

TIP VE SAĞLIK ARAŞTIRMALARI

Teori, Yöntem ve Uygulama

Editör
Prof. Dr. Halit Demir







ISBN: 978-2-38236-181-8



9 782382 361818



LIVRE DE LYON

 livedelyon.com
 [livedelyon](https://twitter.com/livedelyon)
 [livedelyon](https://www.instagram.com/livedelyon)
 [livedelyon](https://www.linkedin.com/company/livedelyon)

Sağlık Bilimleri



LIVRE DE LYON

Lyon 2021

**TIP VE SAĞLIK
ARAŞTIRMALARI**
Teori, Yöntem ve Uygulama

Editor

Prof. Dr. Halit Demir



LIVRE DE LYON

Lyon 2021

Editör / **Editor** • Prof. Dr. Halit Demir • Orcid: 0000-0001-5598-2601

Kapak Tasarımı / **Cover Design** • Clarica Consulting

İç Tasarım / **Book Layout** • Clarica Consulting

Birinci Baskı / **First Published** • Eylül / September 2021, Lyon

ISBN: 978-2-38236-181-8

Copyright © 2021 by Livre de Lyon

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

Website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Önsöz	v
BÖLÜM I	1
<i>RETİNAL VENÖZ TIKANIKLIKLARDA RİSK FAKTÖRLERİ /</i> Deniz Özarslan Özcan	
BÖLÜM II	7
<i>ENDOJEN OPİOİDLER VE ENDOJEN KANNABİOİDLERİN</i> <i>EPİGENETİK MEKANİZMALARI /</i> Sultan Mehtap BÜYÜKER & Sena GÜRBÜZ Aleyna UZUNOĞLU	
BÖLÜM III	33
<i>KOAH AKUT ALEVLENMELERİN TANIMI VE YÖNETİMİ /</i> Hasret Gizem KURT	
BÖLÜM IV	47
<i>HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ TANI VE TEDAVİSİ /</i> Murat Karamanlıoğlu	
BÖLÜM V	59
<i>MOLEKÜLER OKSİJEN, OKSİDSTİF STRES VE</i> <i>DETOKSİFİKASYON /</i> Aysel Güven	
BÖLÜM VI	73
<i>PSİKİYATRİDE BEYİN GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ /</i> Mustafa Nuray NAMLI & Murat BAYKARA	
BÖLÜM VII	81
<i>MEDİAN SİNİR NÖROPATİLERİ /</i> Cuma UZ	
BÖLÜM VIII	91
<i>KAN TESTİS BARIYERİNİN BİYOLOJİSİ /</i> Fırat ŞAHİN, Ebru GÖKALP ÖZKORKMAZ & Engin DEVECİ	
BÖLÜM IX	107
<i>PEDİYATRİK HASTALARDA RADİUS VE ULNA KIRIKLARININ</i> <i>TANI VE TEDAVİSİ /</i> Baki Volkan ÇETİN	

BÖLÜM X	121
<i>TÜBERKÜLOZ MENENJİT / Reyhan ÖZTÜRK</i>	
BÖLÜM XI	135
<i>ŞİZOFRENİ VE DIŞ HEKİMLİĞİ / Mustafa Nuray Namlı & Özlem Oflezer</i>	
BÖLÜM XII	151
<i>PANDEMİDE SAĞLIK OKURYAZARLIĞININ ETKİSİ / Abdullah Emre GÜNER</i>	
BÖLÜM XIII	167
<i>MOBBİNG VE HEMŞİRELERDE MOBBİNG / Nurgül GÜNGÖR TAVŞANLI</i>	
BÖLÜM XIV	177
<i>DENGELİ BESLENME VE MANTAR TÜKETİMİ / Aydın Şükrü BENGÜ & Handan ÇINAR YILMAZ</i>	
BÖLÜM XV	209
<i>İSHALLİ DENİZ KABUKLULARI ZEHİRLENMESİ / Belgin SIRIKEN, Ceren BAŞKAN & Ayhan GÜLER</i>	
BÖLÜM XVI	227
<i>SAĞLIK İŞLETMELERİNDE YOĞUN BAKIM HİZMETLERİNİN YÖNETİMİ / Gülay TAMER & Semanur OKTAY</i>	

Ön Söz

Değerli okurlar;

Bu kitapta, sağlık bilimlerinde Tıp ve sağlık araştırmaları teori, yöntem ve uygulama kitabında konu alan bu kitapta birbirinden değerli çalışmalarını içeren, belirli kriterlere göre yazılan ve toplam da 15 bölüme yer verilmiştir. Bu kitabın sağlık alanında çalışmakta veya okumakta olan hem öğrenci hem akademisyen hem de okuyuculara önemli bir kaynak olması en büyük arzumuzdur. Bu baskının yazım, şekil, tasarım ve baskıya hazır hale getirilmesinde emeği geçen yayın evine teşekkür ederim. Sizin değerli katkılarınız için şimdiden teşekkür ederim.

Saygılarımızla,

Prof. Dr. Halit Demir, 2021

BÖLÜM I

RETİNAL VENÖZ TIKANIKLIKLARDA RİSK FAKTÖRLERİ

Risk Factors for Retinal Vein Occlusion

Deniz Özarslan Özcan

(Dr. Öğr. Üyesi), Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

e-mail: deniz.0609@hotmail.com

Orcid: 0000-0003-2814-1975

1. Giriş

Retinal venöz tikanıklıklar (RVT) erişkinlerdeki retinal damar hastalıkları içerisinde diyabetik retinopatiden sonra ikinci en sık görülen patolojidir ve ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilir. Görme kaybı primer olarak maküla ödemi ve retinal iskemi nedeniyle oluşmaktadır. Tıkanıklığın lokalizasyonuna göre santral retinal venöz tikanıklık (SRVT) ve retinal ven dal tikanıklığı (RVDT) olarak sınıflandırılmaktadır. RVT prevalansı dünyada % 0.52 olarak bildirilmektedir (1). Prevalansın yaşla birlikte arttığı ancak cinsiyete göre değişiklik göstermediği belirtilmektedir. Dal tikanıklıkları santral tikanıklığa göre 4-6 kez daha sık görülmektedir. SRVT ile RVDT risk faktörleri ve tedavi yaklaşımları farklılık gösterebilmektedir.

2. RVT Risk Faktörleri

Genel olarak RVT risk faktörleri ileri yaş, sistemik hipertansiyon, diyabetes mellitus, trombofili ve genetik faktörler, kardiyovasküler nedenler (hiperlipidemi, sigara kullanımı gibi) ve oküler patolojiler (glokom, artmış göz içi basıncı, orbital inflamasyon ve kitleler gibi) olarak sıralanır. RVT'de risk faktörlerinin bilinmesi hastalığın önlenmesi, patogenezinin aydınlatılması, tanı, tedavi ve takip süreçleri açısından önem arz etmektedir.

2.1. Genetik Risk Faktörleri

Literatürde trombofilik risk faktörlerinden hiperhomosisteinemi, Faktör V Leiden mutasyonu, antitrombin eksikliği, Protein C ve Protein S yetmezliği, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu ve antikardiyolipin antikörleri ile RVT ilişkisi hakkında değişik sonuçlar gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

2 TIP VE SAĞLIK ARAŞTIRMALARI

Hiperhomosisteinemi vasküler endotel disfonksiyonu oluşturarak vasküler tıkanıklıklara zemin hazırlayan bir bozukluktur. Metabolizmada homosistein MTHFR enzimi ile metiyonine remetile olmaktadır. MTHFR geni C677T polimorfizmi ile metiyonin metabolizmasında kofaktör olarak görev yapan vitamin B12 ve folat eksikliği plazma homosistein seviyesinde artışa yol açmaktadır (2). Hiperhomosisteinemi ile RVT arasındaki pozitif ilişkiyi ve aynı zamanda hiperhomosisteineminin RVT için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (3-5). MTHFR gen mutasyonları ile RVT arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (6,7). Sonuç olarak hiperhomosisteinemi ve ilgili gen mutasyonları ile RVT arasında kesinleşmiş bir ilişki bulunmasa da vasküler tıkanıklıklara neden oldukları her zaman akılda tutulmalıdır.

Antikoagülan proteinler olan antitrombin, Protein C, Protein S, Faktör VIII, Faktör V Leiden mutasyonları ve antikardiyolipin antikorları tromboz riskini arttırmaktadır. Rehak ve ark. sistemik hastalığı olmayan RVT hastalarında Protein C ve Faktör V Leiden mutasyonu oranını yüksek olarak bildirmiştir (8). Bucciarelli ve ark. yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında RVDT ile Protein C, Protein S, antitrombin eksikliği, Faktör VIII ve hiperhomosisteinemi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu fakat Faktör V Leiden, protrombin ve antifosfolipid antikorları arasında ilişki bulunmadığını bildirmektedir (9). Napal ve ark. 50 yaş altında kardiyovasküler risk faktörü bulunmayan olgularda genetik trombofilik bozuklukların RVT için risk oluşturduğunu savunmaktadır (10). Bir başka çalışmada 60 yaş altındaki RVT hastalarında trombofilik mutasyonların daha önemli olduğu gösterilmektedir (11). Özellikle genç hastalar ve tekrarlayan idiyopatik tromboembolik olay varlığında trombofilik gen mutasyonları araştırılmalıdır.

2.2. Sistemik Risk Faktörleri

İleri yaş ve aterosklerotik değişikliklerin RVT patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sistemik hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, hiperlipidemi ve obezite vasküler yapılarda bozukluk oluşturarak damar tıkanıklıklarına zemin hazırlayan önemli risk faktörleridir.

Yaş artışı RVT için bağımsız bir faktörü olarak kabul edilmektedir (12). Mitchell ve ark. tarafından yapılan yapılan popülasyon tabanlı çalışmada Avustralya'daki RVT prevalansı; 60 yaş altında %0.7, 60-69 yaşları arasında %1.2, 70-79 yaşları arasında %2.1 ve 80 yaş ve üzerinde %4.6 olarak bildirilmektedir (13). İnsidans da prevalansta olduğu gibi yaşla birlikte artmaktadır. Avustralya'daki 70 yaş ve üzeri kişilerde 60 yaşından küçüklere kıyasla 10 yıldan fazla süre içerisinde RVT gelişme olasılığı üç kat daha fazla bulunmuştur (14).

Sistemik hipertansiyon RVT için en önemli sistemik risk faktörü olarak sayılmaktadır. Hipertansiyon arterlerdeki elastikiyeti bozarak türbülans akım oluşturmakta ve arter bitişindeki retinal vende tromboza eğilimi arttırmaktadır (15). Yayınlanmış bir meta-analiz çalışmasında SRVT olgularının %63.6'sında hipertansiyon görüldüğü saptanmıştır (16). Sperduto ve ark. sistemik hipertansiyon varlığında SRVT riskinin 2.1 kat, RVDT riskinin ise 3.2 kat arttığını bildirmektedir (17). O'Mahoney ve ark. tarafından bildirilmiş meta-analiz çalışmasında ise sistemik hipertansiyon varlığının SRVT riskini 3.8 kat, RVDT riskini 3 kat arttırdığı

gösterilmiştir (16). Sistemik hipertansiyonun tanısı ve tedavi edilerek kontrol altına alınması RVT insidansını azaltmak açısından oldukça önemlidir.

Diyabetes mellitus kontrol altına alınmadığında vasküler endotele hasar vererek tromboembolik olaylara eğilimi arttırdığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitusun SRVT için önemli bir faktörü olduğu belirlenirken RVDT ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (16,17). Diyabetes mellitus SRVT olgularının yaklaşık %10-35'inde tespit edilmektedir (18). Bazı araştırmacılar diyabetes mellitusun komplike olduğunda SRVT riskini arttırdığını, komplike olmadığında ise riskin değişmediğini öne sürmektedir (19). Güncel çalışmalarda diyabetes mellitus RVT için risk faktörü olarak bulunsa da RVDT için risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır.

Hiperlipideminin uzun dönemde aterosklerotik değişiklikler oluşturarak RVT riskini arttırdığı düşünülmektedir. Hiperlipideminin hayvan deneylerinde erken dönemde arter kompliyansını, ileri dönemde arter sertliğini arttırdığı gösterilmiştir (20). RVT ile hiperlipidemi arasındaki ilişkiyi değerlendiren literatürdeki çalışma sonuçları çelişkilidir. O'Mahoney ve ark. çalışmalarında hiperlipidemi varlığının kontrollere kıyasla SRVT riskini 2.9, RVDT riskini ise 2.3 kat arttırdığını bildirmiştir (16). Buna karşın Stem ve ark. hiperlipideminin SRVT için risk oluşturmadığını öne sürmüşlerdir (19). Benzer şekilde RVDT ile hiperlipidemi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmektedir (21).

Sigara içeriğindeki toksik maddelerin vasküler endotelde inflamasyon oluşturarak tromboza eğilimi arttırdığı öne sürülmektedir (22). Sigara ateroskleroza zemin hazırlayan kardiyovasküler bir risk faktörüdür. Ponto ve ark. çalışmalarında RVT ile sigara arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmiştir (12). Diğer yandan Klein ve ark. sigara içmenin RVT riskini arttırdığını öne sürmektedir (23).

2.3. Oküler Risk Faktörleri

Glokom ve oküler hipertansiyon hastalarında RVT prevalansının kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (24). Mohammadi ve ark. SRVT hastalarının kontrollere kıyasla daha dar bir açığa ve daha sık bir ön kamaraya sahip olduklarını öne sürmüştür (25).

Göz aksiyel uzunluğunun normalden kısa olduğu hipermetropik gözlerde RVT eğiliminin arttığı öne sürülmektedir (26). Brown ve ark. çalışmalarında SRVT hastalarında aksiyel uzunluğun kontrollere kıyasla daha kısa olduğunu bildirmiştir (27).

3. Sonuç

Retinal damar hastalıkları arasında RVT ikinci en sık görülen hastalıktır. RVT risk faktörlerinin iyi bilinmesi hastalığın ortaya çıkması ve görme kayıplarının önlenmesine fayda sağlayacaktır. Hastalık oluşumuna zemin hazırlayan genetik, sistemik ve oküler risk faktörleri bulunmaktadır. Literatürde tanımlanmış birçok risk faktörü olmasına rağmen bunların çoğu halen tartışılmaktadır. İleri yaş bilinen en temel risk faktörü olarak kabul edilmektedir. RVT risk faktörleri ile ilgili daha ileri araştırmaların yapılması fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış bu hastalığın önlenmesi ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Kaynakça

1. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europa, Asia, and Australia; International Eye Disease Consortium. *Ophthalmology* 2010;117:313-9.
2. Gao W, Wang YS, Zhang P, Wang HY. MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion: a case-control study in Chinese population. *Thromb Res* 2008;121:699-703.
3. Martin SC, Rauz S, Marr JE, Martin N, Jones AF, Dodson PM. Plasma total homocysteine and retinal vascular disease. *Eye (Lond)* 2000;14:590-3.
4. Lahiri KD, Dutta J, Datta H, Das HN. Hyperhomocysteinemia, as an independent risk factor for retinal venous occlusion in an Indian population. *Indian J Clin Biochem* 2013;28:61-4.
5. Ghaznavi H, Soheili Z, Samiei S, Soltanpour MS. Plasma homocysteine levels, methylene tetrahydrofolate reductase A1298C gene polymorphism and risk of retinal vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27:679-83.
6. Koylu MT, Kucukevciloglu M, Erdurman FC, Durukan AH, Sobaci G, Torun D, et al. Association of retinal vein occlusion, homocysteine, and the thrombophilic mutations in a Turkish population: A case-control study. *Ophthalmic Genet* 2017;38:352-6.
7. De Polo L, Maltese PE, Rigoni E, Bertelli M, Cecchin S, Staurenghi G, et al. Genetic polymorphisms and retinal vein occlusion in an Italian population. *Genet Mol Res* 2015;14:13337-41.
8. Rehak M, Rehak J, Muller M, Faude S, Faude F, Siegemund A, et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99:925-9.
9. Bucciarelli P, Passamonti SM, Giannicello F, Artoni A, Martinelli I. Thrombophilic and cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med* 2017;44:44-8.
10. Napal JJ, Neila S, Perez-Montes R, Sierra I, Ruiz S, Hernandez JL. The role of coagulation disorders in patients with retinal vein occlusion. *Qjm* 2016;109:97-102.
11. Arsene S, Delahousse B, Regina S, Le Lez ML, Pisella PJ, Gruel Y, et al. Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost* 2005;94:101-6.
12. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1254-63.
13. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243-7.

14. Cugati S, Wang JJ, Rotchchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:726-32.
15. Prisco D, Marcucci R, Bertini L, Gori AM. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for central retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med* 2002;13:163-9.
16. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008;126:692-9.
17. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998;105:765-71.
18. Santiago JG, Walia S, Sun JK, Cavallerano JD, Haddad ZA, Aiello LP, et al. Influence of diabetes and diabetes type on anatomic and visual outcomes following central rein vein occlusion. *Eye (Lond)* 2014;28:259-68.
19. Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013;120:362-70.
20. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 2002;15:1101-8.
21. Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, Musch DC, Besirli CG, Stein JD. Risk factors associated with developing branch retinal vein occlusion among enrollees in a United States managed care plan. *Ophthalmology* 2014;121:1939-48.
22. Williamson TH. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol* 1997;81:698-704.
23. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:133-43.
24. Barnett EM, Fantin A, Wilson BS, Kass MA, Gordon MO. The incidence of retinal vein occlusion in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2010;117:484-8.
25. Mohammadi M, Bazvand F, Makateb A, Eslami Y, Jabbarvand Behrooz M, Fakhraie G, et al. Comparison of anterior segment optical coherence tomography parameters between central retinal vein occlusion and bormal eyes: Is primary angle closure a risk factor for central retinal vein occlusion? *Retina* 2015;35:1795-9.
26. Ariturk N, Oge Y, Erkan D, Sullu Y, Mohajery F. Relation between retinal vein occlusions and axial lenght. *Br J Ophthalmol* 1996;80:633-6.
27. Brown MM, Brown GC, Menduke H. Central retinal vein obstruction and axial length. *Ophthalmic Surg* 1990;21:623-4.

BÖLÜM II

ENDOJEN OPIOİDLER VE ENDOJEN KANNABİOİDLERİN EPIGENETİK MEKANİZMALARI

*Epigenetics of Endogene Opioids and Endogenic
Cannabinoids Mechanisms*

**Sultan Mehtap BÜYÜKER¹ & Sena GÜRBÜZ²
Aleyna UZUNOĞLU³**

¹(Dr. Öğretim Üyesi), Üsküdar Üniversitesi,
e-mail: sultanmehtap.buyuker@uskudar.edu.tr
Orcid: 0002-1344-540X

²(Lisan Öğrencisi) Üsküdar Üniversitesi,
senagurbuz2@hotmail.com
Orcid: 0000-0003-3086-5497

³(Lisan Öğrencisi) Üsküdar Üniversitesi,
aleynauzunoglu1249@gmail.com
Orcid: 0000-0002-4453-2995

1. GİRİŞ

1.1. Endojen Opioidler Ve Endojen Kannabioidler

Opioidler, vücudumuzda morfin ile eşdeğer etki gösteren kimyasal maddelerdir. Ana kullanım amaçları analjezidir. Bu ajanlar merkezi sinir sistemindeki ve gastrointestinal sistemdeki opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Bu bağlanma sonucu hem istenen hem de istenmeyen etkiler oluşabilir. Opiat terimi de opioid yerine kullanılır, ancak sadece afyon haşhaş ekiminden doğal yoldan elde edilmiş alkaloidleri (morfin, kodein, thenain vb) ile bunlardan yarı sentetik yoldan üretilen derivatları tanımlar. ^[1]

Opioidleri sınıflandırırken doğal opioidler, yarı sentetik opioidler ve sentetik opioidler olarak farklı gruplara ayırmak mümkündür.

Doğal opioidler: morfin, kodein, papverin

Yarı sentetik opioidler: heroin, dilaudid

Sentetik opioidler: morfin türevleri(levorfanol), metadon türevleri(metadon), fenilpiperidin türevleri

(dolantin, fentanil vb.) Vücudumuzda doğal olarak üretilen opioidler ise endojen opioid peptidleri olarak adlandırılmaktadır. [2]

Opioidler şiddetli ağrılar için kullanılan en yaygın ve etkili ağrı giderici (analjezik) kimyasal maddelerdir. Morfin ile benzer etkileri mevcuttur. Hem kötüye kullanım hem de aşırı doz alınması halinde birçok yan etkiyi de beraberinde getirirler. Merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistemdeki opioit reseptörlerine bağlanmaları sonucunda olumlu ve olumsuz etkilere sebebiyet verirler. Bağımlılığa geçiş, bulantı, kusma ve kafa karışıklığı hali gibi olumsuz yan etkileri saymak mümkündür. Opioidler aynı zamanda ağrıya karşı aşırı duyarlı olma ve enfeksiyonlara karşı vücudun savunmasızlığını arttırmakta oldukça etkilidir. Bu gibi yan etkiler hastaların yaşam kaliteleri üzerinde son derece önem taşır. Opioidin aşırı doz kullanımına bağlı olarak ölüm sayılarında da artış meydana gelmektedir. Vücudumuzda doğal olarak sentezlenen endojen opioidler, opioidlerin sınıflandırması içinde yer alır. Bir diğer opioid çeşitleri olarak yarı sentetik opioidler, tam sentetik opioidler ve opiatları sayabiliriz. Opiat terimi opioid yerine kullanılmakla birlikte yarı sentetik yoldan üretilen türevleri tanımlar. [1][3].

