer. Hastalık sıklıkla belirtisiz olarak seyreder. Birçok olguda dudak kenarlarında (Şekil 11) ağrılı veziküller görülür (3, 27, 28).



Şekil 11: Ağız Çevresinde Uçuk (28)

### **Tanı**

Hastalığın karakteristik görüntüsünün görülmesi tanı koymaya yeterlidir (Şekil 11). Yine de ihtiyaç halinde kültür, mikroskopik incelemeler veya kan tahliliyle de tanı koyulabilir (28).

### **Tedavi ve Korunma**

Tedavide hastalığın seyrine göre krem formunda veya sistemik etkili ilaçlar kullanılır. Tedaviye hastalık başlangıcının ilk 2 gününde başlanması büyük önem arz eder. Nüksleri engellemek ve semptomları en düşük düzeyde tutmak için asiklovir, gansiklovir, pensiklovir, sidofovir ve foskarnet kullanılır. Sık sık uçuk çıkaran kişilerde 6 aydan 1 yıla kadar baskılayıcı tedavi uygulanabilir (3, 28).

Etkin aşısı olmadığı için hijyenik kurallara uymak primer enfeksiyonu engellemek açısından önemlidir. Bu yüzden bulaşı önlemek adına bilinen tek yol korunmadır (3, 28).

### **Herpetik Dolama**

Herpetik dolama, el ve nadiren ayak parmaklarının distal falankslarında kendini gösteren, elde en sık görülen ağrılı pürülan olmayan veziküler tip lezyonlarla karakterize viral bir deri enfeksiyonudur. Hastalık ilk kez 1909'da Adamson tarafından bildirilmiştir. Hastalığın etkeni olan HSV 1-2 virüsünün el üzerindeki hasar görmüş bölgelerden girişi ile birey enfekte olmaktadır ve en çok işaret parmağında, daha sonra başparmak ve 3. parmakta gözlemlendiği bilinmektedir. Enfeksiyon primer oral veya genital herpesi olan bölgelere doğrudan temas sonucu gerçekleşmektedir. Herpetik dolama için parmak emme alışkanlığı majör risk faktörüdür. Ayrıca aile içi teması olan kişiler ve hasta sekresyonları ile teması olan, HSV ile enfekte hastalarla uğraşan diş hekimleri ve göğüs hastalıkları uzmanı gibi sağlık çalışanları da risk grubunda bulunmaktadır (3, 29-33).

Hastalığın klinik belirtileri arasında akut ödem, eritem ve enfeksiyon bölgesine lokalize ağrı bulunmaktadır. Ateş, lenfadenopati ve epitrokleal veya aksiller lenfadenopati de görülebilmektedir. Başlangıçta veziküller içindeki sıvı şeffaftır fakat zaman içerisinde birleşip piyojenik bir görüntü

oluşturabilir. Normalde prognozu iyi seyreden bir hastalık olmasına karşın bağışıklığı baskılanmış bireylerde ağır seyredebilir, nekroza ve tırnak kayıplarına sebebiyet verebilir (3, 29-33).

### **Tanı**

Tanıda detaylı anamnez ve fizik muayene önemlidir. Herpetik dolama hastalarının yaklaşık %65'inde ilk tanı yanlış konulabilmektedir. Yanlış tanı, antiviral tedaviyi geciktirmektedir. Özellikle bakteriyel enfeksiyon olan felon ve paronişinin tedavisi farklı olduğu için bu durumlara dikkat edilmelidir ve laboratuvar incelemeleri uygulanmalıdır. Ayrıca paronişi veya felon olgularında cerrahi drenaj uygulanırken herpetik dolamada bunun yeri yoktur. Aksine bulaş ve sekonder enfeksiyonlara neden olabileceği için önerilmemektedir. Hastalığa laboratuvar yöntemleriyle tanı koymak için hücre kültürü ve virüsün izolasyonu, virüse ait antijenlerinin bulunması, moleküler yöntemler ve serolojik testler kullanılmaktadır. Toplumun büyük bir kısmında HSV'ye karşı serolojik testler pozitif olduğu için ek bir fayda göstermemektedir. Kesin tanı PCR, Tzanck testi, kültür ile yapılabilir. PCR yönteminin yaygınlaşmasıyla beraber Tzanck testi kullanımı azalmıştır (30-34.).

### **Tedavi**

Hastalığın seyri genellikle iyi, kendini sınırlayıcı ve komplikasyon yoktur. Böyle durumlarda hastalık kendi kendine 2-3 haftada iyileşmektedir. Nadiren de olsa sistemik viremi, göz enfeksiyonları, tırnaklarda distrofi ve tırnak kaybı, skar, lokalize hiperestezi veya hipoestezi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Oldukça bulaşıcı bir hastalık olduğu için temastan kaçınılmalıdır ve hastaya, hastalığın nüks edebileceği anlatılmalıdır. Drenaj ve diğer cerrahi işlemler kontrendikedir. Bakteriyel süperenfeksiyona, viral ensefalite ve hatta ölüme sebep olabilmektedir (31-33, 35).

Genel olarak dinlenme, elevasyon ve antiinflamatuvar ilaçlarla konservatif tedavi uygulanması yeterlidir. Lezyon oluşumundan itibaren, 2 gün içinde sistemik asiklovir, famsiklovir veya valasiklovir başlanırsa enfeksiyonun şiddeti azalabilir ve süresi kısalabilir. Veziküler sıvı virüs içerdiği için viral bulaşmayı engellemek için lezyonların üzeri kuru pansuman ile kapatılmalıdır. Her 2 veya 3 hastadan birinde hastalık nüks edebilir. Yılda üç ve daha fazla enfeksiyon yaşanması halinde uzun süreli baskılayıcı tedavi uygulanabilir (30).