Kannabinoidler, beyindeki nörotransmitter salınmasını değiştiren hücrelerdeki kannabinoid reseptörleri üzerinde etkisi olan çeşitli kimyasal bileşikler içerir. [4] Kenevir/haşhaş(marihuana) bitkisinin de içeriğindeki bazı aktif kimyasal maddelerin her birisidir. Kısacası marihuana ve ondan üretilen maddelerin aktif uyarandır. Kannabinoidler, uygulanmasının yoluna ve metabolizmasına göre ulaşmak istediği hedef organlara farklı miktarlarda veya farklı sürelerde ulaşır. Endokannabinoidler, bazı sinyallere cevap olmak üzere membran lipidlerinden üretilirler, başka nörotransmitter ve hormon gibi veziküllerde birikmezler. [5]

Endokannabinoid sistemi, kannabinoid reseptörleri, endokannabinoidler ve bunların biyosentezinden ve bozunmasından görevli enzimler tarafından oluşur. Endokannabinoid sistem, birçok patolojik halde önemli bir terapötik hedef olarak ilgi görmüştür. Enerji dengesi, iştah uyarılması, kan basıncı, ağrı şiddeti, embriyonun oluşma ve gelişme süreçleri, bulantı ve kusma, hafıza, öğrenme ve bağımsızlık tepkisi gibi birden fazla çeşitte fizyolojik süreçlerde ve bunların yanında patolojik durumlarda da etkisi vardır. Bazı bozuklukların gelişiminde koruyucu olmaktadır. Bunlardan yola çıkarak, endokannabinoid seviyelerindeki farklılıkların Parkinson, Huntington hastalığı, Alzheimer gibi nörolojik hastalıklarla ilişkisinin olduğu söylenebilir. Duygusal durumlarda da endokannabinoid sistemin etkisi olduğunun kanıtları da bulunmaktadır ve kannabinoidler, travma sonrası stres bozukluğu bulgularını ve anksiyolitik bozukluklarını azaltabilir veya hafifletebilir. Bağımlılıklarda endokannabinoid sistemin etkileri araştırılmış ve kannabinoidler, bazı kötüye kullanım sendromlarında aşı ve ilaçlarda immun tepkiyi arttıracak ajan tedaviler olarak kabul edilmiştir. Temel olarak etanol ve opioid kötüye kullanımlarında ve çok sayıda tıbbi durumda endokannabinoid sistemin önemi ve kannabinoidlerin terapötik potansiyeli göz önüne alındığında, kannabinoid temelli ilaçlarla farklı klinik çalışmalar sürdürülmektedir. [6]

1.2. Opioid Peptit Üretiminin Yapısı Ve Yeri

1.2.1. Endojen Opioidler

1970-1980 yılları arasında, 20'den fazla farklı endojen opioid peptidi tanımlanmış ve farklı opioid reseptör tipleri için farklı afiniteye sahip oldukları belirtilmiştir. Endojen opioidler, seçici proteolitik bölünme işlemiyle üç opioid protein öncüsünden türetilir. Endojen peptitler çok çeşitli olmasına rağmen, üç ana sınıftan oluşur. Bunlar enkefalinler, endorfinler ve dinorfinlerdir. Bütün endojen opioidler bir N-terminal enkefalin sekansına (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met/Leu) sahiptir. Birçok peptit, C-terminal uzantısı içerir. C-terminal uzantısı reseptör seçiciliğini ve hücre dışı proteazlar tarafından bozulmaya karşı duyarlılığı düzenler. Pro-enkefalin (insan pro-enkefalin öncüsünde yedi olmak üzere) enkefalin dizisinin çoklu tekrarlarını içermektedir. Enkefalinler, lösin enkefalin ve metionin enkefalin olarak iki farklı formdadır. Bu iki form beş amino asitli kısa polimerlerdir. Pro-opiomelanokortin (POMC), met-enkefalin dizisini içeren 31 amino asit peptidi olan beta-endorfin içerir ve stres yanıtlarının koordinasyonu için önemli bir hipofiz hormonu olan adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile öncü proteini paylaşır. Endorfinler ve enkefalinler, asıl mu ve delta opioid reseptörleri üzerine etki eder. Son olarak ise pro-dynorphin, pro-enkefalin'e benzer üç leu-enkefalin çekirdek opioid dizisi içerir. Çekirdek dizilerin farklı şekilde işlenmesi, çoklu opioid peptitlerinin üretilmesi için etkilidir. Dinorfinler, uzunluk olarak yaklaşık 10 ila 17 amino asit içeren çeşitli formlarda bulunurlar ve etkilerini öncelikle kappa reseptörleri üzerinde gösterirler. Biyolojik açıdan endojen opioid çeşitlerinin çokluğu belirsizdir. 1970-1980 arasında yapılan ilk çalışmalara göre endojen opioidlerin üretiminin sinir sistemi hücreleriyle sınırlı olduğu kanısına varılmıştır. Aynı zamanda her bir opioid peptit öncüsü, hipofiz, hipotalamusun kavisli çekirdeği ve soliter sistemin çekirdeğindeki hücrelerle sınırlı POMC transkriptleri ile benzersiz bir ifade modeline sahiptir. Oysa hem pro-enkefalin hem de pro-dinorfin önemli ölçüde daha geniş bir dağılıma sahiptir. β -endorfin üretimi çoğunlukla hipofiz ve hipotalamusta sınırlıyken, enkefalinler korteks ve omurilikte bulunan nöraksi yoluyla daha yaygın olarak dağılır, dinorfin üretimi ise hipotalamus ve beyin sapında lokalizedir. Son bulgulara göre tüm opioid peptitlerin lökositlerde de bulunduğu belirtilmiştir. β -endorfin, POMC ve tüm işleme enzimleri, kandaki lökositlerde ve sıçanlarda iltihaplı dokuda yer almaktadır. Bu sayede lökositler POMC'yi işlevsel olarak aktif β -endorfine dönüştürebilir. Buna ek olarak met-enkefalin, dinorfin ve endorfinler de iltihaplı dokuların lökositlerinde bulunabilir. Bugüne kadar tanımlanan bazı opioid içeren bağışıklık hücreleri olarak T ve B-lenfositler, granülositler ve monositler/makrofajları saymak mümkündür. Böylece, opioid peptitler işlenerek hem dolaşımda hem de yaralı dokuda bulunan bağışıklık hücrelerinde yer alır ^{[7] [8] [9] [10]}

1.2.2. Ekzojen Opioidler

Afyonun başlıca alkaloidi olarak tanımlanan morfin ekzojen opioid sınıfında yer alır. 1952'de morfinin tam molekül yapısını sentezleyen ilk kişiler Gates & Tschudi'dir.

Yapısı iki düzlemden oluşan morfinin birinci düzlemi bir benzen, bir oksit ve bir karbosiklik halkadan oluşurken ikinci düzlem bir etenamin halkası, bir karbosiklik halka, O₂ ve azottan meydana gelir. Morfin, karaciğerde iki farklı şekilde metabolize edilir. N-dealkilasyon ve üçüncü pozisyonda morfin-3-glukuronid (M3G) veya altıncı pozisyonda morfin-6-glukuronit (M6G) glukuronidasyon yoluyla olur. Üretilen metabolitlerin sadece %50'sini oluşturan M3G en yaygın metabolit olmasına rağmen μ -opioid reseptörüne bağlandıklarında hiçbir biyolojik aktivite göstermezler. Buna karşılık olarak daha az yaygın olarak bilinen ve üretilen metabolitlerin sadece %10'unu oluşturan M6G μ -opioid reseptörüne bağlandıklarında analjezik bir etki başlatabilirler. Morfin türevleri olarak örnek verebileceğimiz fentanil ve eroin, tıpkı morfin gibi bağımlılık yapabilme özelliğine sahiptir. Fakat bu iki ilaç türünün başlangıç ve etki süreleri bakımından morfinden farklı olduğunu söyleyebiliriz. Fentanil ve eroinin hızlı başlangıcı, bu ilaçları kan-beyin bariyerini geçmek için hazır hale getiren yüksek lipofilik profillerine yoneltir. ^{[11][12][13]}

1.2.3. Opioid Reseptörleri

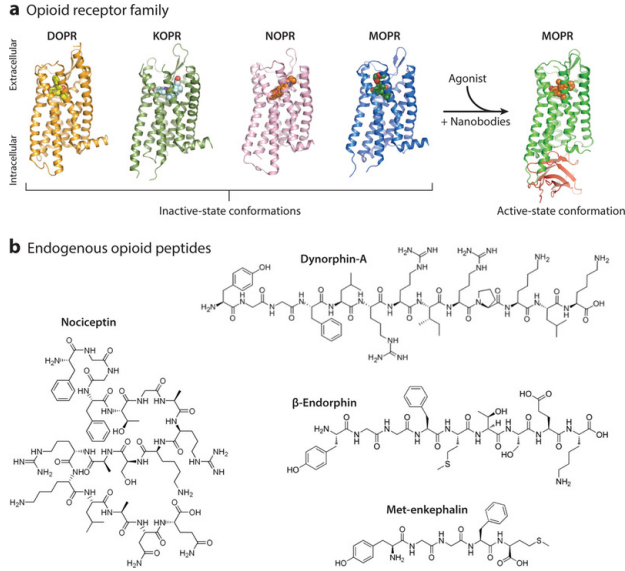
Opioid sistemi mu (MOPR), delta (DOPR), kappa (KOPR) ve nosiseptin (NOPR) olmak üzere dört adet G protein-bağlı reseptörü (GPCR) içerir. Her bir reseptör kendi içerisinde farklı alt türlere ayrılır: mu₁, mu₂, mu₃, kappa₁, kappa₂, kappa₃, delta₁ ve delta₂. Bu reseptörlerin her biri farklı genler tarafından kodlanır. Sinir sistemi boyunca her reseptörün farklı bir protein yapısına dönüşüm süreci vardır. Reseptörlerin vücudumuz için farklı etkileri mevcuttur. Mu-1, mu-2 ve mu-3 endojen ligandlara bağlanırlar. Mu-1 ağrı kesici ve bağımlılıktan sorumluyken mu-2 reseptörü öfori, solunum depresyonu, kabızlık ve miyozis için son derece önemlidir. Mu-3 reseptörü damarın genişlemesine sebep olarak kan basıncının yani tansiyonun düşmesi üzerinde etkilidir. Kappa reseptörleri dinorfin A ve B'ye bağlanarak idrar miktarının artmasına ve kişinin yaşamdan zevk almayarak üzüntü, keder, kasvet gibi ruh hallerine girmesine sebep olur. Delta reseptörleri enfekalinlere bağlanırlar. Analjezide ve mide hareketliliğinin azalmasında etkilidirler. Nosiseptin reseptörleri ise nosiseptin / orphanin FQ'ya bağlanarak analjezi ve hiperaljezi için etkili olurlar. ^[14]

1.2.4. Opioid Ligandları

Endojen opioid ligand ailesi β -endorfinler, enkefalinler, dinorfinler ve nosiseptin'den oluşur. Bu opioid peptitler özellikle ağrı yolları için önemli derecede eksprese edilirler. ^[15]

1.2.5. Endojen Opioid Sistemi

Opioidler endojen ve eksojen olmak üzere iki farklı sınıfa ayrılır. Eksojenler vücuda dışarıdan giren ve endojen opioidlerle aynı reseptörlere bağlanabilen bir sistemdir. Eksojen opioidlere örnek olarak morfin, eroin, fentanil gibi türevleri saymak mümkündür. Endojen opioidler reseptörlere bağlanırlar onları ise enkefalinler, endorfinler, endomorfinler, dinorfinler ve nosisepsiyon / orphanin olarak sıralayabiliriz. ^[16]



Şekil 1: Opioid reseptörler ve endojen opioid peptitleri (Annu Rev Neurosci. 2018)

1.2.6. Moleküler Düzeyde Endojen Opioidler

Endojen opioidler, diğer hedef nöronların elektriksel özelliklerini farklılaştırarak hareket eden ve bu nedenle nöronların aktivasyonunu güçleştiren nöromodulatörlerdir. Daha büyük bir öncü molekülün parçası olarak sentezlenen endojen opioidlerin diğer peptidlerden farklı olarak bir dizi farklı öncüsü bulunmaktadır. Her bir opioid peptit ön-pro ve pro forma sahiptir. Hücrenin biyolojik programına bağlı olarak fosforilasyon, glikosilasyon, asetilasyon ve metilasyon gibi modifiye edilirler yani proteinin fonksiyonunu ya da lokalizasyonunu değiştirirler. Bu değişiklikler opioid sisteminin düzenlenmesi için önemli bir adımdır. Sonucunda ise farmakolojik profil ve reseptör seçiciliği kaçınılmaz olur. Opioid peptitleri, Tyr-Gly-Gly-Phe- (Met / Leu) olan opioid motifi olarak adlandırılan ortak bir amino terminal dizisini paylaşırlar. Endojen opioidlerin etkisi özgül opioid reseptörü üzerindeki etkileri ile düzenlenmektedir. Farklı fizyolojik işlevlerde görev alan opioid reseptörlerinin en önemli etkilerinden biri ağrının oluşması, algılanması ve iletilmesi üzerine etkilidir. ^{[15][17]}

1.2.7. Hüresel Olarak Opioid Reseptörleri

Opioid reseptörleri G proteinine bağlıdır. G proteinleri hücre dışından gelen bazı sinyalleri hücre içine ileterek burada bazı değişikliklerin olmasını sağlarlar. Vücudun ilaçlara, hormonlara, nörotransmitterlere karşı tepkisinde sinyallerini hücre içine iletirler. Tat ve koku alma gibi algılara dahil olurlar. GPCR molekülleri yedi

transmembran kapsayan proteinden oluşur ve sadece ökaryot canlılarda mevcuttur. Sarmal yapıda olan GPCR molekülleri hücrenin iç ve dış kısmı arasında köprü görevi görürler. Sinyal yollarına bağlı olarak farklı G protein türleri vardır. ^[17]

1.3. Endojen Opioidlerin Ağrı Mekanizması Üzerine Etkileri

1.3.1. Endojen Opioidlerin Ağrı İle Olan İlişkisi

Opioidler ekzojen ve endojen olarak temel iki gruba ayrılırlar. 19. yüzyılın başlarında keşfedilmiş olan morfin ekzojen opioid sınıflandırması içerisinde bulunan ve günümüzde de kullanılmaya devam eden bir ağrı kesicidir. En etkili ağrı kesicilerden biri olduğunu söyleyebileceğimiz morfin uzun süreli kullanımlarda bağımlılık yaratır. Araştırmacılar morfinin oluşturduğu bu yan etki sonucunda farklı analjezikler üretmeye çalışmışlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda farmakolojik kökenli olmayan ağrı tedavilerini endojen opioid peptidlerinin etkilediği ortaya çıkmıştır. Bu sebepten dolayı ağrının giderilmesi için farmakolojik kökenli olmayan farklı tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Nöral endojen opioid sistemi, Asya kültüründe tedavi edici yönüyle kullanılmakta olan akupunkturla indüklenen ağrı gidermede son derece önemlidir. Çalışmalar, düşük frekanslı elektro-akupunkturun sırasıyla μ -opioid, δ -opioid ve FQ (NOP) reseptörleriyle etkileşime giren β -endorfin, enkefalin ve nosiseptin ekspresyonunu artırdığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, yüksek frekanslı elektro-akupunktur tedavisinin, KOR ile etkileşime giren dinorfin A'nın ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir. ^{[18][19]}

1.4. Endojen Opioid Sisteminin Alkol Tüketimi Üzerindeki Etkisi

1.4.1. Alkolizm (Alkol Bağımlılığı)

Alkol bağımlısı kişi uzun süre ve normalin dışında alkol kullanan, alkolden kaynaklı olarak ruhsal ve bedensel sağlığı etkilenen, tüm bu sorunlara rağmen kendi durumunu değerlendiremeyen değerlendirse bile alkol kullanma alışkanlığının önüne geçemeyen, tedaviye ihtiyacı olan hastadır. Bireyin alkollü içkilere son derece bağlı olması durumuna alkolizm denir. Birey fazla miktarda alkol alarak ve bunu sürekli hale getirerek davranış bozukluğu gösterir. Bu halin devam etmesi ile birlikte kişi kendine hâkim olamaz ve kendini kaybetmeye başlar. Daha sonra ise alkol kullanmadan yaşayamaz hale gelir. Alkolizmin farmakolojik ve psikolojik olarak tanımlanması gittikçe artan dozda alkol alma isteği olarak açıklanabilir. ^[20]

1.4.2. Endojen Opioidler ve Alkol Arasındaki İlişki

Endojen opioid sistemi ile yüksek derecede alkol tüketimi arasında oluşan bağlantıyı destekleyen birçok kanıt mevcuttur. Az veya ileri derecede alkol tüketimi beynin ödül ve güçlendirme bölgelerinde bulunan opioid peptitlerin salınımını uyarır. Kronik derecede ağır alkol tüketimi opioid bağımlılığı sonucunda oluşarak merkezi bir opioid eksikliğine neden olur. Aynı zamanda alkol bağımlılığında genetik faktörlerin

de etkisi vardır. Etanole yanıt olarak endojen opioid sisteminin aktivitesinin kişinin alkolizme olan düşkünlüğünü belirlemede rol oynayabileceğine dair kanıtlar da mevcuttur. Alkol bağımlılığı bireyin sağlığı ve yaşam kalitesi üzerinde oluşturduğu olumsuz etkiler ile kalmayıp aile ve toplumun refahını da olumsuz yönde etkileyen bir halk sağlığı sorunudur. ^{[20] [21]} 20. yüzyılların başlarında alkolden dolayı meydana gelen sorunlarla baş etmek için alkol kullanımının yasaklanması üzerine yaptırımlar olmuştur. Yakın tarihlerde ise fazla alkol tüketiminin ortaya çıkardığı hem tıbbi hem de psikolojik sorunlardan çok alkol takviyesine eşlik eden nörokimyasal substratların daha iyi anlaşılması üzerinde durulmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda alkol bağımlılığının gelişiminde genetik faktörlerin son derece önemli bir rol oynadığı bulgusuna varılmıştır. Alkol bağımlılığında önemli bir yeri olduğu söylenen nörotransmitter sistemlerinden biri de endojen opioid sistemidir. Alkolün bazı opioid peptitlerin salınımını uyararak beyin ödül merkezi ile etkileşime girebileceği ve bunun sonucunda kişide daha fazla alkol kullanma isteğine yol açabileceği söylenmiştir. Alkol maruziyetine yanıt olarak beyin enfekalin veya β -endorfin opioid peptit sistemlerinin çoğalan aktivitesinin fazla miktarda alkol tüketimini başlatmak ve bunu sürdürmek için yeterli olabileceği öne sürülmüştür. Buna benzer olarak kötüye kullanılan ilaçların olumlu pekiştirici etkilerine aracılık ettiği bilinen beyin bölgelerindeki artan δ veya μ (veya her ikisi) opioid reseptörleri de fazla miktarda alkol tüketimini başlatmak ve sürdürmek önemlidir. Tüm bunların aksine yükselen dinorfin aktivitesi veya artan κ bağlanma bölgesi yoğunluğu yüksek miktarda alkol tüketimini önlemek içi önemlidir. Ağrılı uyaranlara ve stres faktörlerine yanıtın modülasyonu; ödül ve pekiştirme; vücut ısısını, yiyecek ve su alımını düzenlemek gibi homeostatik uyarlanabilir işlevler endojen opioid sisteminin temel işlevleri arasındadır.

Endojen opioid peptitlerin 3 farklı ailesi, öncü molekülleri tarafından sunulur. POMC, beyinde kavisli çekirdekte üretilen b-endorfini ve çekirdek traktus solitarii'de küçük bir nöron grubunu meydana getirir.

β -Arkuat çekirdeğin endorfin nöronları ventral tegmental alan (VTA), çekirdek akumbens, septum, amigdala, hipokampus, frontal korteks ve periaquaduktal gri dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde belirtilir. Proenkefalin 4 metionin (met)-enkefalin molekülü ve her bir met-enkefalin-Arg 6 -Phe 7, met-enkephalin-Arg 6 -Gly 7 -Leu 8 ve lösin (leu)-enkefalin'den birer tane sentezlenir. Prodynorphin, dynorphins, α -neendorfin ve leu-enkephalin'e yol açar. Enkefalinleri ve dinorfinleri sentezleyen nöronlar beyinde geniş çapta dağılmıştır. En az 3 ana opioid reseptörü sınıfı μ , δ ve κ tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. Opioid peptitleri, opioid reseptörlerinin her biri için farklı bağlantılar sunar. β -endorfin, μ ve δ opioid reseptörlerine yaklaşık olarak eşit afinite ile bağlanır, met- ve leu-enkefalinler, μ opioid reseptörlerinden 10 ila 25 kat daha fazla afinite ile bağlanır ve dinorfinler seçici olarak κ opioid reseptörlerine bağlanır. Endorfinler ve enkefalinlerin μ ve δ opioid reseptörleri ile etkileşimleri, çekirdekteki accumbens'te dopamin (DA) salınımını artırır ve ödül ve güçlendirme ile ilişkili süreçleri başlatabilir, oysa dinorfinlerin κ opioid reseptörlerine bağlanması, caydırıcı durumlar ürettiği ve azalttığı gösterilmiştir. Dopaminin salınımı, pekiştirmeyi önleyebilir. ^{[20] [21]}

1.5. Opioid Bağımlılığı Ve Epigenetik Mekanizmalar

1.5.1. Epigenetik ve Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik DNA dizisinde hiçbir değişiklik olmamasına rağmen hücreyi ya da organizmayı doğrudan etkileyen genetik olmayan fenotipik varyasyonlardır.