### **Egzema Herpetikum (Kaposi's varicelliform eruption)**

Egzema herpetikum, atipik egzemalı hastalarda cilt bütünlüğünün bozulduğu durumlarda enfeksiyonun tüm deriye yayılması sonucunda gerçekleşen, HSV'nin sekonder, ciddi ve yaygın bir enfeksiyonudur. Atopik dermatitin en ciddi ve nadiren de olsa hayatı tehdit edebilen bir komplikasyonudur. Atopik dermatitin varlığı, bireyde yaygın viral enfeksiyonlara yatkınlık yapmaktadır. Hastalık için en büyük risk faktörü, cilt bariyerinin bozulmasıdır. Bunun yanında atopik dermatitin küçük yaşlarda başlaması, ağır seyreden ve tedavi edilmemiş atopik dermatitin varlığı, baş ve

boyun dermatiti, önceden geçirilmiş egzema herpetikum veya HSV enfeksiyonu, İmmünoglobülin E (IgE) düzeyinin yüksek olması, topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı ve alerjenlere aşırı duyarlılık ile *M. sympodialis* enfeksiyonları da risk faktörleri olarak bilinmektedir. Virüs, oto-inokülasyonla konaktaki latent bir enfeksiyondan ya da başka bir enfekte kişiden deri yoluyla gelerek cilt bütünlüğünün ve yapısının bozulduğu yerlerde enfeksiyon oluşturur. Hastalık her yaş grubunda görülebilmekte olup genellikle 0-2 yaş grubu çocuklarda görülür. Hastalığın patogeneğinde interferon gama, interlökin 18 ve interferon gama indükleyici faktör seviyelerinin düşük bulunması dikkat çekmektedir. Ayrıca filagrin gen mutasyonunun da hastalığa sebep olabileceği düşünülmektedir (3, 36-39).

Hastalık, atopik dermatitin etkilediği yerlerde başlayıp sıklıkla boyun ve yüz olmak üzere cilt bariyerinin hasar gördüğü herhangi bir yerde de yaygın vezikül, püstül ya da erozyonlarla ortaya çıkabilmektedir (Şekil 12, Şekil 13). İlk ortaya çıktığı bölgeden sonra 10 gün içerisinde de tüm vücuda yayılabilmektedir. Egzema herpetikumda lezyonların ortası zımbayla delinmiş gibi hafif çukurludur. Bu lezyonlar kümelenmeye, kanamaya ve kabuk tutmaya yatkındır ve antibiyotiklere dirençlidir. Lezyonlarla beraber ateş, halsizlik ve lokal lenfadenopati görülebilmektedir. Egzematöz bölgeler üzerinde şekillenen akut veziküler lezyonlar 3-4 gün devam eder (3, 36-39).



Şekil 12: Vücutta Yaygın Maküler Döküntüler (36)



Şekil 13: Papüloveziküler Döküntüler (36)

### Tanı

Lezyonlardan HSV için PCR, virüsün kültürü, Tzanck yayma testi, elektron mikroskopisi ile tanı koyulabilmektedir. Tzanck testi hızlı bir yöntem olmasına karşın spesifik veya özgül değildir. Ayırıcı tanı için ise temas dermatiti, impetigo ve suçiçeği enfeksiyonları dikkate alınmalıdır (37-39).

### Tedavi

Tanının ardından tedaviye bir an önce başlanmalıdır. Hafif seyreden olgularda topikal antiviral tedavi genellikle yeterlidir. Yaygın lezyonlu olgularda ise, topikal tedaviden ziyade çocuklarda oral asiklovir ve yetişkinlerde de oral valasiklovir tedavisi uygulanmalıdır. Hastaneye yatış gerektiren daha ağır olgularda ise intravenöz asiklovir tedavisi tercih edilmektedir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonların varlığında bir yandan da

antibakteriyel tedavi uygulanmalıdır (36-39).

### ***Kızamık (Rubeola-Measles)***

Döküntülü hastalıklar arasında birinci hastalık olarak geçen kızamık hastalığı, bildirimi zorunlu bir hastalıktır. Diğer adı Rubeola olan Kızamık hastalığının etkeni Paramyxovirus ailesinin Pneumoviridae alt ailesinden olan Morbillivirus cinsindeki Rubeola virüsüdür. Bu virüs RNA virüsüdür ve ailesindeki üyelerden farklı olarak nöraminidaz içermez. Bir tek serotipi bulunmaktadır. İnsanlar, Rubeola'nın esas rezervuarıdır. Enfekte insandan bulaşan virüsle maymunlar hasta olabilir. Fakat rezervuar konumunda değildir. İnsanlara sadece insanlardan bulaşır. Söz konusu virüsün sekiz farklı yapısal proteini mevcuttur. Bu proteinlerden hemagglütinin (H) ve füzyon (F) proteinlerinin nötralizan antikorları, insanda bir ömür immünite oluştururlar. Rubeola virüsü, lipid zarflıdır ve bu yüzden etere karşı duyarlılık gösterir. Bunun yanı sıra soğuk, sıcak, UV ışınları ve pH değişimlerine de duyarlıdır. Hastalık sıklıkla damlacık yoluyla bulaşır ve kolayca bulaşan bir hastalıktır. Ev halkından birinin enfekte olması durumunda hanenin %90'ının hastalanabilmektedir. Geçmiş nesiller kızamığı, göz göze gelince bile bulaşan hastalık olarak tanımlamaktadır. Virüs içeren damlacıklar 1 saat havada asılı kalabilmektedir. Böylece taşıyıcı kişiye temas olmadan da bulaş gerçekleşebilmektedir. Kızamık bazı durumlarda konjunktiva veya kan ile de bulaşabilmektedir. Kızamık, yüksek bulaş riski nedeniyle özellikle aşısız çocuklarda salgına neden olabilen, çocukluk çağının döküntülü hastalığıdır. Rubeola virüsü yalnız insanlarda hastalık yapar. Genellikle bahar ve kış mevsimlerinde daha sık görülür (3, 5, 12, 40-43).

Virüs öncelikle solunum yolu epitel hücrelerini enfekte ederek lenfositler içinde çoğalır. Bu dönem primer viremi dönemi olarak adlandırılır. Virüs solunum, gastrointestinal, lenfatik sistem, idrar yolları, damar, endotel, sinir sistem ve konjunktivada çoğalarak tüm dokuları enfekte edebilir. Bu duruma da sekonder viremi adı verilir. Virüsün yayılımının engellenmesinde hücresel bağışıklık büyük rol oynar. Viremiyi 10-14 günlük kuluçka dönemi takip eder. Temas itibarıyla 11. günde prodromal bulgular, 14. günde de döküntüler oluşmaktadır. Prodromal dönemde halsizlik, iştahsızlık, hafif yükselmiş ateş, miyalji, kuru öksürük, göz ağrısı, yanması, batması, konjonktivit ve nazal konjesyon kendini göstermektedir. Bunun ardından kızamığın patognomik lezyonu olarak bilinen, ağızda 2. premolar azı dişlerinin hizasında yanağın iç yüzünde eritemli zemin ve üzerinde de beyaz, sarı tuz, biber görünümü lekeler olan “Koplik lekeleri” görülür ve ardından karakteristik kızamık döküntüleri ilk prodromal bulguların ortaya çıkmasından 3-4 gün sonra görülmeye başlar. Koplik lekelerine her vakada rastlanmaz fakat görülmesi halinde kızamık tanısı koydurur. Döküntüden sonraki 3 gün içerisinde Koplik lekeleri kaybolur. Döküntüler ilk olarak kulak arkasında ve saç çizgisinin kenarlarında ortaya çıkar ve bir gün içerisinde boyun, yüz, kol ve üst göğüse yayılıp birleşme eğilimi gösterir. Bunu takiben döküntüler kol, sırt, karın ve uyluk

bölgelerinde de oluşur. El içi ve ayak tabanında döküntü oluşması çok nadirdir. Ayaklarda döküntüler meydana geldiği zaman ise oluşum sırasına göre solmaya başlar. Döküntüler makülopapüler tiptedir ve üstüne basılınca kaybolur. Başlangıçta pembe renkte ortaya çıkarlar, 3-4 günde kahverengi olurlar (5, 12, 16-17, 40, 43).

Hastalar, semptomların görülmeye başlamasından bir iki gün öncesinde ve döküntülerin oluşmasından sonraki dört gün boyunca, immünsüpresyonlu kişilerde ise hastalık boyunca hastalığı bulaştırırlar. Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) hastaları ise bulaştırıcı değildir. Her kızamık vakasının aynı bulgularla ortaya çıkmadığı bilinmektedir. Atipik kızamık genel olarak inaktif kızamık aşısından kaynaklıdır ve önceden virüsle tanışmış olan konakçının virüse farklı immün yanıt vermesinden dolayı gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Normal şartlarda döküntü oluşumunu takip eden 3 gün içinde hastalık iyileşmeye başlar. Prodrom dönem bulgularının görülmesinin ardından 7-10 gün içinde hastanın iyileşmesi beklenir. Öksürük semptomu ateşin düşmesiyle beraber azalmaya başlar. Konjonktivit ise döküntünün tam bitmesine kadar sürer. Fakat komplikasyon oluşmuşsa veya sekonder bakteriyel enfeksiyon varsa durum kötüleşebilir ve iyileşme süresi uzayabilir. Ateşin 3-4 gün devam etmesi de komplikasyon varlığını akla getirir (Tablo 3) (5, 12, 16-17, 40, 43).

Tablo 2: Kızamık Enfeksiyonunda Patogenez (43)

Hastalık günü	Hastalığın Durumu
0	Solunum yolundaki virüs, nazofarinkse temas eder ve epitel hücreleri enfekte ederek çoğalır.
1-2	Virüs bölgesel lenf dokusuna yerleşir.
2-3	Primer viremi başlar.
3-5	Virüs solunum yolu, lenf nodları ve diğer dokularda çoğalır ve yayılır.
5-7	Sekonder viremi başlar.
7-11	Enfeksiyon cilt ve solunum yolu dahil diğer dokularda gözlenir.
11-14	Virüse, kan, solunum yolu, cilt ve diğer organlarda saptanır.
15-17	Bağışıklık oluşur, viremi ortadan kalkar.