Epigenetik mekanizmalar DNA modifikasyonları ve histon modifikasyonları ve kromozomların tekrardan organizasyonu olarak ikiye ayrılır. ^[10]

1.5.2. Epigenetik ve Bağımlılık Arasındaki İlişki

Epigenetik kavramı genlerin yapısında herhangi bir değişiklik olmadan sentezlenen proteinlerin değişmesi olarak tanımlanabilir. Bağımlılık ise bir maddenin ruhsal ve fiziksel açıdan sorunlar ortaya çıkarmasına rağmen bırakmak istese dahi maddeyi alma isteğini durduramaması halidir. Epigenetik ve bağımlılık arasındaki ilişkilendirme ise kişinin isteğine bağlı olarak ilaç kullanımının beyindeki kromatin ağının hücre tipine özgü değiştirmesinden ortaya çıkmıştır. DNA ile ilgili süreçleri düzenleyerek, bu ilaç kaynaklı epigenetik değişikliklerin uyuşturucu bağımlılığı hastalığının kaynağına sebep olan anormal hücre fonksiyona katkıda bulunduğu yaygın bir şekilde varsayılmaktadır. Bu sebeple, bireyin sarmalını bağımlılık yapıcı bir duruma getirmenin bir yolu olarak, beyindeki temel ilaç kaynaklı epigenetik değişiklikleri hedef göstermede terapötik potansiyel olabilir. Bunun ile birlikte, bu amaca ulaşmak için, uyuşturucu bağımlılığının altında yatan anormal sendromların farklı yönlerine rastgele bir şekilde katkıda bulunan hangi özgül ilaca bağlı epigenetik modifikasyonların belirlenmesi için bağımlılıkla ilişkili epigenetiklerin dikkate değer karmaşıklığını çözmek fazlasıyla önem taşır. Lokusa özgü nöroepigenetik düzenlemenin gelişmekte olan alanı, bu amaca ulaşmak için benzersiz bir şekilde uygundur ve bu incelemenin odak noktası olarak görülür. Birey kendisinde zamanla olumsuz etkiler oluşturabilecek maddeye bağımlı hale geldikçe beyin ödül merkezinde bulunan sinir hücreleri tekrarlanan maddeye epigenetik düzeyde uyum sağlar. Bu maddeye bağlı epigenetik versiyonlar, beyin fonksiyonunda, bağımlılığı tanımlayan yaşam boyu uyuşturucuya bağlı davranışsal anormalliklere katkıda bulunan kalıcı değişikliklere yol açar. Bu epigenetik değişiklikleri hedef almak, bağımlılığın biyolojik temeline ilişkin anlayışımızı geliştirecek ve hatta daha etkili anti-bağımlılık tedavileri sağlayabilir. Bunun ile birlikte, nöroepigenetik ortamın karmaşası, ilaca bağlı hangi epigenetik değişikliklerin uyuşturucu bağımlılığının patojenik mekanizmalarına nedensel olarak katkıda bulunduğunu belirlemeyi zorlaştırır. ^{[10][22]}

1.5.3. Bağımlılığın Patofizyolojisi

Kronik olarak opioid uygulaması kişide geri getirilemez bir şekilde endojen opioid sistemin bozulmasına yol açar. Bu da onun dış uyaranlara yanıt vermesindeki sürecin yetersiz olmasına sağlar. Endojen opioidlerin üretimini azalması ile doğru orantılı olarak gerçekleşir. Endojen opioidlerin dış uyaranlara karşı olması gereken tepkiyi verememesi kullanıcı kişilerin eksojen opioidlere bağımlı olmasına neden olur. Yapılan çalışmalarda uzun süreli olarak morfine maruz kalan hücrelerin cAMP

konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda opioid reseptörlerinin duyarsızlığı cinsiyetler arasında farklılıklar oluşturmuştur. Bağımlılık oranı erkeklerde daha yaygın olarak gözlemlenmiştir. Kadınlar erkeklere oranla opioid duyarlılıklarının azalması sebebi ile kliniklere başvururlar ve bu da dış uyaranlara karşı daha yüksek bir uyarılabilirlik ile sonuçlanır. ^[10]

1.5.4. Opioid Bağımlılığının Epigenetik Mekanizması

Uzun süreli opioid kullanımı sağlık sistemini olumsuz etkiliyor ve kişiler bağımlılıkla mücadele etmek durumunda kalıyor. Opioidlere maruziyet sonucunda motivasyonla ilgili beyin bölgelerinde değişiklikler meydana gelir ve kişilerin hayatları boyunca sürebilecek uyuşturucu maddeyi arama yoluna girmesine yol açar. Bu nöroadaptasyonların kalıcılığı dışında beyin ayrı bölgelerinde gen ekspresyon programlarının epigenetik yeniden modellenmesi aracılık eder. Uzun süreli bağımlılık ile orantılı olarak kalıcı bir adaptasyon süreci ve aynı zamanda etkilenen nöronların DNA'sında değişmeyen epigenetik modifikasyonları içerir. Bu epigenetik modifikasyonlar nükleotid dizisi üzerinde bir değişikliğe sebep olmadan kromatin ağ yapısında oluşturduğu konformasyonel değişiklikler ile transkripsiyonu düzenler. Sonuç olarak gen transkripsiyonunu ilaca veya diğer uyaranlara yanıt olarak belirli genlerin varyant ekspresyonunun düzenlenmesini sağlar. Ortaya çıkan transkripsiyonel değişiklikler hücre fonksiyonlarda görev alan uyarıya karşı reaksiyon gösteren genleri etkileyerek sinaptik aktivitede kalıcı değişikliklere neden olur. Epigenetik modifikasyonlar hafıza için son derece önem arz eder. Gen ekspresyon üzerindeki etkileri bağımlılık anlamında kritik bir role sahiptir. Opioid maruziyet sonucunda beyin hücrelerinin epigenetik yapısı değişir ve hücre fonksiyonlarında kalıcı değişiklikler meydana gelir. ^{[23] [24]}

1.5.5. Histon Modifikasyonları

Gen ekspresyonu DNA bağlanma proteininin kromatine paketlenmiş DNA'ya ulaşma yeteneğine bağlıdır. Genetik materyali yoğunlaştırmak için DNA iplikleri histonların etrafına sarılır. Histonlar ökaryotik hücrelerin kromatin yapılarında bulunur. Bazı proteinlerdir. Lizin ve arginin içeriklerine göre H2A, H2B, H3 VE H4 olarak gruplandırılırlar. Proteinlerin N-terminal kuyrukları kovalent modifikasyonlara uğrar. Oluşan bu tür değişiklikler opioid bağımlılığı için önemlidir. ^{[25] [26]}

1.6. Endokannabinoid Sistem (Eks) Ve Bileşenleri

EKS, sırasıyla ligandların sentezlenmesi ve bozunması için G proteinine bağlı reseptörler, küçük nöromodülatör lipid ligandları ve biyosentetik ve metabolik enzimlerden oluşur. Endokannabinoid sistemde, endojen kanabinoidler (endokannabinoidler), endokannabinoidleri sentezleyen ve bozan enzimler ve endokannabinoidlerin etkilerini transdükte eden reseptörler bulunur. Hücre reseptörlerinin kanabinoid ile iletişimini sağlayan sistemdir. Endokannabinoidlerin görevi ile ilgili öğrenilen bilgiler, sistemin bileşenlerinin lokalizasyonunu fizyolojik veya davranışsal yaklaşımlarla bağdaştıran çalışmalardan gelir. Reseptörler, bağlar,

endokannabinoidlerin oluşumu ve inaktivasyonu *kannabis sativa*'nın iştah açıcı ve kusma sinir merkezini etkileme özellikleri olduğu bilinmektedir. *Kannabis sativa* (kendir, hint keneviri-esrar) "kanabinoid" adı verilen ve kimyasal olarak 21 karbonu olan alkaloid içerikli bir bitkidir. Farmakolojik bakımdan aktif bileşenleri Δ^9 -tetrahidrokanabinol (THK), kanabidiol (KBD) ve kanabinol (KBN)'dür. Kanabinoid reseptörlerini aktive eden bu maddelerin hepsi için Kanabinoid terimi geçerlidir. *Kannabis Sativa* geçmişten beri tıbbi ve rekreasyonel amaçlarla kullanılmaktadır. *Kannabis Sativa* bitkisinin açlık ve besin alımının uyarılmasını içeren fizyolojik ve psikolojik etkileri olduğu, uzun zamandır bilinen gerçektir. Araşidonik asit türevleri olan *kannabisler*, bitkilerde çok nadir bulunur. [27]

1.6.1. CB1 Ve CB2 Reseptörler

Kanabinoidlerin lipofilik olmasından dolayı, başlarda bu bileşiklerin hücre zarını spesifik olmayan bir biçimde bozarak farklı biyolojik etkiler oluşturduğu düşünülmekteydi. Yanı sıra THC (Tetrahidrokanabinol) 'nin bulunması ve kimyasal olarak sentezlenmiş birkaç kanabinoidin ortaya çıkışının ardından, beyindeki kanabinoid bağlanma bölgelerinin başarılı biçimde haritalanması ve farmakolojik karakterizasyonu, varsayılan bir CBR'nin varlığını ve özelliklerle eşleştirilen GPCR benzerliğini ortaya çıkarmıştır..

Endokannabinoid sistemde CB1 ve CB2 adı verilen 2 adet kanabinoid reseptörü bulunmaktadır.

Endokannabinoidler, GI kanalında bulunur ve CB1 ve CB2 yolu ile sinyal verir. [28] CB1R, CNR1 geni tarafından kodlanmaktadır. İnsanlarda 472 amino asitten oluşmaktadır. CNR1'in çeşitli varyasyonları esrar bağımlılığı ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. CB2R ise insanlarda 360 amino asitten meydana gelen CNR2 geni tarafından kodlanmaktadır. Protein seviyesinde CB1R ile sadece % 44 sekans homolojisini paylaşılır. CB1, ilk bulunan ve santral sinir sisteminde bulunan reseptördür. CB1, fizyolojik şartlarda en çok aktif olan reseptör gibi görünmektedir. [29] [30]

CB2 reseptörleri, primer olarak bağışıklık sisteminde salgılanırlar, 1990'da ilk kanabinoid reseptörü bulunup özellikleri ortaya çıktıktan sonra bu reseptöre CB1 adı verilmiştir. Daha sonra 1993'te ikinci reseptör klonlanmıştır. G proteinine bağlı reseptörler olan CB1 ve CB2 hücre içi sinyali uyaran özel hücre dışı taşıma görevi olan hücrenin membranına bağlı proteinlerin çeşitli ailesindedir. Sinir sisteminde bulunan CB1 reseptörleri, hem santral hem de periferik nöronların ikisinden de salgılanabilirler. Nöronlarda bulunan CB1, çoğunlukla bağırsakta bulunmaktadır. Diğer bir görevi ise nörotransmitter salınmasını baskılamaktır. Beyinde en fazla G proteinine bağlı olan bu reseptör merkezi nörotransmisyonun kontrolündeki önemi yansıtır. CB1'in çok fazla dağılması, kanabinoid ligandlarının faaliyetinin geniş olduğunu ve esrarın farklı etkilerini göstermektedir. Bunun yanı sıra, yaygın dağılım CB1'i hedefleyen tedavilerde büyük bir zorluk meydana getirmektedir. ligandlar, merkezi ve periferik sinir sistemlerinde çok çeşitli etkilere neden olabilirler. [29] CB1 reseptörleri, santral sinir sisteminde (SSS) yüksek seviyelerde bulunup, beynin bilişsel

fonksiyonu olan kısımlarında yer alırlar. Endokannabinoid sistemin, motor aktivite ve hafıza işlemlerinde önemli etkileri vardır. CB1 reseptörlerinin çoğu, presinaptik nöronlarda eksprese edilirler. CB2, enterik nöronlarda bulunur ayrıca GI yolu immun ve epitel hücrelerince ifade edilir. Az sayıda çalışmada CB2'nin beyin ve bağırsak arasındaki etkileşimini araştırılmıştır. CB2'yi engellemek, bağırsak mikrobiyomunda farklılıkların neden olduğu viseral duyuşal eşiklerde azalmayı zayıflatır. Bu etkinin mekanizmaları hakkında çok fazla bilgi elde edilememiştir.^[30]

1.6.2. Endojen Kannabinoid Reseptör Bağları

Endojen kanabinoid reseptörlerinin bağları; CB1/CB2 agonisti durumunda anandamid ve 2- arāşidonil-glisero'l'dür (2-AG) ve bunları CB1 aktive duruma getirmektedir. CB1 reseptörlerinin özellikleri açıklandıktan birkaç yıl sonra, diğeri iki endojen kanabinoid reseptör bağı veya kanabinoidler ortaya çıkmıştır. İlk bağlar, NArāşidonil Etanolamin veya AEA, Anandamid adını almıştır. Diğeri bağı, 2-Arāşidonil Gliserol veya 2-AG adındadır. Anandamid ve 2-AG, üzerinde en fazla çalışma yapılan kannabinoidlerdendir, prekürsörleri farklı olan biyosentetik yöntemlerle hücre membranlarının fosfolipidlerinden üretilirler. Bu iki bağda, CB1 reseptörlerini bağlayarak aktive eden, endojen yağ türevlerindedir. CB1 ve CB2 reseptörleri agonist reseptörlerdir. 2-AG kannabinoidin sinyal fonksiyonuna ekstra olarak, farklı metabolik süreçlerde de rol alması sebebiyle, dokulardaki ve hücrelerdeki 2-AG düzeyleri, anandamiden daha fazladır.^{[27] [31] [32] [33] [34]}

1.6.3. Endokannabinoidlerin Oluşması Ve İnaktivesi

Arāşidonik asit çeşitlerinden endokannabinoidler, ihtiyaç hissedildiğinde üretilir, bağlanır ve CB1 reseptörlerini aktifleştirerek, hızlı şekilde yıkılırlar. Anandamid ve 2-AG, yağ asitlerinden olan arāşidonik asitten elde edilirler. Anandamid ve 2-AG fosfolipidle ilgili yolak ile üretilir. Ön maddesi olan, anandamid ve 2-AG oluşumunu hızlandıran enzimler; fosfolipaz olan N- açilfosfatidiletanolamin ve diaçilgliserol lipazdır (DAG). Santral sinir sisteminin çoğunda, bazı nörotransmitterler gibi fizyolojik ve patolojik uyarılara cevap olarak, sentetik enzimlerinin aktivasyonu ile ihtiyaç varlığında kullanmak amacıyla önceden elde edilir ve depolanır. Hızlı deaktivasyondan kaynaklı olarak endokannabinoidler, öncelikle komşu hücrelerin yüzeylerindeki endokannabinoid reseptörlerle etkileşerek, aktif biçimde sentez yerlerine yönelirler.

Endokannabinoidler, biyosentez sonrası hücre dışı boşluklara salgılanırlar.^[27]

1.6.4. Endokannabinoid Sistem Epigenetiği

Son zamanlardaki araştırmalar, endokannabinoid sistemin alkol, diyet, stres, sigara, egzersiz veya ilaçlar gibi nedenlerle epigenetik modülasyona uğradığını meydana çıkarmıştır. Asıl amaç, kannabinoid reseptörlerini kodlayan genler gibi gözükmektedir. CNR1 CB1 kodlamasında ve hidrolize eden enzim FAAH, sonrasında endokannabinoid sinyalleme veya ton değışikliği ile bulunan epigenetik mekanizmalar, global ve gene özgü olan DNA metilasyonundaki değışiklikleri, asetilasyon, deasetilasyon veya

metilasyon gibi histon kuyruğu modifikasyonlarını ve farklı beyin bölgelerinde, çevresel dokularda ve hücre dizilerinde spesifik miRNA'ların sentezlenmesini kapsamaktadır. Ayrıca, Alzheimer hastalığı, glioblastoma ve kolorektal kanser (CRC) gibi farklı patolojik olaylarda Endokannabinoid sistemdeki epigenetik değişimler saptanmıştır ve Endokannabinoid sistem birkaç ncRNA'nın hedefi olmuştur. Bunlara ek olarak fitokannabinoidler, endokannabinoidler ve endokannabinoid reseptör agonisti/antagonistlerinin tamamı hücre dizilerinde, hayvan modellerinde ve insanlarda epigenetik mekanizmaları da etkilemektedir. Sağlık üzerinde uzun vadede etkisi ve gametler yoluyla yavrulara aktarılma ihtimali ile nesiller arası epigenetik kalıtıma sebep olur. ES'deki sağlık/hastalık durumunun değerlendirilmesi, hastalığın tedavisi ve epigenetik tedavi geliştirilmesi için potansiyel bir epigenetik hedefi temsil edebilir. [35]

1.6.5. *Kannabinoid Ve Epigenetik Değişiklikler*

Endokannabinoidler, sinaptik fonksiyonun ana düzenleyicisidir. Merkezi sinir sisteminde kannabinoid reseptörlerini aktifleştirerek, lipid habercileri türlü sinirsel görevleri ve davranışları düzenleyebilir. Sinir sistemindeki bir plastisite mekanizması, epigenetik bir fenomen olmasa dahi, reseptör ekspresyonundaki bir değişikliğe dayanır. Örnek olarak, iyonotropik glutamat reseptörü olan α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit (AMPA) reseptörünün birleşmesi ya da ortadan kaldırılması, sinir devrelerindeki sinaptik ilişkilerin gücünün değiştirilmesiyle sonuca ulaşılır. Hipokampustaki sinaptik geçiş ve plastisite, sentetik kanabinoidlerden etkilenir. Bu reseptör türlerinin, sinir ve bağışıklık sisteminin özel hücre tiplerinde epigenom modifiye edicileriyle indüksiyonu, ilgili ilaçların nöronal ve immün işlevler üzerindeki etkisini potansiyel olarak artırabilir. Bu durumda, kanabinoid veya opioid sinyallerin iletişimde bir artış avantajlı olmaktadır. Başka çalışmalar incelendiğinde THC'nin histon modifikasyonu yoluyla bazı genlerin ifadesini azaltıp bazı genlerin ifadesini tetiklediği sonucuna ulaşıldı. Fonksiyonel açıdan, histon işaretiyle ilgili genler, hücre döngüsünün düzenlenmesinden metabolik rollere kadar birçok hücresel fonksiyonda rol almıştır. Kanabinoidlerin immünoşüpresif nitelikleri epigenetik mekanizmalarla ilişkilidir.

Bunlar, değiştirilmiş mikroRNA, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları içerir. Sonuçlar oldukça önemlidir, anne ve babadan esrar maruziyeti veya doğum öncesi maruziyet, çocukların bağışıklık sisteminde sonuçları olan epigenetik farklılıklar yaratabilir.

Sonuç olarak epigenetik mekanizmalar, psikiyatrik hastalıkların gelişiminde önemi gün geçtikçe artar ve temel faktör olarak rol alır. Epigenetik mekanizmalar beynin belli bir bölgesinde ve belli yaşlarda etkilemektedir. [36][37][38]

1.7. *Kötüye Kullanılan İlaçların Epigenetik Etkileri*

Tıbbi bir neden olmaksızın alınan uyuşturucular kötüye kullanılan ilaçlardır. Beyin, beyin ilerilerini engeller veya beyin devrelerinin görevlerini etkiler ve bedensel görevlere karışır. Kenevir dumanının solunması sıklıkla istenilen uygulama

biçimidir çünkü hızlı etki eder ve oral yoldan alımın tersine kolaylıkla istenen etki düzeyine ulaşır. Akut etkilere neredeyse 2–3 saat gibi kısa sürede ulaşılır ve genellikle hoş ve rahatlatıcı bir tecrübe olarak tanımlanır. Etkiler kişiye göre değişir ve esrar miktarından (yani THC dozundan), ilk seferde ve tekrarlanan kullanımdan etkilenir.

Uyuşturucu bağımlılığı daha fazla olarak genç nüfusu ve dezavantajlı nüfusu etkilemektedir. Sağlık eşitsizlikleri, avantajsız popülasyonlardaki sağlık çıktılarındaki farklardır. Sağlık eşitsizliklerine neden olan mekanizmalar:

- Kişinin davranışları
- Hayat tarzı, inancı
- Strese karşı davranışı duyguları
- Fiziksel ve kültürel ortam
- Klinik durumlar ve sağlık bakımı
- Biyolojik süreçler
- Genetik ve epigenetik

Epigenetik ikinci genetik düzey anlamına gelir. DNA'nın kimyasal modifikasyonları ve genomla ilgili proteinleri bulunduran etkileşimler gözlenir. Kalıttan gelen ve değişikliğe uğramamış olan dna dizisindeki genlerin ifadelerini analizler. Epigenetik mekanizmalar, gen ekspresyonunu düzenlemede başka bir transkripsiyonel kontrol mekanizması sağlar. ^{[36] [39] [40]}

Endojen kannabinoid sistemi kritik olarak, kenevirde ana psikoaktif madde ve esrar ve haşhaş ilaçlarının biyoaktif bileşeni olan Δ^9 -tetrahidrokanabinol (THC) adlı bitki kaynaklı bir bileşik içerir. Endokannabinoid sistemin sağlıklı beyinde bir nöromodülatör fonksiyonda olduğu bulunmuştur. Kannabinoidlerin, beyin motivasyon ve stresle ilgili bölümünde bağımlılık yaratma potansiyelinde olduğu düşünülmektedir. Beyin üzerinde araştırmalar, bağımlılığın biyolojik bir bozukluk olduğunu göstermiştir. Madde bağımlılığının başlıca özelliği, uyuşturucu alışkanlığının kronik olarak yeniden başlamasıdır. Fakat sık olmayan kontrol altında olan sosyal kullanıcıda bu olay farklıdır. ilaçlara ulaşma durumu zorlaştıkça ve ya engellendikçe motivasyonel yoksunluk sendromu meydana gelir. Doğal bir CB1 reseptör agonisti olan THC gibi kötüye kullanım ilaçları, endojen sinir yollarındaki modifikasyonlardan dolayı uzun süren bağımlılığa yol açar. Kannabinoid CB1 reseptör antagonistleri, THC'nin etkilerinin engelleyicileri olarak rol alabilir. THC, nikotin ve etanol ortak bir direkt takviye etkisi vardır. CB1 reseptörlerinin engelleyicileri, uyuşturucu kullanımında nüksetmesini engelleyebilir. ^[36]

1.7.1. Ödül Ve Bağımlılıkta Endokannabinoid Sistem

Beyin ödül mekanizması hayatta kalmak için önemi oldukça hassastır. beslenme, hareket ve cinsel aktivitenin ürettiği hedonik etkiler, bu hassas etkinliklere gelecekte katılım ihtimalini artıracak ciddi motivasyonel etkiler oluşur. Bunların yanı sıra Ödül

sistemi, vazgeçirici veya iyi olmayan durumlar (hastalık, bedensel hasar gibi) bu olumsuz durumları engelleyecek ya da azaltacak eylemlerin ihtimalini fazlaştıran önemli olumsuz hedonik tepkiler için lazımdır.