Komplikasyon olarak; orta kulak iltihabı, laringotrakeobronşit, keratit, korneal ülser, gingivostomatit, diyare, gastroenterit, karaciğer iltihabı, mezenter lenfadenit, apandisit, kalp kası iltihabı, perikardit, ensefalit, akut disemine ensefalomiyelit (ADEM), SSPE görülebilmektedir. Hastalığın iyileşme döneminde en korkulan komplikasyon, geç dönem (ortalama 7 yıl) ensefalittir. Erkeklerde nadiren 1-10 yaş arasında kızamık geçiren beyinde kalıcı zararlar oluşturan kişilik, hafıza bozukluğu, spastite ve körlük gibi klinik belirtiler gösteren SSPE meydana gelebilir. Gebelikte gerçekleşen kızamık enfeksiyonu, konjenital anomaliye sebep olmamaktadır. En sık ölüm sebebi ise pnömonidir. Komplikasyon ve ölüm oranları gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir (5, 12, 16-17, 40, 43).

Kızamığın laboratuvar bulguları arasında lökopeni, lenfopeni, nötropeni, trombositopeni mevcuttur. Hastalarda C-Reaktif Protein (CRP) seviyesi yükselmemiştir. Buna karşın Serum Retinol Bağlayıcı Protein seviyesi ise düşmüştür. IgM seviyelerindeki yükseliş veya çift serum örneğinde  $\geq 4$  kat IgG tipi antikor seviyesinin yükselişi yakın geçmişte yaşanan enfeksiyonu gösterir. Virüse karşı oluşan antikorlar, döküntü başlamasından 1-3 gün sonra ortaya çıkar ve 2-4 hafta ardından da pik seviyeye çıkar (5, 43).

### **Tanı**

Kızamık tanısı genellikle klinik bulgular ve fizik muayeneyle konulmasına karşın aşılamanın yoğun olduğu günümüz şartlarında serolojik testlerle de doğrulanmalıdır. Kızamık virüsünün, kandan, idrardan ve nazofarinksten izolasyonu yapılabilse de bu yöntemler rutinde tanı koymak için kullanılmamaktadır. ELISA yöntemiyle IgM antikorlarının varlığının tespiti veya çift serum örneğiyle IgG antikorlarının yükselişinin tespiti veya RT-PCR (Real time-PCR) yoluyla viral RNA'nın bulunması ya da viral kültür yapılması tanı koydurur. Erken tanı koymada ya da hastalık tablosunun yakın geçmişte yapılmış olan kızamık aşısından mı yoksa enfeksiyondan dolayı mı olduğunu anlamak için de bu yollara başvurulur (12, 17, 40, 43).

Hastalığın ayırıcı tanısı, kızamıkçık, kızıl, beşinci ve altıncı hastalık, ilaca bağlı döküntüler, toksoplazmoz, sekonder sifiliz, Ekovirüs ve Adenovirüs enfeksiyonları, enfeksiyöz mononükleozis ve meningokoksemi dikkate alınarak yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda en önemli olan hastalık Kawasaki hastalığıdır. Klinik olarak kızamığa benzemektedir, makülopapüler döküntüler oluşabilir. Kawasaki hastalığında kızamıktan farklı olarak öksürük ve burun akıntısı yoktur. Laboratuvar bulgularında da akut faz reaktanları yükselmiştir (12, 17, 40, 43).

### **Tedavi**

Kızamığa özgün antiviral bir tedavi bulunmadığından tedavi destekleyici ve semptomatik olarak yapılmaktadır. Yeterli sıvı alımının sağlanması, fiziksel aktivite kısıtlanmasıyla sıvı kaybını minimuma indirmek ve istirahat fayda sağlamaktadır. Ağrı kesiciler, aspirin harici ateş düşürücüler, antitussifler, pnömoni geliştirse solunum desteği veya sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığında antibiyotikler reçete edilebilir. Malnütrisyonlu vakalarda ağız yoluyla A vitamini kullanılabilir. A vitamini ayrıca bağışıklık düzenleyici etkisiyle pnömoni oluşma ihtimalini azaltmaktadır ve antidiyareik etkisinden dolayı da ayrıca fayda sağlamaktadır (5, 12, 17, 43).

### **Korunma**

Anneden geçen antikorlar bebeği 6 ay korur. Standart gama globulin uygulanması hastalığı önleyebilir veya hastalığın hafif geçirilmesine neden olur. Korunmada en etkili yöntem aktif bağışıklanmadır. Aşı olarak canlı atenüe kızamık aşısı ve çeşitleri kullanılmaktadır. Aşılar sadece kızamık veya kızamık-kızamıkçık-kabakulak, kızamık-kızamıkçık-kabakulak-suçiçeği olarak kombine şekildedirler. Kan veya kan ürünleri, İntravenöz İmmünglobulin (İVİG) aşının etkinliğini azaltır. İVİG'in aşılama en az 3

ay sonra uygulanması daha yararlıdır. Aşı sonrası yan etki olarak ateş, döküntü, lenfadenopati, trombositopeni, anafilaksi, febril konvülsiyon meydana gelebilmektedir. Bebeklere 9. ayda ilk aşının ardından, 15. ayda ve 6 yaşında rapeli yapılır. Temaslı kişilere, temas sonrasında 3 gün içinde aşı yapılmalıdır ve bunun yanında pasif profilaksi de uygulanmalıdır. Pasif profilaksi olarak 6 gün içerisinde 0.25 mg/kg Ig verilmektedir. Salgınlarda immünitesi bilinmeyenlerde veya rapel uygulanmayanlarda da aşı yapılması gerekmektedir. Aşıdan sonraki 30 gün içinde gebe kalınmaması gerekir. Gebelik, immün yetmezlik durumunda, immünsupresif tedaviden 30 gün sonrasına kadar ve jelatin veya neomisin alerjisi durumunda bu aşılar kontrendikedir (3, 5, 12, 16, 40, 41, 43).