Esrarın tesirlerine beyindeki kannabinoid reseptörlerinin aracılığını işaret eden oldukça önemli araştırmalar, artık beyin ödülünün modüle edilmesinde öneminin olduğu kabul edilmiştir. ^{[41] [42] [43]}

1.7.2 Endokannabinoid Sistem Ve Ödül Mekanizması

Endokannabinoid Sistem (ECS), sırasıyla ligandların sentezlenmesi ve bozunması için G proteinine bağlı reseptörler, küçük nöromodülatör lipid ligandları ve biyosentetik ve metabolik enzimlerden oluşur. İki tip Kanabinoid reseptörü vardır. Bu reseptörler CB1 ve CB2 reseptörleridir. CB1 reseptörleri (CB 1 Rs) bilinen ödül katılımı, bağımlılık ve amigdalayla da kognitif işlevi vardır. ^{[41] [42]} CB 2 reseptörler ise asıl olarak bağışıklık hücrelerinden ifade edilir ve bunun yanı sıra beyindeki nöronlarda, glia ve endotel hücrelerinde CB2 R ekspresyonuna işaret eder. CB1 R ve CB2 R, başlıca G yoluyla benzer transdüksiyon mekanizmasına bağlanmıştır. CB 1 R'ler, bazı nörotransmitter mekanizmasında nöral sinyalleşmede yaygın etkisi olan GABA, glutamat ve asetilkolin salınmasını direkt olarak engeller. ^[41]

1.7.3 Endokannabinoid Sinyal Ve Ödül

AEA ve 2-AG adındaki İki eksojeninde CB NAS hücre dışı DA (mezokortikolimbik dopamin) seviyelerini artırmak ayrıca reseptör bağılyken ve ECS orta beyin DA hücre aktivitesinde güçlü etkisi olduğu bilinmektedir. ^{[43] [45]} Kannabinoid reseptör aktivesinde ödüllendirici etkisi, esrarın dünya genelinde en fazla tüketilen maddelerden olması nedeniyle vurgulanmaktadır. Esrardaki ana psikoaktif bileşen Δ^9 -THC dir. CB 1 R ve CB 2 R antagonist olduğundan düşük etki göstermektedir. ^{[41] [44]}

1.7.4 Kötüye Kullanılan İlaçlarla Beyin EC Düzeylerinde Değişiklikler

CB reseptör sinyalinin kanabinoid olmayan ilaç ödülündeki güçlü etkisi, ilaca maruz kalındığında beyinde EC oluşumunu arttırdığı düşüncesini ortaya koymuştur. ^[46] Kemirgen ölümünden sonra beyindeki EC içeriğindeki alkolden kaynaklı değişiklikler bu düşüneyi kanıtlar niteliktedir. Fakat farklı çalışmalar arasındaki tutumların aynı olmaması değişim yönünü ve etkilerin bölgesel doğası konusunda sonuçların netliğini bozmuştur. Alkolün beyin dokusu EC düzeylerinde bölgesel değişikliklere neden olduğunu gözlemlenmiştir. ^[47] Alkolden kaynaklı bozulmalar striatal bölgelerde devamlı olduğu ancak frontal kortikal bölgelerde devamlı olmadığı gözlemlenmiştir. Alkol gibi nikotin de kemirgen beyindeki EC düzeyleri, beyin bölgesi, ilaca maruz kalmanın gönüllülüğü gibi etkilerle ciddi şekilde değişikliğe uğrar. Bunlardan başka ödüllendirici ilaçların beyin EC düzeylerindeki etkileri daha az bilinmektedir. ^[48] Kendi kendine eroin uygulaması, sıçan NAc da hücre dışı 2- AG seviyelerinde bir azalma ile birlikte hücre dışı AEA'yı artırır. ^[49]

1.8 Endokannabinoid (EC) Gen Polimorfizmleri Ve Bağımlılık

Genetiğimizin uyuşturucu bağımlılığına karşı savunmasızlıkta önemli olduğu ve uyuşturucuya bağlı olarak %30-80 oranında risk oluşturduğu ortaya çıkmıştır. [50] [51]

Endokannabinoid sistem (ECS), bağımlılık bozukluklarının aday gen çalışmaları için merkezi bir hedefdir. Çalışmaların çoğunda CB 1'i kodlayan CNR1 ve FAAH genlerine odaklanmıştır. [52]

Çoğu genetik araştırmaya göre ırk, etnik köken, uyuşturucunun türü ve popülasyon örneklem büyüklüğü gibi etkenler ciddi derecede sonuçları etkileyen unsurlardır. [53]

Bununla birlikte, tamamı belirsiz olmasa da, mevcut genetik araştırmalardan çıkarılabilecek sonuçlar, EC ile ilgili genlerin genomik heterojenliğinin, madde kötüye kullanımı hassasiyetini etkileyebileceğini ve bağımlılık bozuklukları ile yüksek oranda ilişkili davranışsal ve patofizyolojik özelliklerle ilgili olabileceğini düşündürmektedir. [41]

1.9. Endokannabinoid ve Alzheimer

Beyin hücrelerinin zamanla ölümüne bağlı olarak hafıza kaybı, bunama (demans) ve bilişsel fonksiyonların azalması durumu Alzheimer hastalığı olarak adlandırılır. Alzheimer hastalığında, β -amiloid plakların oluşumu, nörofibriller yumaklar, gliosis ve nöroinflamatuvar yanıt gerekçesiyle zamanla ilerleyen nörodejenerasyon ile ilişkilidir. Bütün bunlar bilişsel işlev kaybına neden olur. [54] [55] Alzheimer hastalığı ile kannabinoid sistemin ilişkisi hakkında araştırmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalar, β -amiloid kaynaklı ilerleyici hipokampal nörodejenerasyonun, 2-AG artması ile ilişkili olduğunu, ancak in vivo AEA sentezi ile ilgili olmadığını ortaya çıkarmıştır. [56] [57]

Alzheimer hastalığının erken evrelerinde hipokampal bölgelerde ve frontal korteksin iç katmanlarında artmış durumda olan CB1 ekspresyonu, hastalığın ilerleyen evrelerinde azalmış durumdadır. Psikoaktif olmayan fitokannabinoid CBD'nin Alzheimer hastalığı modellerinde in vitro ve in vivo olarak nöroprotektif olduğu gösterilmiştir. [55]

Kannabidiol ile ön işlem gören nöronal hücreler, Ap tedavisinden sonra iNOS ekspresyonunda azalmaya ve tau proteininin hiperfosforilasyonunda azalmaya uğramıştır. Ayrıca, ROS düzeyleri, lipid peroksidasyon ürünleri ve kaspaz-3 aktivasyonu da CBD tarafından zayıflatılmıştır. Bunun gibi; Ap maruziyetinden önce kannabinoid ile tedavi edilen fareler de bozunmuş bir iNOS ve IL-1 β protein ekspresyonu göstermiş ve NO ile IL-1 β salınmasını azaltmıştır. [58]

Ayrıca, kannabinoid doza bağlı olarak azalmış glial fibriller asidik protein (GFAP) ekspresyonunu azaltmış, bu da zayıflatılmış mikroglial aktivasyon ve nöroinflamasyon olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, nöronal hücrelerde kannabinoid α korunması, antioksidan özelliklerine tam olarak örnek verilemez; etki mekanizmasını öğrenmek için farmakolojisi hakkında daha fazla bilginin olması gerekmektedir. [59]

Alzheimer hastalığının prelinik hallerinde kannabinoidlerle umutlandırıcı çok fazla sonuç olmasına rağmen, Alzheimer hastalığı için hala uygun klinik çalışmalar bulunmamaktadır..

Bugüne dek olan klinik çalışmalar, kannabinoidlerin (dronabinol, CBD) semptom giderici etkilerini ana hedef almıştır; fakat kannabinoidlerin bu ilerleyici ve yıkıcı hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkisini araştırmamıştır. [60] Nörofibriler yumaklardaki aktif astrositler ve mikroglial hücreler tarafından oksidatif/nitratif stres ve NO sentezi, erken evrelerde dahi Alzheimer hastalığının belirleyici özellikleri olduğu için, ROS sentezini hedefleyen tedaviler, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada büyük terapötik potansiyele sahip olabilir. [55]

1.10. Endokannabinoid ve Obezite İlişkisinde Metabolik Süreç

Endokannabinoidler, adipositler, hepatositler, adacık hücreleri, gastrointestinal sistem ve iskelet gibi

periferik dokularda hareket ederek, vücudun homeostazının fizyolojik düzenlenmesinde, gıda alınmasını, açlığın uyarılmasında ve bunların yanı sıra enerji dengesinde enerjinin depolanmasında görev alır. [61]

1.10.1 Yağ Dokusu

ECS, adipogenezi yoğunlaştırarak adipositlerde yağ depolanmasında destek sağlar ve direkt triaçilgliserid (TAG) sentezini artırarak etkiler. CB1R'nin engellenmesinin adiposit proliferasyonunu azalttığını, adiposit farklılaşmasının direkt olarak farelerde AEA ve 2-AG seviyelerinde çoklu artışlardan önce olduğu kanıtlanmıştır. [62] [63]

CB1R stimülasyonuna, adiposit proliferasyonunda önemli görevi olan ve diyetle indüklenen obez farelerin adipositlerinde TAG boyunu ve dozunu artıran peroksizom proliferatörü ile aktifleşen reseptör gama (PPAR- γ) reseptörlerinde bir artış dahil olur. [64] Ayrıca, CB1R aktivasyonu, farelerin beyaz yağ dokularında (WAT) adiponektin ekspresyonunu azaltırken leptin ekspresyonunu artırır. [61]

1.10.2 Lipogenez ve Lipoliz

Farelerde CB1R aktivasyonu, adipositlerde depolanan TAG sentezi için substratın varlığını artıran PPAR- γ ve lipoprotein lipaz ekspresyonunu uyarır. [65]

Ayrıca, CB1, 5'AMP nin aktive ettiği protein kinazın (AMPK) aktivitesini inhibe eden adenilat siklaz aktive olamsını ve yağ asidi sentaz (FAS) inhibisyonunu ve lipolizi azaltan AMPK ile ilgili lipolizi önler. CB1R uyarılınca FAS ifadesin de direkt artış olur. Diğer tarafta CB1R, adipositlerde glikoz taşıyıcı tip 4'ü (GLUT4) direkt etkiler ve yağ dokusuna glikoz alınımı artırılır. Fizyolojik koşullardaki bu fonksiyonlar, yağ dokusundaki otokrin sistemler ile düzenlenir. Bununla birlikte, patolojik şartlarda, bu uygulamalar dislipidemiye, yani asıl olarak serumda TAG ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) artmasına sebep olur ve insülin direncinin (IR) gelişmesinde görevi büyüktür. [66]

1.10.3 Karaciğer

CB1R karaciğerde eksprese edilip TAG'nin üretimini ve depolanmasını desteklediğini biliyoruz. [67] CB1R'nin vahşi tip farelerde aktivasyonu, sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c'nin (SREBP-1c) ekspresyonunun arttıktan sonra ilişkili lipojenik

enzimlerin, örneğin FAS ve asetil-CoA karboksilaz ekspresyonunun artmasıyla son buldu. Patolojik şartlarda, alkolsüz steatohepatit (NASH), daha fazla hepatik fibroz ve dislipidemi veya dislipoproteinemi gelişimine yüksek derecede katkı sağlar. [68] [69]

Bunlarla birlikte, CB1R aktivasyonu, karaciğerdeki yağ dokusunu genişleterek IR'ye yol açar. Buna karşılık, ECS, karaciğer AMPK'sini ve yağ asidi girişini mitokondriyal oksidasyon yollarına uyararak adiponektin ekspresyonunu önler. Karaciğer metabolizması üzerindeki direkt etkiye ayriyeten, ECS'nin karaciğerdeki yağ asitlerinin oksidasyonunu in vivo olarak dolaylı yoldan azalttığını bilinmektedir. [70] Ayrıca, CB2 hepatositlerde de eksprese edilir ve CB1R ve CB2 agonistleri karaciğeri toksik hatalardan korur. [71]

1.10.4 Pankreas

CB1R ve CB2'nin, uyarılmaları farklı sonuçlanmasına rağmen, alfa ve beta adacık hücrelerinde mevcut olduğu gözlemlenmiştir.

CB1'in aktivasyonu, farelerde beta hücrelerinden insülin alfa hücrelerinden ise glukagon salgılanmasını fazlalaştırır. CB2 stimülasyonu, beta hücrelerinden insülin salgısını, alfa hücrelerinden glukagon salgılanmasını azaltır. Bu nedenle bu bilgiler, ECS tarafından indüklenen glukoz plazma konsantrasyonlarının direkt olarak pankreas hormonları ile ilgili olmadığını; bununla birlikte, ECS'ye bağlı olarak periferik insülin hassasiyetinin modülasyonu ile daha fazla ilişkilidirler [66] [72] [73]

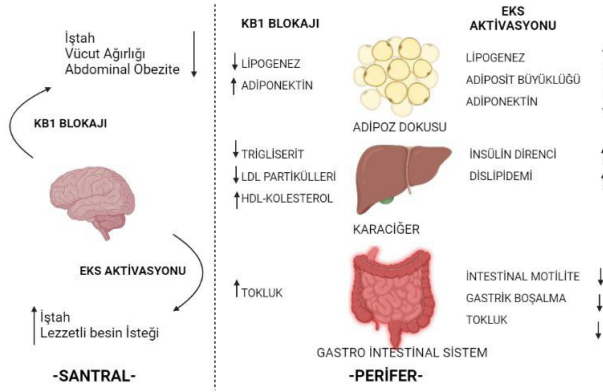
1.10.5 Gastrointestinal Sistem

Endokannabinoid sistem (ECS) tokluk hissini azaltarak gıda alımının sıklığını ve dozunu arttıracak şekilde etkiler. Ayrıca, ECS mide suyu salgısını ve bağırsak içeriği geçişini azaltır. Bunun sonucunda da, kilo alınmasına ve obeziteye yol açabilecek daha yüksek besin emilimi gerçekleşir.

Bu süreçlerde etkilenen reseptörler; gastrointestinal kanalda (GT) ve periferik sinir sisteminde bulunan reseptörlerdir. [74] [75]

1.10.6 Endokannabinoid Sistemin Besin Alımı Ve Ağırlık Artışına Etkisi

Obeziteye ilişkin genetik hayvan modellerinde beyin endokannabinoid seviyesi CB1, aşağı doğru regüle olmaktadır. CB1 geni yetersiz deney hayvanlarında yapısı incedir ve diyetin oluşturduğu obeziteye karşı dirençlidirler. Bunun gibi deney hayvanlarına CB1 'i engelleyen ajan verildiğinde besin alımı ve beden ağırlığı azaldığı gözlenmiştir. Bunun mekanizmasında deney hayvanı adipozu izolesinde CB1 aktivasyonu, lipojenik enzim lipoprotein lipaz aktivitesini arttırdığı bulunmuştur. Bunların yanı sıra CB1 'in engellenmesi adipoz dokuda adiponektin gen ekspresyonunu artırır. Obez hayvanların yağ hücrelerinde CB1 reseptörlerin uyarılması lipogenesisi arttırdığı gibi adiponektin sentezini azaltır. Endokannabinoid sistem, genetik olarak incelendiğinde obez hayvanlarda çok fazla halde aktiftir ve bu hayvanlar, besin alınmasında aşırı iştahlidirler. Sağladıkları bu etkiler ile endokannabinoid sistem; enerji dengesi, besin alımı, glikoz ve lipid metabolizmasının merkezi sinir sistemi ve periferde fizyolojik regülasyonuna katkısı bulunmaktadır. [76]



Şekil 2: Endokannabinoid sistemin santral ve periferik dokularda etkileri (İsmail Mücahit Alptekin, Alev Keser, 2016)

1.10.7. Endokannabinoid Sistem (ECS) Ve Obezitede İlişkili Genler

ECS, lipidlerin ve glukoz metabolizmasının kontrolü, lipogenez stimülasyonu ve viseral yağ birikmesiyle ilişkilidir. Çevresel faktörler tarafından modifiye edilen genetik faktörler vücut ağırlığının korunmasını kontrol ettiği için, ECS'ye etki eden genetik varyantlar obezite patofizyolojisinde asıl hedef olabilir. [77] [78] [79] Değişen derecelerde obezite hassasiyetine katkısı olan asıl faktörün epigenetik ve gen ekspresyonu olabileceği fikri öne atılmıştır. [80] En önemlisi, diferansiyel metilasyon ve diferansiyel değişkenliğin insanlarda %70'i kadarında obezite riskini belirleyebildiği izlenmiştir. O sonuçlardan sonra, obezitede DNA metilasyonu ve histon modifikasyonunun görevine ilişkin çalışmalar başlamıştır [61]. Bu çalışmalara dayanarak araştırmacılar obezite ile ilişkisinde teşhisi başarılı olan genlerin (ABCC3, GRB10, ATP10A, IRS1, JARID2, KCNQ, ABCG, FAM123C, FHL2, KLF14, PHOSPHO1, ZNF518B, ADCY, CDKN1A, FTO, INS, KCNQ1, PDE7B'nin, PDX1, PPARGC1A, SEPT9, SOCS2, TC F7L2) olduğunu ortaya çıkarmıştır. Obezite hassasiyet genlerinin belirlenmesi, kilo düzenleme sistemlerinin, gıda alınması kontrolünün ve yağ dağılımının açıklanmasına yardımcı bulunabilir ve potansiyel olarak obeziteyi engelleme ve tedavi etmeye dair yeni yöntemler gösterir. Son çalışmalar endokannabinoid sistemin uyuşturucu, alkol ve diyetle epigenetik olarak modüle olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Bu modülasyonlar asıl olarak CNR1 genini ve ayrıca hidrolize edici enzim FAAH'ı bulundurur. Epigenetik modülasyon mekanizmaları, global ve gene özgü DNA metilasyon değişiklikleri, histon asetilasyonu ve deasetilasyonu ve özel miRNA'ların üretimi ile ilişkilidir. [81]

2. SONUÇ

Opioid bağımlılığının altında yatan epigenetik mekanizmaları detaylandırmak için birkaç deneysel amaç ve teknolojik ilerleme gereklidir. Opioid maruziyeti

paradigmalarında çok daha fazla tutarlılık gereklidir ve çalışmalar, translasyonel alaka düzeyini artırmak için insanla ilgili dozlama rejimlerini kullanmalı veya isteğe bağlı opioid maruziyet modellerine geçmelidir. Opioid kaynaklı epigenetik modifikasyonların stabilitesini belirlemek için, bu işaretlerdeki değişiklikler hem kısa hem de uzun vadeli geri çekilme dönemlerini takiben karakterize edilmelidir. Çoğu çalışma, tek bir opioid bileşiğine maruz kalmaya da odaklanmıştır. Etkileri, sinyalleme özellikleri ve kullanım kalıplarındaki farklılıklar göz önüne alındığında, çoklu opioidlerin sistematik karşılaştırmaları ve epigenetik sonuçları yapılmalıdır. Gelecekteki çalışmalar, bu tür değişikliklerin kötüye kullanılan opioidlerin neden olduğu değişikliklerle nasıl etkileşime girdiğini araştırmalıdır. Klinik öncesi çalışmalar da neredeyse yalnızca erkek kemirgenleri incelemiştir ve cinsiyet farklılıklarının opioid kaynaklı epigenetik modifikasyonları nasıl etkilediğini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. ES, hücreler içinde tamamıyla keşfedilemeyen birkaç işlemi düzenleyen hemen hemen her yerde bulunan bir hücre sinyalleme sistemidir. Bu sistemin 1990'lardaki keşfinden itibaren, bu sistemin hem dışsal (esrar ve türevleri) hem de içsel (endojen ligandlar) sinyallerle modüle olabileceği bilinmektedir. Sonrasındaki çalışmalar, ES'nin başka birçok transdüksiyon hücre sinyal yolu ile çapraz-etkileşebildiğinden dolayısıyla hücre çoğalması ve farklılaşması, sinaptik plastisite, gametogenez ve doğurganlık gibi temel biyolojik süreçleri düzenlediğinden, tahmin edilenden daha karmaşık olduğuna işaretir. İnsan vücudundaki metabolik yolları düzenlemede endokannabinoid sistemin önemi giderek daha fazla çalışma konusu haline geliyor. CB1 ve CB2 reseptörlerinin, bunların agonistlerinin ve antagonistlerinin keşfi, endokannabinoid sisteminin iştah düzenlemesi, enerji dengesi, gıda alımı, yağ birikimi, hepatik lipogenez gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki potansiyel rolü üzerine araştırmaları mümkün kılmıştır. Glikoz homeostazında, endokannabinoid sisteminin obez hastalarda aşırı aktif olabileceğini, dolayısıyla kilo alımı, lipogenez, insülin direnci ve dislipidemi ile sonuçlanan metabolik süreçleri teşvik ettiğini gösterir. [82]

Opioid ve kannabinoid epigenetik mekanizmalarından bahsederek opioidin uzun süreli kullanımı sağlık sistemini olumsuz etkiler ve kişiler bağımlılıkla mücadele etmek durumunda kalırlar. Opioidlere maruziyet sonucunda motivasyonla ilgili beyin bölgelerinde değişiklikler meydana gelir ve kişilerin hayatları boyunca sürebilecek uyuşturucu maddeyi arama yoluna girmesine yol açar. Bu nöroadaptasyonların kalıcılığı dışında beynin ayrı bölgelerinde gen ekspresyon programlarının epigenetik yeniden modellenmesi aracılık eder. Uzun süreli bağımlılık ile orantılı olarak kalıcı bir adaptasyon süreci ve aynı zamanda etkilenen nöronların DNA'sında değişmeyen epigenetik modifikasyonları içerir. Bu epigenetik modifikasyonlar nükleotid dizisi üzerinde bir değişikliğe sebep olmadan kromatin ağ yapısında oluşturduğu konformasyonel değişiklikler ile transkripsiyonu düzenler. Buna bağlı olarak gen transkripsiyonunu ilaca veya diğer uyaranlara yanıt olarak belirli genlerin varyant ekspresyonunun düzenlenmesini sağlar. [23] [24] Endokannabinoidler ise sinaptik fonksiyonun ana düzenleyicisidir. Merkezi sinir sisteminde kannabinoid reseptörlerini aktifleştirerek, lipid habercileri türlü sinirsel görevleri ve davranışları düzenleyebilir. Sinir sistemindeki bir plastisite mekanizması, epigenetik bir fenomen olmasa dahi, reseptör ekspresyonundaki bir değişikliğe dayanır. Kannabinoidlerin immünosüpresif

nitelikleri epigenetik mekanizmalarla ilişkilidir. Bunlar, değiştirilmiş mikroRNA, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları içerir. Sonuçlar oldukça önemlidir, anne ve babadan esrar maruziyeti veya doğum öncesi maruziyet, çocukların bağışıklık sisteminde sonuçları olan epigenetik farklılıklar yaratabilir. Sonuç olarak epigenetik mekanizmalar, psikiyatrik hastalıkların gelişiminde önemi gün geçtikçe artmaktadır ve temel faktör olarak rol almaktadır. Epigenetik mekanizmalar beynin belli bir bölgesinde ve belli yaşlarda etkilemektedir. ^{[36][37][38]}