### ***Kızamıkçık (Alman Kızamığı, Rubella)***

Togavirus ailesinden Rubivirus cinsinin tek üyesi, bir RNA virüsü olan Rubella virüsü, kızamıkçığa neden olur. Rubella virüsü ısıya, ultraviyole ışınlarla ve pH'a duyarlı bir virüs olup yalnızca insanlarda enfeksiyon yapmaktadır. Kızamıkçık, ateş ve ekzantem belirtileriyle başlayan, yaklaşık 10-30 senede bir pandemi oluşturan hafif bir virüs enfeksiyonudur. İlkbaharda ve 9 yaşın altındaki çocuklarda daha sık görülmektedir. Çocuklarda ciddi problem teşkil etmemesine karşın gebelerde Konjenital Rubella Sendromu'na sebep olabilir. Bundan dolayı doğurganlık çağındaki kadınlarda antikor bulunması gerekmektedir. Virüs daha çok damlacıkla bulaşmaktadır. Gebelerde ise plasenta aracılığıyla fetusa geçebilir. Erken gebelikte meydana gelen enfeksiyonun doğumsal anomali oluşturması muhtemeldir. Gebeliğin 1-2. ayları ve embriyogenez dönemi enfeksiyonunda Konjenital Rubella Sendromu oluşma riski daha yüksektir. Bu risk gebeliğin 4. ayından sonra azalmaktadır. Bu sendromun en çok karşılaşılan bulgusu düşük doğum ağırlığı, katarakt, kalp kası iltihabı, pulmoner stenoz olarak görülmektedir. Deride ise her vakada görülmeyen ahududulu kek görünümü meydana gelebilir. Daha nadir olmakla beraber interstisiyel pnömoni, karaciğer-dalak büyümesi, trombositopeni, kansızlık, karaciğer iltihabı da görülebilmektedir (3, 5, 12, 17, 44-46).

Virüs doğrudan temas veya damlacıkla üst solunum yolunu enfekte eder ve lenf yollarına yayılarak viremiye neden olur. Kuluçka süresi 2-3 haftadır. Çocuklarda ilk belirti yüzde başlayan aşağıya doğru yayılan makülopapüler tipte döküntüdür (Şekil 14). Döküntü öncesindeki birkaç gün ve sonrasındaki bir hafta bulaştırıcılığın en yüksek olduğu dönemdir. Yumuşak damakta "Forchheimer lekeleri" denilen küçük, kanamalı peteşiler oluşabilir. Fakat, genelde kısa sürede kaybolur. Erişkinlerde ise düşük ateş, baş ağrısı, yorgunluk, konjunktivit, boğaz ağrısı, öksürük ve lenfadenopati gibi belirtilerin ardından döküntüler görülür. Tipik bir kızamıkçık hastalığında üç günde bütün döküntüler kaybolur. Gebeliğin ilk üç ayında anne kızamıkçığa yakalanırsa enfeksiyonu geçiren gebe kadında nötralizan antikor yoksa virüs plasentada çoğalır ve kan dolaşımı yoluyla fütusa yayılır. Virüs fetüsün hücrelerinde replike olabilir. Rubella virüsü persistan bir virüs olduğu için

nötralizan antikorların etkisinden kurtularak hücreden hücreye geçerek çoğalır ve enfekte ettiği hücrelerin normal büyümesinde, kromozom sayısı ve yapılarında değişiklikler meydana getirir. Kızamıkçık sırasında döküntülerle birlikte veya hemen sonra eklemlerde artrit, post-enfeksiyöz ensefalit, nadiren hepatit görülür. Hastalığın laboratuvar bulguları arasında nötropeni, lenfopeni, lökopeni ve hafif trombositopeni görülürken CRP düzeylerinde değişim görülmez (3, 5 ,12, 17).



Şekil 5: Kızamıkçık Döküntüleri (47)

### **Tanı**

Kızamıkçık tanısı klinik bulgularla konulabilmektedir. Virüse dair IgM'in bulunması, 15-20 gün arayla yapılan testlerde IgG'nin 4 katına yükselişinin gözlenmesi, PCR veya virüsün kültürüyle de tanı konulabilmektedir. İmmünsüpresyon ya da gebelik gibi risk faktörleri bulunmaması durumunda serolojik analizlere ihtiyaç duyulmamaktadır. Gebe ile temas durumunda hem hastada hem gebede serolojik testlere başvurulmalıdır (5, 12, 17, 46).

### **Tedavi**

Kızamıkçık enfeksiyonlarının tedavisinde özgün antiviral tedavi yoktur. Hastalığa duyarlı olan gebelerde temas sonrası Ig uygulaması semptomları hafifletebilir. Ancak viremi ve fetal enfeksiyonda etkinlik göstermemektedir. Ağrı ve yüksek ateş bulguları için semptomatik olarak ağrı kesici, ateş düşürücüler verilebilir (5, 12, 17, 45).