Kaynakça

1. Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annu Rev Neurosci.* 2018 Jul 8;41:453-473. doi: 10.1146/annurev-neuro-080
2. 317-061522. Epub 2018 May 31. PMID: 29852083; PMCID: PMC6428583.
3. Manchikanti L, Helm S 2nd, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, Boswell MV Ağrı Hekimi. 2012 Temmuz; 15 (3 Özel Sayı): ES9-38. (Manchikanti ve diğerleri, 2012).
4. Corder G, Doolen S, Donahue RR, Winter MK, Jutras BL, He Y, Hu X, Wieskopf JS, Mogil JS, Storm DR, Wang ZJ, McCarson KE, Taylor BK *Bilim.* 2013 20 Eylül; 341(6152):1394-9.
5. Pacher P, Bátkaı S, Kunos G (Eylül 2006). "The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy". *Pharmacological Reviews.* 58 (3). ss. 389-462.
6. Katona I, Freund TF. Beyindeki endokannabinoid sinyalleme nin çoklu fonksiyonları. *Annu Rev Neurosci.* 2012; 35 : 529-58.
7. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs.* 2018 Nov;78(16):1665-1703. doi: 10.1007/s40265-018-0996-1. PMID: 30374797.
8. Gylbert L. Morfin hidroklorür trihidratın kristal ve moleküler yapısı. 1973.
9. Dahan A, van Dorp E, Smith T, Yassen A *Eur J Ağrı.* 2008 Mayıs; 12(4):403-11.
10. Ninković J, Roy S. Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function. *Amino Acids.* 2013 Jul;45(1):9-24. doi: 10.1007/s00726-011-1163-0. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22170499; PMCID: PMC3912755.
11. Hamilton PJ, Nestler EJ. Epigenetics and addiction. *Curr Opin Neurobiol.* 2019 Dec;59:128-136. doi: 10.1016/j.conb.2019.05.005. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31255844; PMCID: PMC6889055.
12. Rittner HL, Machelska H, Stein C. Ağrı ve analjezi düzenlenmesinde lökositler. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78 :1215-1222.
13. Mousa SA, Shakibaei M, Sitte N, Schäfer M, Stein C *Endokrinoloji.* 2004 Mart; 145(3):1331-41.
14. Przewłocki R, Hassan AH, Lason W, Epplen C, Herz A, Stein C *Sinirbilim.* 1992; 48(2):491-500.
15. Rosenbaum DM, Rasmussen SG, Kobilka BK. The structure and function of G-protein-coupled receptors. *Nature.* 2009 May 21;459(7245):356-63. doi: 10.1038/nature08144. PMID: 19458711; PMCID: PMC3967846.

16. Bloom FE, Rossier J, Battenberg EL, Bayon A, French E, Henriksen SJ, Siggins GR, Segal D, Browne R, Ling N, Guillemin R *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1978; 18 (): 89-109.
17. Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annu Rev Neurosci.* 2018 Jul 8;41:453-473. doi: 10. 1146/annurev-neuro-080317-061522. Epub 2018 May 31. PMID: 29852083; PMCID: PMC6428583.
18. Simon EJ. Opioid receptors and endogenous opioid peptides. *Med Res Rev.* 1991 Jul;11(4):357-74. doi: 10. 1002/med. 2610110402. PMID: 1652044.
19. Cansız D, Emekli-Alturfan E, Alturfan AA. Endojen opioidlerin ağrı mekanizması üzerine etkileri. *Experimed* 2021; 11(1): 49-56.
20. Shenoy SS, Lui F. Biyokimya, Endojen Opioidler. 2020 Temmuz 26. İçinde: *StatPearls* [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Ocak–PMID: 30422494.
21. Gianoulakis C. Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *J Psychiatry Neurosci.* 2001 Sep;26(4):304-18. PMID: 11590970; PMCID: PMC167184.
22. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S, von Knorring AL *Recent Dev Alcohol.* 1985; 3():37-51.
23. Gardner EL. Addiction and brain reward and antireward pathways. *Adv Psychosom Med.* 2011;30:22-60. doi: 10. 1159/000324065. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21508625; PMCID: PMC4549070.
24. Browne CJ, Godino A, Salery M, Nestler EJ. Epigenetic Mechanisms of Opioid Addiction. *Biol Psychiatry.* 2020 Jan 1;87(1):22-33. doi: 10. 1016/j. biopsych. 2019. 06. 027. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31477236; PMCID: PMC6898774.
25. Crist RC, Reiner BC, Berrettini WH. A review of opioid addiction genetics. *Curr Opin Psychol.* 2019 Jun;27:31-35. doi: 10. 1016/j. copsyc. 2018. 07. 014. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30118972; PMCID: PMC6368898.
26. Kornberg RD *Science.* 1974 May 24; 184(4139):868-71.
27. Luger K, Mäder AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ *Nature.* 1997 Sep 18; 389(6648):251-60.
28. Tüfekçi Alphan E, Yılmaz N. Endokannabinoid Sistemin, Enerji Metabolizması Ve Obeziteye Etkisi. *Marmara Medical Journal.* 2015;20(3):202-214.
29. Sharkey KA, Wiley JW. The Role of the Endocannabinoid System in the Brain-Gut Axis. *Gastroenterology.* 2016;151(2):252-266. doi:10. 1053/j. gastro. 2016. 04. 015
30. Trautmann SM, Sharkey KA. Endokannabinoid Sistem ve Gastrointestinal Sistemin İntrinsik Sinir Devresini Düzenlemedeki Rolü. *Int Rev Neurobiol.* 2015; 125 : 85–126.
31. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, vd. *Lactobacillus acidophilus*, bağırsak ağrısını modüle eder ve opioid ve kannabinoid reseptörlerini indükler. *Nat Med.* 2007; 13 : 35–7.
32. Define Understand Acknowledge Highligt Review. The Endocannabinoid System and the Regulation of Energy Metabolism. Eds: Jorge Plutzky and Stephen C. Woods. Brought by Sanofi-Aventis U. S. LLC. *Diabetes Care* 2006;(9)

33. Cota D, Woods SC. The role of the endocannabinoid system in the regulation of energy homeostasis. *Endocrinology and Diabetes* 2005;12 (5):338-351.
34. Guffrida A, Beltramo M, Piomelli D. Mechanisms of Endocannabinoid Inactivation: Biochemistry and Pharmacology. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001;298:7-14.
35. Howlett A C, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *International Union Pharmacology* 2002; 54 (2):161-202.
36. Meccariello R, Santoro A, D'Angelo S, Morrone R, Fasano S, Viggiano A, Pierantoni R. The Epigenetics of the Endocannabinoid System. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 7;21(3):1113. doi: 10. 3390/ijms21031113. PMID: 32046164; PMCID: PMC7037698.
37. Heinbockel T, Csoka AB. Epigenetic Effects of Drugs of Abuse. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10):2098. Published 2018 Sep 25. doi:10. 3390/ijerph15102098
38. Granger AJ, Shi Y., Lu W., Cerpas M., Nicoll RA LTP, alt birim tipinden bağımsız bir yedek glutamat reseptör havuzu gerektirir. *Doğa.* 2013; 493 : 495-500. doi: 10. 1038 / nature11775.
39. Jacobi E., von Engelhardt J. AMPA reseptör kompleksi bileşenleri: Reseptör düzeniğinin kontrolü, membran trafiğı ve hücre altı lokalizasyonu *Mol. Hücre. Neurosci.* 2018 doi: 10. 1016 / j. mcn. 2018. 05. 008.
40. Evans JA, Shim JM, Ioannidis JP Yerel sağlık yüküne ve sağlık araştırmalarının küresel eşitsizliğıne dikkat. *PLoS ONE.* 2014; 9 : e90147. doi: 10. 1371 / journal. pone. 0090147.
41. Haggerty J., Chin MH, Katz A., Young K., Foley J., Groulx A., Pérez-Stable EJ, Turnbull J., DeVoe JE, Uchendo U. Sağlık Eşitliğı ve Eřitsizliklere Yönelik Proaktif Stratejiler: Öneriler İki Ulusal Sempozyumdan. *J. Am. Yazı tahtası. Dostum. Med.* 2018; 31 : 479-483. doi: 10. 3122 / jabfm. 2018. 03. 170299.
42. Parsons LH, Hurd YL. Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2015 Oct;16(10):579-94. doi: 10. 1038/nrn4004. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26373473; PMCID: PMC4652927.
43. Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience.* 1997;77:299-318.
44. Solinas M, Justinova Z, Goldberg SR, Tanda G. Anandamide administration alone and after inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH) increases dopamine levels in the nucleus accumbens shell in rats. *J Neurochem.* 2006;98:408-19.
45. Mechoulam R, Hanus LO, Pertwee R, Howlett AC. Endokannabinoidlere ve ötesine erken fitokannabinoid kimyası. *Nat Rev Neurosci.* 2014; 15 :757-64.
46. Melis M, Pistis M. Hub and switches: endocannabinoid signalling in midbrain dopamine neurons. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367:3276-85.

47. Pava MJ, Woodward JJ. A review of the interactions between alcohol and the endocannabinoid system: implications for alcohol dependence and future directions for research. *Alcohol*. 2012;46:185–204.
48. Alvarez-Jaimes L, Stouffer DG, Parsons LH. Chronic ethanol treatment potentiates ethanol-induced increases in interstitial nucleus accumbens endocannabinoid levels in rats. *J Neurochem*. 2009;111:37–48.
49. Vigano D, et al. Changes in endocannabinoid levels in a rat model of behavioural sensitization to morphine. *Eur J Neurosci*. 2004;20:1849–57.
50. Caille S, Alvarez-Jaimes L, Polis I, Stouffer DG, Parsons LH. Specific alterations of extracellular endocannabinoid levels in the nucleus accumbens by ethanol, heroin, and cocaine self-administration. *J Neurosci*. 2007;27:3695–702.
51. Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC, Prescott CA. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:261–9.
52. Agrawal A, Lynskey MT. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction*. 2008;103:1069–81.
53. Hillard CJ, Weinlander KM, Stuhr KL. Contributions of endocannabinoid signaling to psychiatric disorders in humans: genetic and biochemical evidence. *Neuroscience*. 2012;204:207–29.
54. Lopez-Moreno JA, Echeverry-Alzate V, Buhler KM. The genetic basis of the endocannabinoid system and drug addiction in humans. *J Psychopharmacol*. 2012;26:133–43.
55. Weksler ME, Gouras G, Relkin NR, and Szabo P. The immune system, amyloid-beta peptide, and Alzheimer's disease. *Immunol Rev* 205: 244–256, 2005
56. Paloczi J, Varga ZV, Hasko G, Pacher P. Neuroprotection in Oxidative Stress-Related Neurodegenerative Diseases: Role of Endocannabinoid System Modulation. *Antioxid Redox Signal*. 2018;29(1):75-108. doi:10. 1089/ars. 2017. 7144
57. Altamura C, Ventriglia M, Martini MG, Montesano D, Errante Y, Piscitelli F, Scrascia F, Quattrocchi C, Palazzo P, Seccia S, Vernieri F, and Di Marzo V. Elevation of plasma 2-arachidonoylglycerol levels in Alzheimer's disease patients as a potential protective mechanism against neurodegenerative decline. *J Alzheimers Dis* 46: 497–506, 2015
58. Fernández-Ruiz J, Romero J, and Ramos JA. Endocannabinoids and neurodegenerative disorders: Parkinson's disease, Huntington's chorea, Alzheimer's disease, and others. *Handbf Exp Pharmacol* 231: 233–259, 2015
59. Iuvone T, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, Di Rosa M, and Izzo AA. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J Neurochem* 89: 134–141, 2004
60. Scuderi C, Filippis DD, Iuvone T, Blasio A, Steardo A, and Esposito G. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytother Res* 23: 597–602, 2009

61. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, and Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 12: 913–919, 1997
62. Schulz P, Hryhorowicz S, Rychter AM, et al. What Role Does the Endocannabinoid System Play in the Pathogenesis of Obesity?. *Nutrients*. 2021;13(2):373. Published 2021 Jan 26. doi:10. 3390/nu13020373
63. Matias I, Gonthier M. -P., Orlando P., Martiadis V., De Petrocellis L., Cervino C., Petrosino S., Hoareau L., Festy F., Pasquali R., et al. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91:3171–3180. doi: 10. 1210/jc. 2005-2679.
64. Gary-Bobo M., Elachouri G., Scatton B., Le Fur G., Oury-Donat F., Bensaid M. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716) inhibits cell proliferation and increases markers of adipocyte maturation in cultured mouse 3T3 F442A preadipocytes. *Mol. Pharm.* 2006;69:471–478. doi: 10. 1124/mol. 105. 015040.
65. Pagano C., Pilon C., Calcagno A., Urbanet R., Rossato M., Milan G., Bianchi K., Rizzuto R., Bernante P., Federspil G., et al. The endogenous cannabinoid system stimulates glucose uptake in human fat cells via phosphatidylinositol 3-kinase and calcium-dependent mechanisms. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92:4810–4819. doi: 10. 1210/jc. 2007-0768.
66. Cota D., Marsicano G., Tschöp M., Grübler Y., Flachskamm C., Schubert M., Auer D., Yassouridis A., Thöne-Reineke C., Ortman S., et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J. Clin. Investig.* 2003;112:423–431. doi: 10. 1172/JCI17725.
67. Di Marzo V. The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:1356. doi: 10. 1007/s00125-008-1048-2.
68. Woods S. C. Role of the endocannabinoid system in regulating cardiovascular and metabolic risk factors. *Am. J. Med.* 2007;120:S19–S25. doi: 10. 1016/j. amjmed. 2007. 01. 004.
69. Osei-Hyiaman D., DePetrillo M., Pacher P., Liu J., Radaeva S., Bátkai S., Harvey-White J., Mackie K., Offertáler L., Wang L., et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J. Clin. Investig.* 2005;115:1298–1305. doi: 10. 1172/JCI200523057.
70. Medina J., Fernández-Salazar L. I., García-Buey L., Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care*. 2004;27:2057–2066. doi: 10. 2337/diacare. 27. 8. 2057.
71. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., Yamashita S., Noda M., Kita S., Ueki K., et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating amp-activated protein kinase. *Nat. Med.* 2002;8:1288–1295. doi: 10. 1038/nm788.
72. Trebicka J., Racz I., Siegmund S. V., Cara E., Granzow M., Schierwagen R., Klein S., Wojtalla A., Hennenberg M., Huss S., et al. Role of cannabinoid

- receptors in alcoholic hepatic injury: Steatosis and fibrogenesis are increased in CB2 receptor-deficient mice and decreased in CB1 receptor knockouts. *Liver Int.* 2011;31:860–870. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02496.x.
73. Juan-Picó P., Fuentes E., Bermúdez-Silva F. J., Javier Díaz-Molina F., Ripoll C., Rodríguez de Fonseca F., Nadal A. Cannabinoid receptors regulate Ca(2+) signals and insulin secretion in pancreatic beta-cell. *Cell Calcium.* 2006;39:155–162. doi: 10.1016/j.ceca.2005.10.005.
 74. Starowicz K. M., Cristino L., Matias I., Capasso R., Racioppi A., Izzo A. A., Di Marzo V. Endocannabinoid dysregulation in the pancreas and adipose tissue of mice fed with a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:553–565. doi: 10.1038/oby.2007.106.
 75. Coutts A. A., Izzo A. A. The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: An update. *Curr. Opin. Pharm.* 2004;4:572–579. doi: 10.1016/j.coph.2004.05.007.
 76. Pang Z., Wu N. N., Zhao W., Chain D. C., Schaffer E., Zhang X., Yamdagni P., Palejwala V. A., Fan C., Favara S. G., et al. The central cannabinoid CB1 receptor is required for diet-induced obesity and rimonabant's antiobesity effects in mice. *Obesity (SilverSpring)* 2011;19:1923–1934. doi: 10.1038/oby.2011.250.
 77. Ayşe BAYSAL, Endokannabinoidler Ve Obezite, Beslenme ve Diyet Dergisi / J Nutr and Diet 36(1-2):5-8/2008
 78. Russo P., Strazzullo P., Cappuccio F., Trégouët D. -A., Lauria F., Loguercio M., Barba G., Versiero M., Siani A. Genetic variations at the endocannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) are associated with obesity phenotypes in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92:2382–2386. doi: 10.1210/jc.2006-2523.
 79. De Miguel-Yanes J. M., Manning A. K., Shrader P., McAteer J. B., Goel A., Hamsten A., Fox C. S., Florez J. C., Dupuis J., Meigs J. B. Variants at the endocannabinoid receptor CB1 gene (CNR1) and insulin sensitivity, type 2 diabetes and coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:2031–2037. doi: 10.1038/oby.2011.135.
 80. Engeli S. Peripheral metabolic effects of endocannabinoids and cannabinoid receptor blockade. *Obes. Facts.* 2008;1:8–15. doi: 10.1159/000114255.
 81. Gallardo-Escribano C., Buonaiuto V., Ruiz-Moreno M. I., Vargas-Candela A., Vilches-Perez A., Benitez-Porres J., Romance-Garcia A. R., Ruiz-Moreno A., Gomez-Huelgas R., Bernal-Lopez M. R. Epigenetic approach in obesity: DNA methylation in a prepubertal population which underwent a lifestyle modification. *Clin. Epigenet.* 2020;12:144. doi: 10.1186/s13148-020-00935-0.
 82. González-Muniesa P., Martínez-González M. -A., Hu FB, Després J. -P., Matsuzawa Y., Loos RJJ, Moreno LA, Bray GA, Martinez JA Obesity. *Nat. Rev. Dis. Primerler.* 2017; 3 : 17034. doi: 10.1038/nrdp.2017.34.
 83. Azadfard M, Huecker MR, Leaming JM. Opioid Addiction. 2020 Oct 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 28846246.

BÖLÜM III

KOAH AKUT ALEVLENMELERİN TANIMI VE YÖNETİMİ

Definition and Management of COPD Acute Exacerbations

Hasret Gizem KURT

*(Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
e-mail: gizemdr@gmail.com
Orcid: 0000-0001-5504-122X*

1. Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) erken tanı ve uygun tedavi için artan sağlık çabalarına, finansal maliyetlere ve araştırmalara rağmen morbidite ve mortalite artışı devam etmekte olup büyük bir sağlık sorunu haline gelmiştir (1). Son yapılan epidemiyolojik araştırmaya göre KOAH, dünya çapında üçüncü önde gelen ölüm nedenidir (2). KOAH'ta mortaliteyi etkileyen en önemli olay hastalık seyrinde izlenen akut alevlenmelerdir (3). KOAH akut alevlenmenin sıklığı ve şiddeti, KOAH yönetiminin ana belirleyicisidir (4).

2. Akut Alevlenme Tanımı ve Sınıflaması

KOAH akut alevlenme; balgam miktarında ve pürülansında artış ile birlikte nefes darlığında artış olması ve ek tedavi gereksinimi doğuracak şekilde hastanın genel durumunun hızla bozulmasıdır (5). Alevlenme şiddeti uygulanan tedavi şekline göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır (5,6).

- *Hafif Atak:* Kısa etkili bronkodilatatörler ile tedavi edilen hastalardan oluşmaktadır.
- *Orta Atak:* Kısa etkili bronkodilatatör tedavisinin yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler eklenerek kombine tedavi alan hastalardan oluşur.
- *Ağır Atak:* Acil servise başvuran veya hastane yatışı gereken hasta grubudur. Bu gruptaki hastalarda akut solunum yetmezliği gelişebilir.

3. Akut Alevlenmelerin Epidemiyoloji ve Mali Yükü

KOAH, dünya çapında üçüncü önde gelen ölüm nedenidir (7). KOAH epidemiyolojisi, kanser ve kardiyovasküler hastalık gibi önde gelen diğer ölüm nedenlerinin aksine, mortalitede hızlı bir artış eğilimi sergilemeye devam etmektedir (3). KOAH mortalitesini etkileyen en önemli olay, hastalığın klinik seyri sırasında izlenen KOAH'ın akut alevlenmesidir (4).

KOAH'ta akut alevlenmenin doğru insidansını vermek oldukça zordur. Çünkü akut alevlenmelerin yaklaşık %50'si hastalar tarafından rapor edilmemektedir (8). İngiltere'de tüm nedenlere bağlı acilden yatışların %2,4'ü KOAH'ın akut alevlenmelerinden kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda yatış süresi ortalama yedi gün ve mortalite oranı %11,6 iken, yeniden başvuru gerektiren alevlenmelerde mortalite oranı %37'ye yükselmektedir (9). Asya-Pasifik bölgesinde yürütülen bir anket çalışmasında ise, KOAH prevalansının %6,2 olduğu tahmin edilmiştir (10). KOAH'lı hastaların %46'sı bir önceki yıl en az bir alevlenme geçirmiştir ve %19'unun hastaneye yatırılması gerekmiştir (10). Japonya, Hokkaido'da yapılan bir çalışmada, çalışmanın ilk yılında alevlenmeleri olan hastalarda, takip sırasında daha sık akut alevlenme ve daha kötü yaşam kalitesi görülmüştür (11).

Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde artmakta olan KOAH prevalansı, KOAH'ın dünya çapında sağlık hizmetleri sistemleri üzerindeki doğrudan ve dolaylı maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır. Alevlenmeler hastane yatışlarının ana nedenidir ve toplam bakım maliyetlerinin %40 ila %75 ini oluşturur (12,13). ABD'de çalışma çağındaki nüfusa odaklanılan çalışmalarında; maliyet 2002'de 18 milyar dolardan 2010'da 29,5 milyar dolara yükselmiştir ve esas olarak hastane giderlerinden oluşmaktadır (14).

4. Akut Alevlenme Nedenleri ve Risk Faktörleri

KOAH'ta alevlenmeler enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz nedenlerle gelişebilir, fakat %30'unun nedeni bilinmez (15). Akut KOAH alevlenme nedenleri arasında başı çeken en önemli etken, solunum yolu viral enfeksiyonlarıdır. En sık tespit edilen virüs ise rhinovirüstür. Viral enfeksiyonlara ek olarak akut alevlenme nedenleri arasında; hava kirliliği, bakteriyel enfeksiyonlar yer alır.

Viral solunum yolu enfeksiyonlarının neden olduğu alevlenmelerin bakteriyel enfeksiyonların ya da hava kirliliğinin neden olduğu alevlenmelere kıyasla daha şiddetli izlendiği, hastane yatış sürelerinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (5,16). Alevlenme etiolojisinde rol oynayan faktörler Tablo 1'te görülmektedir (17).

KOAH alevlenmeye sebep olan hava kirliliği nedenleri içinde yer alan ince tanecikli (PM2.5) partiküllere kısa süreli maruziyet, alevlenme sıklığında artışa, hastane yatışlarında artışa, mortalite oranlarında artışa neden olmaktadır (18).

Yapılan prospektif çalışmalarda, alevlenmeler için en önemli risk faktörünün hastanın önceki alevlenme öyküsü olduğunu göstermiştir (19). Stabil KOAH'ta sık alevlenme için risk faktörleri Tablo 2'de verilmiştir (20-23).

Tablo1. KOAH alevlenme nedenleri

Enfeksiyöz nedenler (%50-60)	Non-enfeksiyöz nedenler (%40)
Viral ajanlar (%30) Rhinovirus RSV Coronavirüsler Parainfluenza virusu İnflenza A, B Adenovirus Bakteriyel ajanlar (%40-50) Haemophilus influenza Moraxella catarrhalis Streptococcus pneumonia Pseudomonas aeruginosa Chlamydia pneumonia	Sigara kullanımı Hava kirliliği PTE (%9-25) Komorbiditeler Aritmiler Pnömotoraks GER ve/veya Aspirasyon Beslenme bozukluğu Düzensiz ilaç kullanımı Düzensiz oksijen kullanımı
Kısaltmalar: RSV; Respiratuar Sinsityal Virüs, PTE; pulmoner tromboemboli, GER; gastroözefageal reflü.	

Tablo 2. Stabil KOAH'ta sık alevlenme için risk faktörleri

<ul style="list-style-type: none"> • Önceki alevlenme öyküsü • İleri yaş • Sigara içimi • Vücut kitle indeksi < 20 kg/m² • KOAH'ın ağırlığı <ul style="list-style-type: none"> - Bazal dispne derecesi - Hızlı FEV1 kaybı - Düşük PaO₂ • Eozinofilik hava yolu inflamasyonu • Periferik kanda eozinofili • Stabil fazdaki bakteri yükü • Kronik bronşiyal hipersekresyon • Toraks Bilgisayarlı tomografi'de; <ul style="list-style-type: none"> - Pulmoner arter çapı/Aort çapı > 1 - Amfizem oranı (≥%35, %1, 1.03 kat) - Bronş duvar kalınlığı (≥1.75 mm, %1, 1,8 kat) • Komorbiditeler <ul style="list-style-type: none"> - Kardiovasküler - Anksiyete/Depresyon - Gastroözefageal reflü - Bronşektazi

5. Akut Alevlenme Tanı ve Klinik Değerlendirme

KOAH akut alevlenmenin ilk değerlendirmesinde; atağın sebebini ve şiddetini belirlemek ve ayırıcı tanı yapabilmek için hastanın ayrıntılı öyküsü alınmalı, tüm sistemi kapsayan fizik muayenesi yapılmalı ve gerekli laboratuvar testleri istenmelidir (24). Şikayetlerin kötüleşme süresi, yeni gelişen bulgular, önceki atak sayısı ve hastaneye yatış öyküsü, hastanın evde kullandığı tedaviler ve mekanik ventilasyon kullanım öyküsü sorgulanmalıdır (20).

KOAH akut atağı sırasındaki semptomlar spesifik olmamakla birlikte, öksürük, nefes darlığı, balgam miktarı ve renk değişikliği açısından değerlendirilmelidir. Nefes darlığında artış KOAH alevlenmenin en önemli göstergesidir ve artmış inflamasyon, azalmış ekspiratuar akım ve hiperinflasyon ile ilişkilidir (25). Balgam miktar ve pürülansında artış çoğunlukla enfeksiyona işaret etmektedir (16, 25, 26).

Alevlenme semptomları gün içerisinde birden ortaya çıkabildiği gibi, birkaç gün süren yavaş bir seyir de gösterebilir. Giderek artan bir şekilde alevlenme gelişen hastalarda ortaya çıkan semptomlar, birden alevlenme gelişen hastaların semptomlarına göre daha belirsizdir ve bu hastalarda iyileşme süreci de uzun sürmektedir (27). Akut alevlenmede semptomlar 7 ile 10 gün sürer ancak bazı semptomlar daha uzun süre devam edebilir. Eğer semptomlar geç düzeliyorsa, hastalığın progrese olma ihtimali yüksektir (18).

Hastanın eşlik eden hastalıkları alevlenme şiddetini artırabileceği göz önüne alınarak; ek hastalıkların değerlendirilmesi ve bu hastalıklara uygun tedavi başlanması alevlenme kontrolü açısından önemlidir (28).

Fizik muayenede öncelikle atağın hemodinamik etkileri değerlendirilmeli, solunum sistemi ve özellikle kardiyovasküler sistemi de içerecek şekilde tüm sistemler değerlendirilmelidir. KOAH atak şiddetini belirlemede paradoksal göğüs duvarı hareketinin varlığı, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, santral siyanoz ve periferik ödem varlığı hastanın hemodinamik ve bilinç durumu hızlı bir şekilde kontrol edilmelidir (29).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmede bulguların özgün olmaması, solunumsal ve kardiyovasküler birçok hastalık ile ayırıcı tanısını zorlaştırmaktadır. Özellikle ek hastalığı olanlarda ya da bilinen KOAH hastalığı olmayan, ilk başvuru şekli akut alevlenme olan hastalarda bu durum tanının gecikmesine neden olabilmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesinin ayırıcı tanısı Tablo 3' te verildi (20).

Tablo 3. KOAH akut alevlenme ayırıcı tanısı

<i>Kardiyovasküler Nedenler</i>	<i>Pulmoner Nedenler</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Akut koroner sendrom • Konjestif kalp yetmezliği • Aritmiler • Pulmoner emboli 	<ul style="list-style-type: none"> • Pnömoni • Pnömotoraks • Plevral effüzyon • Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni

5.1. Tanısal testler:

Posteroanterior (PA) akciğer grafisi: Ayırıcı tanı yapmak ve bronşektazi, plevral hastalıklar, kifoskolyoz, fibrozis gibi komorbid durumları tespit etmek için gereklidir (18).

Elektrokardiyografi (EKG): Sağ ventrikül hipertrofisi, aritmiler ve iskemik değişiklikler gibi hem alevlenmeye bağlı olabilen hem de kardiyovasküler ek hastalıkları düşündürülen bulguların saptanabilmesi için hastaların EKG'si tetkik edilmelidir (20).

Pulse oksimetre ve arter kan gazları incelemesi (AKG): Pulse oksimetre hastanın arteriyel oksijen saturasyonunu gösterir ve hastanın oksijen ihtiyacını belirlemek için kullanılır. Hastanın periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) < %92 olması durumunda kan gazı alınması önerilir (30,31).

Spirometri: Akut alevlenmede hastaların klinik durumu, spirometri uygulamasını zorlaştırması nedeni ile rutin olarak önerilmemektedir (20).

Diğer testler: Tam kan sayımı ile anemi, polistemi ve lökosit sayısı değerlendirilmelidir. Her ne kadar alevlenmelerde balgam rengi yüksek bakteriyel yük için oldukça duyarlı ve özgül bir bulgu ise de son yıllarda yapılan çalışmalarda alevlenmeler sırasında antibiyotik kullanımını kısıtlamada C-reaktif protein ve prokalsitonin kullanımı önerilmektedir (32,33).

KOAH alevlenme ile takip edilen bazı olgularda alevlenme süresince eozinofil sayıları artmaktadır. Balgamda eozinofili tespit edilen hastalarda, viral enfeksiyonlara yatkınlık saptanmıştır. Balgamda ya da kanda eozinofili izlenen akut alevlenmede; steroid tedavisine olan yanıtın daha iyi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (34,35).

D vitamini alevlenmelerin fizyopatolojisi ile ilişkisi olduğu, diğer bütün kronik hastalıklarda olduğu gibi KOAH'ta sağlıklı bireylere göre D vitamini düzeylerinin düşük bulunduğu, ciddi D vitamini eksikliği olanlarda yerine koyulması durumunda alevlenmeler ve hastaneye yatışlarda %50 azalma olduğu, bu nedenle alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan tüm olgularda D vitamin değerlerinin incelenmesi, ciddi eksikliği olanların araştırılması (< 10 ng/mL veya < 25 nM) ve gerekirse yerine koyulması GOLD 2021 rehberinde önerilmektedir (20,36).

Akut atak nedeni ile acil servise başvuran hastalar, hastane yatış ve yoğun bakım ihtiyacı bakımından değerlendirilmelidir. Atakta hastaneye yatış endikasyonları Tablo 4'te verildi (20).

Tablo 4: KOAH akut atakta hastaneye yatış endikasyonları

Ciddi semptomların varlığı (istirahat dispnesinde ani kötüleşme, solunum sayısında artma, oksijen saturasyonunda azalma, bilinç bulanıklığı)
Akut solunum yetmezliği
Siyanoz, periferik ödem gibi yeni gelişen bulgular
Başlangıçta verilen medikal tedaviye yanıt alınamaması
Ciddi ek hastalıkların varlığı (kalp yetmezliği, yeni gelişen aritmi vs)
Evde bakımın yetersiz olması

6. KOAH Alevlenmelerinde Tedavi Yaklaşımı

Tedavide ana amaç alevlenmenin olumsuz etkilerini minimize etmek ve gelecek alevlenme riskini önlemektir (37). Alevlenmenin yönetiminde farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yaklaşımları bakımından anahtar noktalar ve kanıt dereceleri Tablo 5'te verildi (20).

Tablo 5. Alevlenmelerin yönetiminde anahtar noktalar

<ul style="list-style-type: none"> • Başlangıç bronkodilatör tedavisi olarak tek başına kısa etkili β_2-agonistler veya kısa etkili antikolinerjikler ile kombinasyonu önerilmektedir. (kanıt C) • Sistemik kortikosteroidler FEV1 'i ve oksijenizasyonu iyileştirebilir ayrıca hastanede kalış süresini ve iyileşme süresini kısaltabilir. Tedavi beş-yedi gün ile sınırlı olmalıdır. (kanıt A) • Gerekli durumlarda antibiyotik kullanımı, hastanede kalış süresini ve iyileşme süresini kısaltabilir ayrıca erken relaps riskini ve tedavi yetersizliğini azaltır. Tedavi süresi beş-yedi gün olmalıdır. (kanıt B) • Metilksantinler yan etki profillerinden dolayı akut atak tedavisinde önerilmemektedir. (kanıt B) • Akut solunum yetmezliği olan hastalarda kontraendikasyon olmadıkça NIMV ilk seçenek ventilasyon desteği olmalıdır. (kanıt A) • Akut solunum yetmezliğine yol açan KOAH alevlenmelerinde; NIMV, gaz değişimini ve sağ kalımı iyileştirir, solunum işini, entübasyon ihtiyacını ve hastane yatış süresini azaltır. (kanıt A)
FEV1: Zorlu ekspiratuar volüm birinci saniye, NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon,

6.1. Farmakolojik Tedavi

Akut KOAH alevlenmede başlıca üç grup ilaç kullanılmaktadır; bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotikler.

6.1.1. Bronkodilatörler

Tedavide ilk olarak kısa etkili inhaler beta2-agonistlerin (SABA), kısa etkili antikolinerjiklerle (SAMA) birlikte veya tek başına kullanılmaları önerilmektedir.

Nebulizatör veya el tipi inhalasyon cihazı olmak üzere iki yöntem ile uygulanabilir (38). Hastalar için daha kolay bir uygulama şekli gibi görünen nebulizatör kullanarak bronkodilatör uygulamak ile ölçülü doz inhaler (ÖDİ) yoluyla bronkodilatör uygulamak arasında etkinlik açısından fark bulunmamıştır (39,40). Hastalara sürekli nebulizasyon almamaları, ancak ÖDİ'yi 2 veya 3 kere saatte 1 nefes, sonrasında

hastanın cevabına göre her 2-4 saatte bir doz tekrarı önerilir. Bronkodilatör tedavisinin nebulizatör ile uygulanması durumunda, PaCO₂ potansiyel arttırıcı etkisi nedeniyle oksijen ile çalışan nebulizatör yerine hava ile çalışan nebulizatör cihazı tercih edilmelidir (18,41).

Alevlenme sırasında uzun etkili bronkodilatörlerin kullanılmaya devam edilmesi ya da hasta taburcu edilmeden önce olabilecek en kısa sürede uzun etkili bronkodilatör tedavisinin başlanması önerilmektedir (20). İntravenöz metilkortikosteroidler yan etkileri nedeni ile alevlenme tedavisinde önerilmez (20).

6.1.2. Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler alevlenmelerde iyileşme süresini kısaltıp akciğer fonksiyonunu iyileştirir. Oksijenasyonu düzeltir. Tedavi başarısını artırır. Hastane yatış süresini ve nüks riskini azaltır (43-46).

Alevlenmelerde steroid tedavi dozu; günde 40 mg prednizolon olup 5 gün boyunca önerilir (20). Oral prednizolon tedavisi, intravenöz uygulamaya eşit derecede etkilidir (42).

Yapılan son çalışmalarda kan eozinofil değeri düşük olan hastalarda glukokortikoidlerin, KOAH alevlenmedeki tedavi başarısının daha az olduğu gösterilmektedir (19,35,47).

GOLD 2021'de, KOAH alevlenmelerinde gözlemsel bir çalışma sonucuna göre daha uzun süreli oral kortikosteroid verilmesinin pnömoni ve mortalite riskini arttırabileceği bildirilmiştir (18,48).

6.1.3. Antibiyotikler

Balgam miktarında artış, balgam pürülansında artış ve nefes darlığında artış olması ve ya bu bulguların ikisi olup bunlardan bir tanesinin balgam pürülansında artış olması; tedavide mekanik ventilasyon kullanılması (invaziv veya noninvaziv) durumunda hastaya antibiyotik tedavisi verilmelidir (18). Antibiyotik tedavisi süresinin 5-7 gün olması önerilir (18).

Seçilecek antibiyotik tedavisi yerel bakteriyel direnç profiline göre belirlenmelidir (20). Ampirik tedavide ilk seçenek klavulanik asit, makrolid ya da tetrasiklidir (20).

Hastada; daha önce mekanik ventilasyon desteği gerektiren alevlenme öyküsü olması, şiddetli hava yolu darlığı olması durumunda dirençli patojenler ya da gram negatif etkenler düşünülerek antibiyotik seçimi yapılmalıdır (20).

Antibiyotikler mümkün olduğunca oral yoldan verilmelidir ancak hastanın oral alım durumu ve ilacın farmakokinetik özelliğine göre intravenöz tedavi tercih edilebilir (20).

Ek olarak balgam renginin gözlenerek balgamın beyaz veya açık olmasına göre antibiyotik tedavisinin güvenle ayarlanabileceği, balgamın pürülan olmasının %94,4 duyarlılık ve %52 özgüllükle bakteriyel yükü nedensel faktör olarak tanımlayabileceği belirtilmiştir (18).

6.1.4. Ek Tedaviler

Klinik endikasyon varlığında antikoagülan tedavisi, nutrisyon desteği, ek hastalıkların tedavisi, tütün kontrolü, diüretik tedavisi başlıca kullanılabilecek ek tedavilerdir (18).

6.2. Nonfarmakolojik Tedavi

6.2.1. Oksijen Tedavisi

KOAH alevlenmelerinde oksijen tedavisi hastane tedavisinin başında gelmektedir. Destek oksijen tedavisi ile hastanın saturasyonu %88 ile %92 arasında olacak şekilde ayarlanmalıdır (20). Oksijen başlandığında, kan gazları, CO₂ retansiyonu ve/veya asidozda kötüleşme olmaksızın yeterli oksijenizasyonun sağlandığını görmek için sık aralıklarla kontrol edilmelidir (18).

6.2.2. Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Tedavisi

Mevcut gözlemsel çalışmalarda yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi (HFNO); solunum hızı ve çabasında azalma, solunum işinde azalma, gaz değişiminde iyileşme, akciğer volümlerinde, dinamik kompliyans, transpulmoner basınç ve homojenitede iyileşme gibi fizyolojik yararları ortaya konulmuştur (18). Bu nedenle, akut ve kronik hipoksemik/hiperkapnik KOAH olgularında HFNO'nun etkisini araştıran çok merkezli, randomize iyi planlanmış çalışmalara gerek vardır. Aynı zamanda HFNO; hipoksemik solunum yetmezliğinde NIMV ya da nazal oksijen tedavisine alternatif bir tedavi olabileceği tartışılmaktadır (18).

6.3. Ventilatuvar Destek

6.3.1. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)

Akut alevlenmeye bağlı gelişen akut solunum yetmezliğinde NIMV başlangıç modu olarak invaziv ventilasyona tercih edilmektedir (38).

Akut solunum yetmezliği gelişen hastalarda, ventilasyon yöntemi olarak NIMV'in, entübasyon ihtiyacını azaltan, gaz değişimini düzelten, solunum çabasını azaltan, hastanede yatış süresini kısaltan ve sağkalımı iyileştiren etkileri mevcuttur (18). NIMV endikasyonları Tablo 6'da gösterilmiştir (20).

Tablo 6. Non-invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları

1. Respiratuvar asidoz
2. Solunum kas yorgunluğunu, artmış solunum iş yükünü ya da her ikisini destekleyen bulguların varlığı (aksesuar solunum kaslarının kullanımı, abdomenin paradoks hareketi ya da inaterkostal aralıkta retraksiyon)
3. Oksijen destek tedavisine rağmen dirençli hipoksemi
En az bir kriter olmalı

6.3.2. İnvaziv Mekanik Ventilasyon (IMV)

KOAH akut atak nedenli solunum yetmezliğinde, invaziv solunum desteği, NIMV'yi tolere edemeyen, bu tedavi için kontrendikasyona sahip olan veya NIMV tedavisinin yetersiz/başarısız olduğu hastalarda kullanılmalıdır (20).

IMV uygulanan hastalarda hastane yatış süresi ve mortalite oranı fazladır (49). Başlıca riskleri ventilatör kaynaklı pnömoni, barotrauma, trakeostomi ve bunun sonucunda uzun süreli ventilasyon durumudur (20).

6.4. Pulmoner Rehabilitasyon

KOAH akut atağına bağlı hastanede yatış esnasında planlanan ve taburculuğu takiben ilk üç hafta içinde başlatılan pulmoner rehabilitasyonun etkin ve güvenli olup, hastane yatışlarını azalttığı, yaşam kalitesini iyileştirdiği ve egzersiz kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir (50).

Aynı zamanda yatış sırasında başlanan erken pulmoner rehabilitasyonun mortaliteyi arttırdığı ile ilişkili çalışmalar vardır (51).

6.5. Ev Temelli Akut Atak Yönetimi (“Home Based Management Programme” Hospital – At – Home)

Ev koşulları uygun olan hastalarda hekim, hemşire, fizyoterapist, sosyal hizmetler memuru ile birlikte evde hastane koşulları oluşturularak akut atak ile hastanede yatan hastanın erken taburculuğu sağlanabilmektedir. Hatta uygun koşullar sağlandığında bu yöntem atağın hastanede tedavisine bir alternatif olarak da önerilmektedir (38). Bu programın hastaneye yeniden yatışları ve mortaliteyi azalttığı da bildirilmiştir (51).

7. Sonuç

KOAH'ta alevlenme, hastalığın sağ kalımı olumsuz yönde etkileyen en önemli faktördür. Bu sebeple akut atağa yol açan nedenleri iyi bilmek ve bunları önlemeye yönelik gerekli müdahaleleri yapmak, etkili bir şekilde tedavi etmek hayati öneme sahiptir.