### **Beşinci Hastalık ( Eritema Enfeksiyozum)**

Beşinci hastalık virüslerin sebep olduğu bir hastalıktır. Bunlar kızıl, kızamık, suçiçeği ve kızamıkçık ile birlikte, deri döküntüsüyle seyreden beş çocuk hastalığından biridir. Hastalığın etkeni, zarfsız bir DNA virüsü olan Human Parvovirüs B-19'dur. Parvovirüs ailesi genelde hayvanları enfekte etmekte, Parvovirüs B-19 ve Bocavirus insanları enfekte etmektedir. Human Parvovirüs B-19 spesifik olarak eritroid progenitör hücrelerinde çoğalmaktadır. Bireyin eritroid progenitör hücre zarlarında P antijeni bulunması, enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Bu virüs ayrıca kronik hemolitik anemi varlığında aplastik kriz, artropati, nötropeni, trombositopeni ve fetal enfeksiyonlara da yol açabilmektedir. Beşinci hastalık tüm yaşlarda ve mevsimlerde görülebilmekle beraber en fazla 5-15 yaş arasında, bahar ve kış aylarında görülmektedir. Virüs üst solunum yolundan damlacıkla, bulaşlı

kişilerden temasla, plasenta aracılığıyla ya da kan ürünleriyle bulaşabilmektedir. 4 günden 21 güne kadar uzayabilen inkübasyon dönemi bulunmaktadır. Artralji ve döküntü gibi bulgular enfeksiyondan sonraki 3 haftaya kadar gecikebilir. İnkübasyon dönemini takiben yüksek ateş, yorgunluk, ağrı, bilhassa yüzde olmak üzere makülopapüler tip döküntü gibi bulgular ortaya çıkar (Şekil 15). Bazı hastalarda ise grip gibi ya da semptomsuz seyredebilmektedir (5, 16, 17, 48, 49, 50).



Şekil 6: Beşinci Hastalık Döküntüleri (5)

Vücut genelinde de makülopapüler döküntüler görülmektedir fakat yüzdekiler tokat şeklinde olmasıyla (tokatlanmış yanak sendromu) ayırt edilebilecek şekildedir. Döküntülerde kaşıntı hissi oluşmamaktadır. Duş almak ve sıcak hava döküntülerin seyrini ağırlaştırabilmektedir. En uzun süre döküntü yaşanan viral hastalıktır. Döküntüler 10 güne kadar devam edebildiği için akut ürtiker tablosuyla karşılaşabilmektedir. Döküntülü dönemde hastalık bulaşıcı değildir ve çocuklar kreşe, okula gönderilebilir. Parvovirüs enfeksiyonu, fetüste enfeksiyon, şiddetli anemi ve hidropsa sebep olabilmektedir. Bir kez yaşanan enfeksiyon ömür boyu immünite sağlamaktadır (5, 48, 49, 50).

#### **Tanı**

Hastalığın etkeninin kültürünü yapmak zor olduğundan dolayı tanıda klinik bulgular dikkate alınarak Parvovirüs'e karşı gelişen IgM ve IgG antikorlarının varlığı, PCR testi ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Ayırıcı tanıda ise kızamık, kızamıkçık, enteroviral enfeksiyonlar, Kawasaki hastalığı, Epstein-Barr virüsüne bağlı enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve ilaca bağlı döküntülere dikkat edilmelidir (5, 17, 48, 49).

#### **Tedavi**

Parvovirüs'e karşı spesifik antiviral bir ilaç bulunmamaktadır ve hastalık kendini sınırlayan bir hastalık olduğu için semptomatik ve destekleyici tedavi uygulaması yeterli olmaktadır (5, 17).

#### **Altıncı Hastalık (Roseola Infantum, Ekzantem Subitum)**

İlk kez 1988'de tanımlanmış olan bu hastalığın etkeni temelde Human Herpes Virus-6 (HHV-6) olmakla birlikte nadiren Human Herpes Virus-7 (HHV-7) de olabilmektedir. Virüsler, Roseolovirus cinsi ve Betaherpesvirinae alt ailesinde yer alır. Virüsler, T ve B lenfositlerini enfekte ederek hastalık yapar. Altıncı hastalık, 6 ay ve 3 yaş arası çocuklarda ve immün sistemi baskılanmış bireylerde, dünya çapında sporadik vakalar halinde görülen, sebebi belirlenemeyen ateş ve ardından yaygın makülopapüler tipte

döküntülerle devam eden akut bir viral enfeksiyon olarak bilinmektedir. Hastalık etkeni, sağlıklı çocuklarda klinik bulgular oluşturmaz. Yenidoğanlarda 6 aya kadar maternal antikorların koruyuculuğu sayesinde enfeksiyon oluşmaz. Hastalık genel olarak solunum yolundan dağılan parçacıklarla bulaşmaktadır. Sağlıklı olan ve hasta kişilere fazla temas etmemiş olan çocuklarda aşılama ile bağlantılı olmayan, ilk yaşanan ateşli hastalık, altıncı hastalık şüphesi uyandırır (3, 5, 15-17, 51, 52).

Etken vücuda girince 10 güne varan inkübasyon periyodu yaşanır. Hastalığın klinik bulguları arasında en göze çarpanı 40°C'yi bulan ve 5 güne kadar sürebilen ateştir. Ateşin bitişini takiben genelde gövdede olmak üzere (Şekil 16, 17), pembe renkte ve kaşıntı yapmayan makülopapüller tipte döküntüler başlar. Gövdeden sonra yüz ve ekstremitelerde de döküntüler görülmeye başlar ve 3 gün içerisinde kendi kendine leke bırakmadan geçer. Bebeklerde spesifik olarak, Nagayama bulgusu denilen uvulo-palatoglossal bölgeye konumlanan ülserler görülebilmektedir. Huzursuzluk, timpanik zar yangısı, burun akıntısı, abdominal ağrı eşlik edebilmektedir. Bunların haricinde bazı hastalarda boyun, kulak ve göz bölgelerinde lenfadenopati görülür. Hastalık bu semptomların ardından ortalama 6 günde iyileşmektedir (3, 5, 15-17, 51, 52).