Kaynakça

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Resp Crit Care Med. 2007; 176: 532–555. DOI:10.1164/rccm.200703-456SO
2. Zhou M, Wang H, Zeng X, et al: Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2019; 394: 1145.
3. WHO. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Geneva: World Health Organization; 2011.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; revised 2014.
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>

6. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-96. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61382-8
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
8. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608-13. DOI:10.1164/ajrccm.161.5.9908022
9. Pozo-Rodriguez F, Lopez-Campos JL, Alvarez-Martinez CJ, et al. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admission in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One* 2012;7:e42156. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042156>
10. Lim S, Lam DC, Muttalif AR, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey. *AsiaPac.Fam.Med.* 2015; 14: 4. DOI:10.1186/s12930-015-0020-9
11. Suzuki M, Makita H, Ito YM, et al. Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 1289-97. DOI: 10.1183/09031936.00110213
12. Hilleman D, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest.* 2000;118(5):1278-1285. DOI:10.1378/chest.118.5.1278
13. Teo W, Tan WS, Chong W, et al. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2012;17(1):120–126 DOI:10.1111/j.1440-1843.2011.02073.x
14. Patel JG, Nagar SP, Dalal AA. Indirect costs in chronic obstructive pulmonary disease: a review of the economic burden on employers and individuals in the United States. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9: 289–300 DOI: 10.2147/COPD.S57157
15. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax.* 2006;61: 250-8. DOI:10.1136/thx.2005.041822
16. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(1):73–80 DOI: 10.1136/thorax.58.1.73
17. Can S, Oğuz U. Solunum acilleri: Koah alevlenme tanı ve tedavi yaklaşım. *Türk Toraks Derneği.* 2020;288-306.
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report).
19. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138 DOI: 10.1056/NEJMoa0909883
20. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (2018 Report) Accessed online, Chapter 5, Management of exacerbations, Pages: 98-103

21. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324-35. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.03.018
22. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2012;367(10):913-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1203830
23. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011;261(1):274-2. DOI: 10.1148/radiol.11110173
24. Ali NK. Evidence-Based Approach to Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Hospital Physician.* 2009;38:9-16 DOI: 10.1097/00063198-200303000-00005
25. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 420-8. DOI: 10.1183/09031936.05.00136304
26. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204 DOI: 10.7326/0003-4819-106-2-196
27. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax* 2012; 67: 238-43. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200768
28. BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;29:1224- 38
29. Arzu M, Elif B, Pınar M. Göğüs hastalıkları: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Akut Atak Tedavisi. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği* 2019;3:C10-C19.
30. Amalakanti S, Pentakota MR. Pulse oximetry overestimates oxygen saturation in COPD. *Respir Care* 2016;61:423-7. DOI: 10.4187/respcare.04435
31. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001;95:336-40. DOI: 10.1053/rmed.2001.1046
32. Celli BR, Anderson JA, Brook R, et al. Serum biyomarkers and outcomes in patients with moderate COPD: a substudy of the randomised summit trial. *BMJ Open Respir Res* 2019;6:e000431. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000431
33. Ni W, Bao J, Yang D, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)* 2019;51:639-50 DOI: 10.1080/23744235.2019.1644456
34. Köktürk N, Gürgün A, Şen E, et al. The view of the Turkish Thoracic Society on the report of the GOLD 2017 global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. *Turk Thorac J* 2017;18:57-64.
35. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:48-55. DOI: 10.1164/rccm.201108-1553OC

36. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337-45. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212092
37. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, et al. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4(1):101-24 DOI: 10.1586/14787210.4.1.101
38. Wedzicha JA ERS Co-Chair, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017;15:49(3). DOI: 10.1183/13993003.00791-2016
39. Van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, et al. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):Cd011826. DOI: 10.1002/14651858.CD011826.pub2
40. Van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, et al. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):Cd010744. DOI: 10.1002/14651858.CD010744.pub2
41. Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2018;18:157. DOI: 10.1186/s12890-018-0720-7
42. De Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: A randomized, controlled, double-blind study. *Chest.* 2007 Dec;132(6):1741-7 DOI: 10.1378/chest.07-0208
43. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354(9177):456-60. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)11326-0
44. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):698-703. DOI: 10.1164/ajrccm.165.5.2109093
45. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340(25):1941-7. DOI: 10.1056/NEJM199906243402502
46. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit.Care. Med.* 1996;154(2Pt1):407-12. DOI: 10.1164/ajrccm.154.2.8756814
47. B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res* 2009;10: 11. DOI: 10.1186/1465-9921-10-11

48. Ding Z, Li X, Lu Y, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016;121:39-47 DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.013
49. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002;28(12):1701-7 DOI: 10.1007/s00134-002-1478-0
50. National Clinical Guideline Centre (2010). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care.
51. Echevarria C, Brewin K, Horobin H, et al. Early supported discharge/hospital at home for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a review and meta-analysis. *COPD* 2016; 13: 523-33 DOI: 10.3109/15412555.2015.1067885

BÖLÜM IV

HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ TANI VE TEDAVİSİ

Murat Karamanlıoğlu

(Dr.) Kardiyoloji Uzmanı, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs
Cerrahisi EAH. drmurat79000@hotmail.com

Orcid:0000-0002-8659-0691

1. Giriş

Hipertrofik kardiyomyopati(HKM), kapak hastalığı ve hipertansiyon gibi kardiyak ve ya sistemik bir hastalık olmaksızın sol ventrikül(SoV) hipertrofinin varlığı ile karakterize genetik bir hastalıktır(1). Erişkin popülasyonunda %0.2 oranında görülmektedir (2).Genel olarak SoV'nin septum bölümü etkilenmektedir ancak bu durum spesifik bir bulgu olmamakla birlikte, hipertansif kardiyomyopatide veya izole bazal septum hipertrofisi olarak da görülebilir (1).SoV duvar kalınlığı ayırıcı tanısında gözönünde bulundurulması gereken hastalıklar Tablo-1' de gösterilmiştir.

Klinik başvuru, asemptomatik durumdan, kalp yetmezliği (KY) semptomları angina aritmi veya ani kardiyak ölüme(AKÖ) kadar uzanan değişken bir tablo sergilemektedir (3).Tedavide ilerlemeler sayesinde yıllık mortalite oranları %1'in altında seyretmektedir (4).

Tablo-1. Sol Ventrikül Kalınlaşmasının Ayırıcı Tanısı

Atlet kalbi
Amiloidoz
Aortik stenoz
Fabry hastalığı
Freidreich ataksi
Danon hastalığı
Noonan sendromu
Pompe hastalığı

2. Histopatoloji ve Patofizyoloji

Histolojik analizde, interventriküler septum(IVS) ve SoV serbest duvar miyokardiyal hücreler gelişigüzel dizilmiştir.Otopside, hücresel düzensizlik alanları HKM hastalarının% 95'inde belirgindir; genellikle hem hipertrofiye hem de hipertrofiye

olmayan SoV miyokardının önemli kısımlarını tutar ve değişken düzeyde fibrozis alanları görülebilir(5).İntramural koroner arterler yapısal olarak anormaldir ve azalmış lümeniçi alan nedeniyle stress anında yeterli kan akımını sağlayacak vazodilatör kapasiteye sahip değildirler(6).

HKM ile ilgili semptomlar, diastolik disfonksiyon(DD) ,Sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığının (SVÇT) varlığı,mitral yetmezlik(MY),iskemi ve aritmik komplikasyonlar ile ilişkilidir.SVÇT'ye yol açan başlıca etmen ,mitral kapağın anterior yaprakçığının IVS'ye olan hareketidir ve SAM(sistolik anterior motion) olarak bilinir.SAM yüksek hızlı kan akımının sol ventrikül çıkış yoluna anterior yaprakçığı çekmesi sonucu oluşur ve çıkışyolu tıkanıklığına neden olur(7). Otonomik disfonksiyon, SoV hipertrofisi(SoVH), iskemi ve miyokardiyal fibrozis, aritmi gelişimine zemin hazırlar(2).

3. Genetik

HCM, değişken ekspresyonu ve penetransı olan genetik olarak heterojen bir hastalıktır ve tipik olarak sarkomer genindeki mutasyona bağlı kalıtsal otozomal dominant yolla geçer (8).Genetik testi pozitif olan hastalar arasında hastalığa neden olan varyantların çoğu miyozin ağır zincirinde (MYH7) ve miyozin bağlayıcı protein C'de (MYBPC3) ortaya çıkar. Vakaların% 5-10'unda, HCM'ye nöromüsküler hastalık (örneğin Friedreich ataksisi), metabolik bozukluklar (örneğin, Barth sendromu) veya genetik sendromlar (örneğin,Noonan sendromu) ile ilişkili sarkomer olmayan genlerdeki mutasyonlar neden olabilir. Miyozin ağır zincirinde (MYH7) ve miyozin bağlayıcı protein C'de (MYBPC3) ortaya çıkabilir (9).

4. Klinik

HKM'li hastalar, çoğunlukla asemptomatik ve ya hafif semptomlarla karşımıza çıkarken, bazı hastalar yorgunluk,göğüs ağrısı, dispne ,presenkop ve ya senkop atağı ie başvurabilir (10).SVÇT ile semptomlar arasında korelasyon varlığı bilinmektedir. Çoğu hastada SoVH yaşam boyu stabil seyrederken, yıllık mortalite yaklaşık %1 civarındadır (11).Az sayıda hasta grubunda klinik hızlı seyirlidir ve sistolik kalp yetmezliği ,ani ölüm ve ya atriyal fibrilasyonla(AF) komplike tromboembolik olayla sonuçlanabilir (12).

5. Fizik Muayene

5.1. *Inspeksiyon*

Sağ ventrikül kompliyasında bozulmaya bağlı juguler venöz distansiyon görülebilir.

5.2. *Palpasyon*

Apikal prekordiyal vuru genellikle yaygın ve laterale doğru yer değiştirmiştir. SoVH 'ye bağlı olarak presistolik apikal implus ve ya S4 hissedilebilir.Karotis nabzı, hiperdinamik SoV nedeniylehızlı çıkış sonrası ikinci bir pik yaparak çift tepeli olarak tespit edilebilir.

5.3. Oskültasyon

S1(birinci kalp sesi) genellikle normaldir ve S4(dördüncü kalp sesi) 'ü takiben duyulur.S2(ikinci kalp sesi) normal olabilir ve ya ciddi LVÇT olan hastalarda uzamış ejeksiyon nedeniyle paradoksik çiftleşmiş duyulabilir.Güçlü kreşendo-dekreşendo sistolik üfürüm en iyi sol sternal sınırda duyulup boyuna ve aksillaya yayılabilir. Eş zamanlı mitral yetmezlik üfürümü holosistolik,patlayıcı tarzda aksillaya yayılan üfürüme neden olabilir.

6. Tanısal testler

6.1. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi(EKG),HKM'li hastaların çoğunda anormaldir. Ekokardiyografik (EKO) olarak SoVH saptanmasa dahi Ekg de tespit edilebilir (13).Ekg'de, inferolateral derivasyonlarda > 3 mm Q dalgaları ile birlikte pozitif T dalgaları SoV asimetric hipertrofi ve miyokardiyal fibrozis alanlarını gösterir. Prekordiyal ve/ veya inferior dev derin (>10 mm) T dalgalarının görülmesi SoV apikal HKM ile (Yamaguchi) bilgi verir (2,14).

6.2. Ekokardiyografi

EKO hastalığın tanısı ve takibinde en önemli tanı araçlarından biridir. Hipertrofi çoğu hastada, IVS ve SoV bazal segmentlerinde görülse de lateral duvara, posterior septuma ve SoV apeksine uzanabilir (15). SoV duvar kalınlığı ölçümleri diyastol sonu tercihen kısa eksen görünümünde yapılmalıdır. SoV duvar kalınlığının doğru bir şekilde değerlendirilmesi hipertrofi, özellikle anterolateral duvar veya SoV apeksinde olduğunda zorlaşabilir (16).

Hastaların yaklaşık $1/3$ 'ünde SAM vardır ve SVÇT ile sonuçlanırken diğer $1/3$ 'ünde manevralar sonrası açığa çıkan sessiz SVÇT vardır (17). SVÇT valsalva manevrası, ayakta durma ve egzersiz gibi fizyolojikprovokasyon sırasında anlık doppler SoV çıkış yolu basınç gradiyenti ≥ 30 mm Hg olarak tanımlanır. Hemodinamik olarak genellikle ≥ 50 mm Hg'lik bir gradiyent artışı hemodinamik olarak önemli kabul edilir (18).SAM ile ilişkili mitral yetersizliği doğası gereği dinamik ve şiddeti SVÇT 'nin derecesine göre değişir (19).

Doppler EKO'da, pulmoner ven akım hızları, pulmoner arter sistolik basıncı ve SA boyutu dahil olmak üzere diyastolik fonksiyonun kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi, HKM'nin rutin değerlendirmesinin bir parçası olarak önerilmektedir (20).

6.3. Kardiyak Manyetik Rezonans(KMR)

KMR, yetersiz ekokardiyografik pencere ve özellikle de SoV apeks ve anterolateral duvarı net değerlendirilemediği durumlarda tanısal test olarak önerilir(21).KMR duvar kalınlıklarının doğru bir şekilde ölçümü yanında papiller kas anomalilerini,apikal anevrizma ve trombüs varlığının saptanmasında yardımcı olur(22).Geç gadolinum

tutulumu miyokardiyal fibrozisi ve yaygınlığını belirler ve varlığı kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir (23,24).

6.4. Bilgisayarlı Tomografi(BT)

Epikardiyal koronerlerin değerlendirilmesinin yanında, miyokardiyal köprüleşme ve koronerlerin intramiyokardiyal seyri hakkında bilgi verir (25).

7. Ani Kardiyak Ölümün Değerlendirilmesi

AKÖ,özellikle genç HKM'li hastaların başlıca ölüm nedenidir (26).Geleneksel ve diğer risk faktörleri olarak iki başlık altında toplanır.

7.1. Geneleksel Risk Faktörleri

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarıHCM ile ilgili AKÖ açısından prediktif skor sistemi yayınladı(1).Bu risk faktörleri aşağıdakileri içermektedir.

- Yaş
- EKO'da maksimum LV duvar kalınlığı
- Transtorasik ekokardiyografi ile sol atriyumun boyutu
- İstirahat veya provokasyonlu maksimum SVÇY gradiyentininapikal 5 boşluk görüntüden belirlenmesi
- Ailede 40 yaşın altındaki bir veya daha fazla birinci derece akrabada AKÖ veya birinci derece akrabada tanı almış HKM'li AKÖ öyküsü
- Sürekli olmayan ventriküler taşikardi
- Açıklanamayan senkop öyküsü

AKÖ için yüksek risk altındaki hastalar (5 yılda > %6) ICD implantasyonu için düşünülmelidir. 5 yılda risk %4-6 arasında olanlarda ICD implantasyonu tartışmalıdır.

7.2. Diğer Risk Faktörleri

- Sarkomer gen mutasyonları
- Fragmented QRS kompleksi
- Çocuklarda kalp hızı değişkenliği
- KMR da SV kitesininin >%15 geç gadolinyum tutulumunun gösterilmesi
- KMR da SV apikal anevrizma ve içerisinde trombus
- Global longitudinal strain

Elektrofizyolojik çalışma risk sınıflaması açısından önerilmemekle birlikte supraventriküler taşikardi(SVT) ve preekstasyon sendromlarını saptamak ve tedavi etmek için önerilmektedir (1).

8. Genetik Testler

HKM tanısı konan hastalarda, hastalık için olası mutasyonları saptamak ve asemptomatik akrabalara genetik yatkınlığı belirlemek açısından genetik testler artan bir şekilde kullanılmaktadır(1,27).Sorumlu mutasyon belirlendikten sonra, 1.derece akrabalara genetik tarama önerilir (1).Aynı mutasyonun bir veya daha fazla akrabada saptanması durumunda, ilk klinik değerlendirmenin ardından, hastalığın ilerlemesine veya kardiyovasküler semptomların ortaya çıkmasına bağlı olarak aralıklarla tekrar değerlendirme yapılması önerilir. Mutasyona neden olan kesin bir HCM için genetik test negatifse, akrabalar kontrollerden çıkarılır ve yalnızca semptomatik olurlarsa takibe alınır (28,29).

9. Tedavi

9.1. *Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomiyopati Farmakolojik Tedavisi*

Tipik semptomlar;nefes darlığı,angina,çarpıntı ve senkoptur.Tedavideki amaç semptomları geriletme ve egzersiz kapasitesini arttırmaktır.İlk aşamada semptomatik hastalarda beta-bloker(BB)tercih edilmelidir.BB tercih edilirken vazodilatör özelliklere sahip karvedilol ve nebivol gibi ajanlardan uzak durulup metoprolol,bisoprolol,propranolol ve atenelol gibi ajanlar seçilmez(2,30).BB intoleransı olması durumunda Verapamil tercih edilmesi önerilir ancak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(SVEF) düşük hastalarda ve eşlik eden pulmoner hipertansiyon durumunda kullanılması kontraendikedir (31).Eğer semptomlar devam ederse disopramid, BB ve ya verapamil tedavisine eklenebilir(32).Eğer hastada pulmoner ödem ve eşlik eden hipotansiyon olması durumunda dopamin ve dobutamin gibi vazodilatör özelliklere sahip inotropik ajanlardan uzak durulmalı, fenilefrin ve ya nöradrenalin tercih edilmelidir(1).

9.2. *Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomiyopati İnvaziv Tedavisi*

Yüksek doz medikal tedaviye rağmen SVÇY gradiyenti >50 mmhg ve fonksiyonel kapasitesi NYHA III – IV ve ya tekrarlayan senkop olması durumunda invaziv tedavi önerilmektedir (1).İnvaziv tedaviler ,cerrahi septal miyektomi(Marrow tekniği) ve hipertrofik segmenti besleyen septal dala alkol uygulanmasını içeren alkol septal ablasyonunu(ASA) içerir (33,34).Her iki teknik ile septal kitlede azalma sağlanır ve semptomlarda gerilemeye neden olmasına rağmen, eğer eş zamanlı koroner by-pass ve ya mitral kapak ile cerrahi girişimsel bir endikasyon olması durumunda cerrahi tedavi tercih edilir(35).Miyektomi daha çok genç hastalarda tercih edilirken cerrahi riski yüksek olan yaşlı hastalarda ASA önerilir(35).

Son zamanlarda alternatif septal ablasyon metodları ortaya çıktı. Endokardiyal radyofrekans, SV endokardiyal yüzeyden uygulanarak septal hipertrofide azalma ve hastalarda semptomatik rahatlama sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (36,37).

10. Kalp Yetmezliği Tedavisi

HKM'li, semptomatik ve LVÇT olmayan ve SVEF<%50 olan hastalar angiotensin converting enzim ve ya reseptör blokerleri (ACE/ARB),BB, düşük doz diüretik ve mineralokortikoid reseptör blokerleri ile tedavi edilmez (2).Kalp transplantasyonu optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik NYHA III – IV, SVEF<%50 ve ya ciddi diastolik disfonksiyon SVEF>%50 hastalarda önerilmektedir (2).Transplantasyon sonrası sağkalım oranları diğer nedenlerle yapılan transplantasyonlarla benzer, hatta akut rejeksiyon oranları kısmen de olsa daha düşük saptanmıştır (38).

11. Atriyal Fibrilasyon Tedavisi

HKM'de, AFinsidansı % 3,1 ve tromboemboli insidansı %3,8 dir (39).Kalp yetmezliği(KY) ve tromboemboli yaşlı hastalarda en önemli ölüm nedenidir(40). Eğer ki sol atriyum çapı>45 mm ise bu hastalarla 6-12 ay aralıklı 48 saat holter monitorizasyonu önerilmektedir(1). Yeni başlangıçlı ve hemodinamik instabilite olması durumunda kardiyoversiyon(KV) önerilirken, stabil hastalarda i.v amiodaron ile sinus ritmine döndürme ile ritim kontrolü önerilmektedir(1).Hız kontrolü sağlamak için BB, verapamil ve ya diltiazem kullanılabilir ancak SVÇT olması durumunda digoksin kullanımı kontrendikedir (1).

Ayrıca sınıf 1c antiaritmikler (flekainid ve propofenon)QRS ve QT süresini uzatıp 1:1 ventriküler iletiye neden olacağından kullanılması önerilmez(2). Tromboemboli açısından CHA2DSVAsc skoru kullanımı önerilmez ve AF saptandığında ömürboyu antikoagülasyon verilmelidir(1). Yeni oral antikoagülan(YOAK) kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte warfarin kullanmayan ve ya efektif antikoagülasyon sağlanmadığı durumlarda kullanılması önerilir (1).Kateter ablasyonu, ciddi sol atriyum genişlemesi olmayan medikal tedaviye dirençli semptomatik hastalarda güvenli bir şekilde yapılması önerilir (41).

12. Gebelik veHipertrofik Obstrüktif Kardiyomiyopati

HKM'li bayanlarda gebelik iyi tolere edilir. Yakın zaman yapılan metaanalizde maternal mortalite %0,5, semptomlarda ilerleme vakaların %29 oranında görülmüş ve prematür doğum oranlarında artış saptanmıştır (42).Gebelik ciddi SVÇT ve ya ciddi sistolik disfonksiyonu olup semptomatik sınıf NYHA IV olan hastalarda kontraendikedir (1).NYHAII olan hastalar her trimester ve NYHAIII olanlar ayda bir veya iki kez değerlendirilmesi önerilir (43).BB kullanımı varsa fetüs yakın takip edilerek devam edilmesi tolere edilmediği durumlarda verapamille geçilmesi önerilir (1).AF olan hastalarda kardiyoversiyon güvenlidir. Paroksizmal ve ya persitans AF 'li hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin, anti-faktör X düzeyi takip edilerek ilk trimesterden 36. haftaya veya 2. ve 3. Trimesterde warfarin ile antikoagülasyon

kullanımı önerilir (43). YOAK kullanımı önerilmez eğer endikasyon varsa gebelik esnasında pacemaker veya ICD (intrakardiyak defibrilatör) implantasyonu tercihen EKO klavuzu eşliğinde önerilir (43,44).

13. Yarışmalı Sporlar

Zorlayıcı yarışmalı sporlar, risk faktörü olmasa dahi HKM'li hastalarda ventriküler aritmi açısından bağımsız risk faktörüdür(45). Son ESC klavuzunda kesin kontraendikasyonlar aşağıda belirtilmiştir (1).

- Karyak Arrest öyküsü
- Senkop
- Egzersizin indüklediği ventriküler taşikardi
- Yüksek ESC 5 yıllık risk skoru
- SVÇT gradiyentinin>50 mmhg olması
- Egzersize anormal kan basıncı cevabı

13. Yeni Tedaviler

Mavacamten, kardiyak miyozin modülatörü olarak HKM'li hastalarda miyozin-aktin çapraz bağlantısını inhibe ederek kas kasılmasını azaltarak etki eden oral yoldan kullanılan yeni bir ilaçtır. Devam eden EXPLORER çalışmasında SVÇT azaltmada, semptomlarda gerileme ve egzersiz kapasitesinde düzelme açısından etkisi değerlendiriliyor (46).Spiranolakton'nun fibrotik süreçte gerilemeye etkisi değerlendiriliyor (47).Sarkomer proteinini kodlayan gen ile yapılan çalışmalar umut verici gibi görünüyor.MYBPC3 gen replasman test edilmektedir (48).