Şekil 7: Gövdede Belirgin Makülopapüler Döküntüler (5)

Şekil 8: Gövdede Tipik Yaygın Makülopapüler Döküntüler (52)

### ***Tanı ve Ayırıcı Tanı***

Hastalığın tanısı klinik bulgulardan yola çıkarak konulabilmekle beraber serolojik testler ve PCR da uygulanabilir. Hastalığın ilk 2-3 günü içerisinde yapılan periferik yaymada polimorfonükleer lökositlerin fazlalığı ile lökositoz görülmekte olup 2 günün ardından mononükleer lökositler hakim olur ve lökopeni görülür. Ayırıcı tanı olarak kızamık, kızamıkçık, kızıl, enteroviral enfeksiyonlara ve ilaca bağlı döküntülere dikkat edilmesi gerekmektedir (5, 15-17, 51).

### ***Tedavi***

Kendi kendine iyileşen bir hastalıktır, destek tedavisi uygulanabilir. Bazı immün yetmezlikli hastalarda antiviral tedavide gansiklovir, sidofovir ve foskarnet kullanılabilir (3, 5, 17, 51).

## SONUÇ

Virüslerin neden olduğu deri enfeksiyonları, epitel dokudaki zedelenmeler ve çizikler nedeniyle oluşur. Birçok sistemik hastalıkta da deri lezyonları görülmektedir. Korunma ve hijyenik tedbirlere önem verilmelidir. Özellikle, yüz ve el enfeksiyonlarında çabuk ve etkili tedavi uygulanmalıdır. Hijyenik kurallara uymak primer enfeksiyonu engellemek açısından önemlidir.

## REFERANSLAR

1. Lanigan S.W, Zaidi Z. *Dermatology in Clinical Practice*, 2010th edition. Springer; 2010, 1-15.
2. Tabassum N, Hamdani M. Plants used to treat skin diseases. *Pharmacognosy reviews* 2014, 8(15), 52.
3. Abbasoğlu U, Çevikbaş A. *Farmasötik Mikrobiyoloji*, 2. Baskı. Ankara: Efil Yayınevi; 2015, 284-291.
4. Tanrıverdi M.H. Çocukluk Çağı Döküntülü Hastalıklarına Yaklaşım. *Konuralp Medical Journal* 2010, 2(2), 18-21.
5. Varkal M, Yıldız İ, Ünüvar E. Çocuklarda Ateşli Döküntülü Hastalıklar. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine* 2015, 78(1), 23-32.
6. Altuntaş M. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi* 2019, 11(1).
7. Karaoğlu İ. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması ve Etyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2012, 10(3), 19-109.
8. [https://turkdermatoloji.org.tr/media/hasta\\_bilgilendirme/Sigil.pdf](https://turkdermatoloji.org.tr/media/hasta_bilgilendirme/Sigil.pdf) (23.10.2022).
9. İnce U, Akar M, Ildız N. Human Papilloma Virüs (HPV) Güncel Tedavi ve Korunma Yöntemleri. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017, 26(2), 19-189.
10. Şentürk S, Tosun Z, Özkan A, Karaçor Z, Savacı N. Ciddi Bir Suçiçeği Komplikasyonu: Nekrotizan Fasiit: Olgu Sunumu. 2015.
11. Dilek M, Helvacı M, Aksu N. Suçiçeği Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi. *Abant Tıp Dergisi* 2015, 4(4), 360-365.
12. Özkök S. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği ve Aşılamalarında Güncel Durum. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2016, 32, 20-23.
13. Uğur C, SAY A.S. Suçiçeği ve komplikasyonlarının değerlendirilmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2018, 49(2), 205-208.
14. Azap A. Varisella zoster virüs enfeksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2001, 54(4), 357-370.
15. Tanır G. Döküntülü Hastalıklara Yaklaşım. *Çocuk Enfeksiyonları Dergisi* 2009, 3, 48-53.
16. Üniner P.N. Pediatrik Nozokomiyal Enfeksiyonlar: Tanı, Tedavi, Korunma-II. *Flora* 2003, 8(1), 5-21.
17. Topal B.G. Pediatrik Hastalarda Orofasial Enfeksiyonlar. 2020, 310-334.
18. Eryılmaz E, Ekmekçioglu Y, Karasulu E, Özgüner A. Reye and Reye-Like Syndromes: A case Report 1994, 5(4), 500-502.
19. Demir O. Reye Sendromu ve Aspirin. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 1988, 4(2), 45-48.
20. Turgut N, Söylemezoğlu T. Aspirinin Hepatotoksik Etkisi ve Reye Sendromu.

- Cumhuriyet Medical Journal* 2011, 33(1), 125-132.
21. Saçar H, Saçar T. Sağlıklı 7 Aylık Çocukta Zona (Herpes Zoster). *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2011, 9(2), 132-134.
  22. Çiçek D. İnfanitil dönemde bir herpes zoster olgusu. *Fırat Tıp Dergisi* 2007, 12(4), 313-314.
  23. Özüğüz P, Kaçar S.D, Polat S, Karaca S, Kundak A. Çocukluk çağı zona zoster: 12 olgu sunumu. *Abant Tıp Dergisi* 2014, 3(3), 253-256.
  24. Karagün E. Çocukluk Çağı Herpes Zoster Enfeksiyonu: Retrospektif Çalışma. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2019, 13(1), 20.
  25. <https://www.medicana.com.tr/saglik-rehberi-detay/12252/zona-nedir-ve-belirtileri-nelerdir> (16.11.2022)
  26. Balamtekin N, Ünay B, Kalman S, Akın R. Sağlıklı İki Çocukta Herpes Zoster. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004, 46(2), 169-171.
  27. Koray M. Herpes Virüsün İnfeksiyonlarının Klinik Laboratuvar Teşhisi ve Tedavisi. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry* 2012, 38(1-2), 1-8.
  28. [https://turkdermatoloji.org.tr/media/hasta\\_bilgilendirme/herpes\\_simpleks.pdf](https://turkdermatoloji.org.tr/media/hasta_bilgilendirme/herpes_simpleks.pdf) (16.11.2022)
  29. Esen İ, Aydoğmuş Ü, Gürler T, Demirel F, Kocabaş C.N. Nadir Bir Herpes Virüs İnfeksiyon Formu Olarak Herpetik Dolama: Vaka Sunumu. *Çocuk Dergisi* 2011, 11(3), 126-129.
  30. Gündes S. Üst Ekstremitte İnfeksiyonları. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010, 9(3).
  31. Öztürk A.M, Özgürol B. El Enfeksiyonları. *TOTBİD Dergisi* 2011, 10, 306-11.
  32. Karatekin Ş, Sürücü K.İ. Parmak Enfeksiyonlarında Etkene Göre Tedavinin Önemi: Herpetik Dolama. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi (IKSST)* 2020. 12(2), 194-196.
  33. Açıkgöz M, Güzel A, Tuncer H, Sofuoğlu A.İ, Şahiner E.M. Rare Infections in Pediatric Patients: Herpetic whitlow. 2015. 2(2), 99-101.
  34. Kömürcü M, Kürklü M. El Enfeksiyonları. *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2008. 12(4), 177-184.
  35. Sarıcaoğlu H. Viral Orijinli Hastalıklar. *Archives of the Turkish Dermatology&Venerology/Turkderm* 2011. 45.
  36. Varkal M.A, Özçeker D, Yıldız I, Kılıç A, Oğuz F, Tamay Z, Güler N. Egzema Herpeticum Complicating Atopic Dermatitis/Atopik Dermatit Zemininde Gelişen Egzema Herpetikum. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2016. 10(3), 104.
  37. Çiftçi E, Aybal M.P, Sarısoy D, Çakmak T.E, Arga G, Özdemir H. Egzama Herpeticum. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2021. 15(2), 127.
  38. Uysal P, Uzuner N. Çocuklarda Atopik Dermatit Tanısı Nasıl Konur? *Journal of Dr. Behçet Uz Children's Hospital* 2013. 3(1).
  39. Şenel E. Ekzema herpetikum: Olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi* 2011. 38(3), 342-344.
  40. Bülbül B, Hacımustafaoğlu M. Kızamık Enfeksiyonu ve Korunma. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2020. 12(1), 5-12.
  41. Yıldız O, Aygen B, Doğanay M. Erişkin Yaş Grubunda Kızamık Salgını. *İnfeksiyon Dergisi* 2002. 16(2), 221-224.
  42. Kahraman S, Kaplan F. Türkiye’de Kızamık Hastalığının Son Yıllarda Artma Nedenleri. *Bandırma On yedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi* 2020. 2(3), 175-183.
  43. Hatipoğlu N, Hatipoğlu H, Kuzdan C, Şanlı K, Engerek N, Şiraneci R. Kızamık.

- Jinekoloji Obstetrik Pediatri ve Pediatrik Cerrahi Dergisi* 2013. 5(3), 105-113.
44. Dilli D, Dallar Y, Önder U, Doğan F, Yağcı S. Ergenlerde kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği seroprevalansı. *Çocuk Dergisi* 2008. 8(3), 172-178.
45. Deveci U, Gökcan F. Doğumsal Kızamıkçık Sendromu: Olgu sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2007. 12(2), 149-150.
46. Ardıç N, Özyurt M, Kıralp M.Z, Keskin İ. Viral Artritlerin Klinik ve Laboratuvar Tanısı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2004. 34, 70-75.
47. <https://tr.wikipedia.org/wiki/K%C4%B1zam%C4%B1k%C3%A7%C4%B1k> (18.01.2023).
48. Çelik Ü, Kocabaş E. Gebelikte Parvovirüs Enfeksiyonları ve Fetomaternal Etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008. 51(1), 110-116.
49. Işık N, Sabahoglu E, Işık D.M, Anak S, Ağaçfıdan A, Bozkaya E. Klinik olarak parvovirüs B19 enfeksiyonu ön tanılı olguların virolojik takibi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2004. 34, 62-66.
50. Günay Köprülü S. Hastalık Adlandırmalarının Çevirilerine Yansımaları. *RumeliDE Journal of Language and Literature Studies* 2024.38, 1592-1602.
51. Çiftçi E. Altıncı Hastalık (Roseola Infantum, Ekzantem Subitum). *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2021. 15(3), 202-203.
52. Bıçakçı Z, Arvas M.H, Biçer C, Akay A, Üstebay D.Ü. Roseola Infantum Olgularının Demografik ve Laboratuvar Değerleri Açısından Değerlendirilmesi. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2017. 11(2), 63-70.