Kaynaklar

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014; 35(39):2733–2779
2. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. Circulation.
3. Marian AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. Eur J Clin Invest. 2010; 40(4):360-369.
4. Cardim N, Brito D, Lopes LR, et al. The Portuguese Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy: Overall results. Rev Port Cardiol. 2018;37(1):1-10.
5. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177:1006–1014

6. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural (“small vessel”) coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.*1986;8(3):545–557.
7. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophiccardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1997;336(11):775785.8.Marian, A.J.; Braunwald, E. Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations,Diagnosis, and Therapy. *Circ Res.* 2017, 121, 749–770.
8. Elliott, P.M.; Anastasakis, A.; Borger, M.A.; Borggreffe, M.; Cecchi, F.; Charron, P.; Hagege, A.A.; Lafont, A.;Limongelli, G.; Mahrholdt, H.; et al. European Society of Cardiology Guidelines on diagnosis andmanagement of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2014, 35, 2733–2779.
9. Wigle ED. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2001; 86(6):709-714.
10. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinicalcourse of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA.* 1999;281(7):650-655
11. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, Nistri S,Cecchi F, Udelson JE, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantlya disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation.* 2006;114(21):2232-2239
12. H Niimura I, L L Bachinski, S Sangwatanaroj, H Watkins, A E Chudley, W McKenna, A Kristinsson, R Roberts, M Sole, B J Maron, J G Seidman, C E Seidman *N Engl J Med.* 1998 Apr 30;338(18):1248-57.
13. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up incardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypesand final diagnosis. A position statement from the ESCWorkingGroup on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 34:1448–1458
14. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations andsignificance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients.*J Am Coll Cardiol* 1995;26:1699–1708
15. Maron BJ, Gottdiener JS, Bonow RO, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathywith unusual locations of left ventricular hypertrophy undetectable by M-modeechocardiography. Identification by wide-angle two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981;63:409–418.
16. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantlya disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232–2239
17. Rakowski H, Sasson Z, Wigle ED. Echocardiographic and Doppler assessment ofhypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1:31–47.
18. Kwon DH, Setser RM, Thamilarasan M et al. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction inhypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;94:1295–1301.

19. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193
20. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, Weil J, Zenovich AG, Maron BJ (2005) Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 112:855–861
21. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, Lesser JR, Udelson JE, Ackerman MJ, Maron BJ (2008) Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 118:1541–1549
22. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, Nassenstein K, Schlosser T, Sabin GV, Sechtem U, Mahrholdt H (2010) Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 56:875–887
23. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M (2012) Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 5:370–377
24. Leschka S, Koepfl IP, Husmann L et al (2008) Myocardial bridging: depiction rate and morphology at CT coronary angiography comparison with conventional coronary angiography. *Radiology* 246:754–762
25. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al (2014) Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 130:484–495
26. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al (2008) Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 83:630–638
27. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al (2010) Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 31:2715–2726
28. Ingles J, McGaughran J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C (2012) A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 98:625–630.
29. Stenson RE, Flamm MD Jr, Harrison DC, Hancock EW (1973) Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J Cardiol* 31:763–773
30. Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE (1983) The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 4(Suppl F):57–65
31. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, Maron BJ (2005) Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 45:1251–1258

32. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, et al (1975) Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 52:88–102
33. Sigwart U (1995) Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 346:211–214
34. Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK (2007) Surgery insight: septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy - the Mayo Clinic experience. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4:503–512
35. Cooper RM, Stables RH (2018) Non-surgical septal reduction therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 104:73–83
36. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, et al (2011) Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol* 57:572–576
37. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, et al (2012) Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 110:568–574
38. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al (2014) Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 100:465–472
39. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, et al (2000) Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 102(8):858–864
40. Di Donna P, Olivetto I, Delcre SD, et al (2010) Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace* 12:347–355
41. Schinkel AF (2014) Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 22:217–222
42. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al (2018) 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: the International Society of Gender Medicine (IGM), the German Institute of Gender in Medicine (DGesGM), the European Society of Anaesthesiology (ESA), and the European Society of Gynecology (ESG). *European Heart Journal* 39:3165–324
43. Luscher TF (2015) Device therapy in cardiac disease: a success story. *Eur Heart J* 36:2473–2475
44. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al (2015) Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 132:e273–e280

45. <https://clinicaltrials.gov>. Clinical study to evaluate mavacamten(MYK-461) in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM).ClinicalTrials.gov Identifier NCT03470545
46. <https://clinicaltrials.gov>. Evaluating the effect of spironolactone on hypertrophic cardiomyopathy.ClinicalTrials.govIdentifier:NCT0294899
47. Prondzynski M, Krämer E, Laufer SD, et al(2017) Evaluation of MYBPC3 trans splicing and gene replacement as therapeutic options in human iPSC-derived cardiomyocytes. *Mol Ther Nucleic Acids* 7:475–486

BÖLÜM V

MOLEKÜLER OKSİJEN, OKSİDSTİF STRES VE DETOKSİFİKASYON

Aysel Güven

(Doç. Dr.) Başkent Üniversitesi, SHMYO,
Patoloji Laboratuvar Teknikleri Ankara. ayselguven@hotmail.com.tr

Orcid: 0000-0001-7511-7105

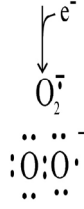
Giriş

Yüksek konsantrasyondaki moleküler oksijen tüm canlılar üzerinde patofizyolojik ve letal etkiler bıraktığı yapılan çalışmalarla defalarca kanıtlanmıştır. Oksijen derişiminin artması ve oksijenin tek değerlikli indirgenmesi ile zararlı etki görülmeye başlar. Önce süperoksit radikali (O_2^-), bunun dis mutasyonu ile hidrojenperoksit (H_2O_2) oluşur. Bu iki bileşik ortamdaki temizlenmezse, hidroksil radikali ($OH\cdot$) ve singlet oksijen (1O_2) üretirler.

Aerobik canlılar oksijen radikallerinin toksik etkilerine karşı enzimatik bir korunma mekanizmasına sahip olmaları nedeniyle oksijenli ortamda yaşayabilirler ve oksijenin önemli bir toksik etkiye neden olmadan metabolize edebilirler. Bu nedenle serbest radikallerin detoksifikasyonu, aerobik yaşamın ön koşullarından biridir. Bu detoksifikasyon radikal reaksiyonların yavaşlatılması, radikal oluşumunun sınırlandırılması ve sona erdirilmesi şeklinde olur. Oksijen toksitesine karşı tek enzimatik korunma süperoksitdismutaz (SOD) olup, bu enzim O_2^- . Radikallerinin dismutasyonlarını katalizleyerek H_2O_2 oluşturur. Bütün aeroplarda ve oksijeni tolere eden aneoroplarda SOD içerirken, bu enzim zorunlu aneoroplarda çok az veya hiç yoktur.

Moleküler Oksijen ve Oksidasyon Kaynakları

Oksijenin canlılar için iki önemli fonksiyonu vardır. Solunan oksijenin %95'inden fazlası mitokondrilerde ATP şeklinde enerji oluşumunda kullanılırken, yaklaşık %5'i de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içeren ve bu özellikleri nedeniyle de toksik serbest radikallere dönüşmektedir (1). Oksijen canlı organizmaları oluşturan molekülerin yapısına katılması, besin kaynağı olan maddelerin yapısındaki ana elementlerden birisi olması ve fonksiyonel niteliğinden dolayı oksidasyon tepkimeleri ile solunum sisteminde rol alır (2). Oksijen kolaylıkla elektronlarını paylaşması nedeniyle oksitleyicidir. Bu açıdan elektronların verilmesi ile bir enerji oluşması da söz konudur. Moleküler oksijen (O_2), paralel spin durumlu iki ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektrona sahiptir. Ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanırlar.



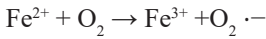
Şekil 1. Moleküler oksijen (O_2), paralel spin durumu

Biradikal oksijen, radikal olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girdiği halde diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girer. Biradikal oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spinin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle singlet oksijen oluşur. Moleküller oksijen bütün canlılarda derişiminin artmasına paralel olarak toksik etki gösterir (3). Bu etki oksijenin tek değerlikli indirgenmesi ile başlar. Moleküler oksijen, diradikal olarak değerlendirilir ve diradikal doğasının bir sonucu olarak yüksek derecede reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturma eğilimindedir. ROS are continually produced from exogenous origins (radiation exposure, air pollutants intoxication by oxygen, smoke, alcohol) or from endogenous origin (oxygen metabolism) (4,5). Canlılarda oksijenin tek değerlikli indirgenmesi ile önce süperoksit radikali (O_2^-), bunun mutasyonu ile hidrojenperoksit (H_2O_2) oluşur. Bu iki bileşik ortamdaki temizlenmezse, hidroksil radikali ($\text{OH}\cdot$) ve singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) üretirler (6,7). Reaktif oksijen türleri, çeşitli serbest radikallerin oluştuğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler ve hücrede karbon merkezli organik radikaller ($\text{R}\cdot$), peroksit radikalleri ($\text{ROO}\cdot$), alkoksi radikalleri ($\text{RO}\cdot$), tiyil radikalleri ($\text{RS}\cdot$), sülfenil radikalleri ($\text{RSO}\cdot$), tiyil peroksit radikalleri ($\text{RSO}_2\cdot$) gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar (8,9).

Özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında ve ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak oluşturulur



İndirgenmiş geçiş metallere otoksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir (10).



REKTİF OKSİJEN TÜRLERİ (ROS)

Oksijen Merkezli Radikaller

Süperoksit	(O_2^-)
Hidroksil	($\text{OH}\cdot$)
Peroksil	(RO_2^-)
Lipid peroksil	($\text{LOO}\cdot$)

Radikal Olmayan Oksijen Türleri

Hidrojen peroksit	(H_2O_2)
Hipokloröz asit	(HOCl)
Ozon	(O_3)
Singlet oksijen	($^1\Delta_g$) veya (O_2^-)

Şekil 2: Reaktif oksijen türleri

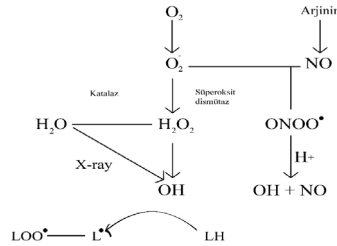
Tablo 1. Genel olarak oksidan kaynakları

1. Normal biyolojik işlemler	Oksijenli solunum Katabolik ve anabolik işlemler
2 Oksidatif stres yapıcı durumlar	- İskemi-Hemoraji-Travma- Radyoaktivite-Entoksikasyon - Ksenobiyotik maddelerin etk i. İn hale edilenler ii. Alışkanlık yapan maddeler iii. İlaçlar - Stres ile artan katalaminlerin oksidasyonu - Fogositik enflamasyon hücrelerinden salgılanma - Uzun süreli metabolik hastalıklar - Diğer nedenler; sıcak şoku, güneş ışını
Yaşam süreci	

Bu oksidan türleri patolojik ve fizyolojik durumlar altında canlılar tarafından üretilir ve canlı organizmada kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına yol açabilirler (11-13). Serbest radikaller hem endojen hem de ekzojen materyaller tarafından üretilebilmektedir. Mitokondri, sitokrom P450 metabolizması, mitokondriyal veya mikrozomal elektron transferi sırasında ayrıca fagositoz, araflidonik asit metabolizması, ovulasyon ve üreme sırasında meydana gelir (10,14). Ayrıca ROS anaerobik kofullarda da ortaya çıkabilmektedir (15).

Toksik etkilerine rağmen oksijen radikallerinin üretimi fogositoz, bazı enzimatik katalizörler ve inflamasyon da olduğu gibi normal biyolojik fonksiyon için zorunludur. Nefes alıp verirken vücuda giren oksijen, aynı zamanda “serbest radikal” denilen, elektronlarını kaybetmiş zararlı maddelerin ortaya çıkmasına neden olur. Organizmanın oksijen ihtiyacının artmasıyla mitokondriyal elektron transport zinciri ortaklanmamış elektron çiftinin artmasına bağlı olarak reaktif oksijen türleri meydana gelir (16).

Serbest radikaller organizmada moleküler düzeyde birçok etkiye neden olur. ROS’da artış hücre için toksik olup hücrede proteinleri, lipidleri ve nükleik asitleri hasara uğratarak hücre içi sinyal yollarını bozar (17,18).

**Şekil 3:** Serbest oksijen radikallerinin oluşması

Total oksijen tüketimimizin %90'ından fazlasından elektron transport zinciri (ETS), diğeri ise oksijen gerektiren reaksiyonlar sorumludur. Elektron transport zincirinde moleküler oksijen, yakıtlardan (glukoz, yağ asidi ve amino asitlerin karbon iskeleti) türeyen NADH ve FADH'den elektronları alarak suya indirgenir. Bu yolda oksijen molekülünün kuvvetli oksitleyici gücü, ATP'nin yüksek enerjili fosfat bağı haline dönüştürülür (19). Enerji üretimi sonucu oluşan bu serbest radikaller lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısında değişiklik meydana getirebilir (20).

Oksijen Toksitesi

Oksijenli solunum yapan canlılar yaşamlarını sürdürebilmek için besin maddelerinden enerji ortaya çıkarmak için sindirim sırasında oksijen kullanmak zorundadırlar. Oksijen aerobik organizmaları oluşturan moleküllerin yapısına girmesi ve besin maddelerinin temel elementi olmasının ve de canlıdaki oksidasyon redüksiyon olaylarında önemli bir rol oynar. Küçük moleküllerin otooksidasyonu, çözünebilir özelliği olan ve nötral sıvı ortamda oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına girebilen hücre komponentlerinden çoğu intrasellüler olarak serbest radikalleri açığa çıkarırlar. Küçük maddelerin otooksidasyonu (tioller, hidrokinonlar, katekolaminler flavinler, tetrahidroproteinler ve antibiyotikler), enzimler ve proteinler (ksantin oksidaz, triptofendioksijenaz, hemoglobin), mitokondrial elektron transport sistemleri (sitokrom p-450, sitokrom b₅), preoksidomlar (oksidazlar ve flavoproteinler), plazma membranı (lipoksijenaz, prostoglandin sentezi, fagositlerde NADPH oksidaz ve lipid peroksidasyonu) ve oksidatif stres yapıcı durumlar (iskemi, travma ve intoksikasyon) şeklinde sıralanabilir (16, 21-23). Ayrıca reperfüzyon sırasında aniden ve çok miktarda O₂ sisteme katılır. Hipoksantin, XO katalizörülüğü altında ürik aside dönüşür. Elektronlar moleküler O₂ aktarılır, böylece O₂ süperoksid radikaline (O₂⁻) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) 'e dönüşmektedir. Ayrıca süperoksid anyon radikali endotel hücrelerinde H₂O₂, hidroksil radikali (OH[•]) ve hipoklorit asit (HOCL) gibi diğer O₂ metabolitlerinin açığa çıkmasına neden olur (24).

Oxidative stress is two-sided: while excessive oxidant loading causes damage to biomolecules, maintenance of the oxidant challenge at the physiological level, called oxidative oestress, is required to manage life processes through the redox signal (25).

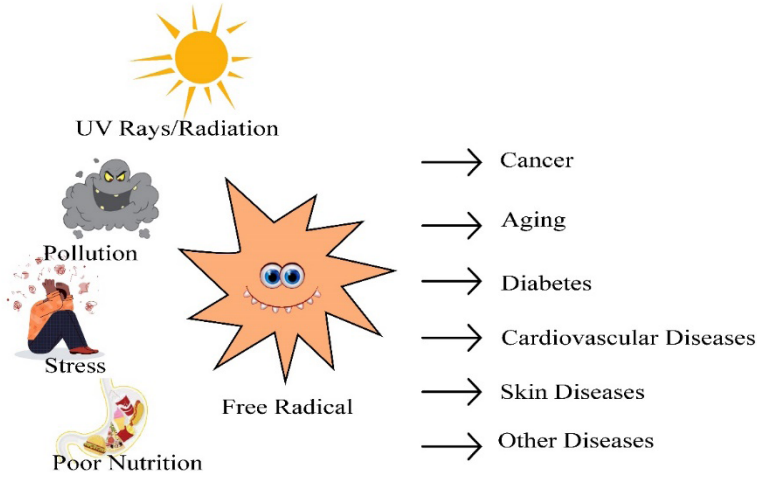
Oksijenin canlılardaki toksitesi moleküler oksijenin bazı enzimleri inhibe etmesi ve serbest oksijen radikallerinin oluşması şekilde iki durumda meydana gelir.

Moleküler oksijenin bazı enzimleri inhibe etmesi: Aerobik canlılarda gözlenen oksijen toksitesinin ilk açıklaması moleküler oksijenin bazı enzimleri inhibe ettiği şeklindedir. Örneğin azot fiksasyonunu katalizleyen nitrojenaz enzimleri ve CO₂ fiksasyonunu katalizleyen ribuloz bifosfat karboksilaz oksijen tarafından kompetitif olarak inhibe edilirler. Hayvanlarda oksijen ile indüklenen konvülzyon ile beyinde GABA düzeyleri arasında bir ilişki vardır. Oksijen, GABA sentezini katalizleyen glutamat dekarboksilaz enzimini inhibe ederek beyinde GABA derişimini düşürmektedir (26).

Sitoplazmik hemoproteinlerden olan katalaz da O_2^- radikalleri tarafından inhibe edilerek, inaktif formları olan ferrokksi ve ferri formlarına dönüştürülür. Ayrıca oksidatif fosforilasyonun bozulması hücre içi ATP ve fosfokreatin sentezinde azalmaya yol açar. Hücrede anaerobik glikolizle ATP üretimi bağlar. Laktik asit ve toksik metabolitlerin birikimi artar (27).

Serbest oksijen radikallerinin oluşması: Serbest radikaller, dış orbitalinde 1,3,5... gibi tek sayıda elektron bulunduran atom ya da moleküller olup hem organik hem de inorganik moleküller halinde bulunurlar. Serbest radikaller, moleküler oksijeni metabolize eden bütün canlılarda oluşur(5, 7).

Serbest radikallerin hücrede birikmesi oksidatif strese, buldukları dokularla birleşerek, sağlıklı hücrelerin fonksiyonlarını yapamaz hale getirir.



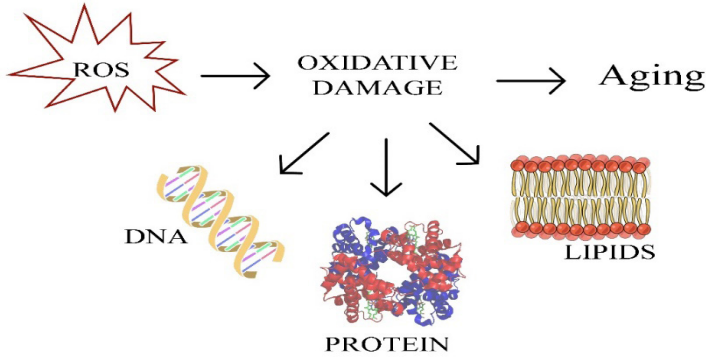
Şekil 4: Serbest radikal kaynakları ve neden oldukları hastalıklar

Bu maddelerin tümü dioksijenin redüksiyonunu sağlarken primer olarak süper oksit radikallerinin meydana gelmesine neden olurlar.

Hücre reaktif oksijen türlerinde artışın nörodejeneratif, kardiyovasküler, diyabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi birçok hastalıkların patogenezinde rol oynadığı ifade edilmektedir (28). ROS'da artış hücre için toksiktir ve hücrede proteinleri, lipidleri ve nükleik asitleri hasara uğratarak hücre içi sinyal yollarını bozar (17).

Hücrede Serbest Oksijen Türlerinin Etkileri

Artan oksijen tüketimine bağlı olarak gelişen oksidatif stres, bir takım hücresel ve metabolik değişikliklere neden olur. Membranlar depolarize olmakta, kalsiyum kanalları açılıp, adozin miktarı ve litik enzimlerin aktivasyonu artmaktadır (29).



Şekil 5: Hücrede serbest oksijen türlerinin etkileri

Proteinlere Etkileri: Serbest radikallerin proteinleri etkileme dereceleri, proteinlerin aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Doymamış ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallere duyarlılığı çok fazladır. Sistin, sistein, histidin, metionin, triptofan ve tirozin gibi aminoasitleri içeren proteinler, serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler (30). Serbest radikallerin proteinlere verdiği hasar parçalanma, çapraz bağlanma ve agregasyonla sonuçlanabilir. Serbest radikallerin etkisi ile bazı enzimler aktive olabilirler. Bu olay $\alpha 1$ antitripsin için gösterilmiştir. Katarakt durumu lens proteinlerine romatoid arterid ve diabet ise IgG ve albumine serbest radikal saldırıları sonucu ortaya çıkan rahatsızlıklardandır. Doymamış ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğu için triptofan, trozin, fenilalenin, hisdidin, metiyonin, sisteyin gibi amino asitleri içeren proteinler serbest radikallerden kolayca etkilenirler. Bu amino asitleri içeren papain ve gliser aldehyd-3-fosfat dehidrogenaz enzimlerin serbest radikallerle karşı karşıya kaldıkları zaman inhibe olurlar (31,32).

Karbonhidratlara Etkileri: Fizyolojik pH ve sıcaklıkta glukoz gibi karbonhidratların oksidasyonu H_2O_2 peroksitler ve oksaldehyd meydana getirebilir. Karbonhidratların proteinlere bağlanması (glikasyon), proteinlerin serbest radikallere karşı duyarlılığı artar. Bu diabetus mellitusta önemli bir rol oynar. Diyabette oluşan oksidatif stresle, antioksidan kapasiteyi artırarak başa çıkılabilir. Bir araştırmada oksidatif stresin diyabetteki rolü ve antioksidanların bu stresle başa çıkabilmedeki etkisi irdelenmiş ve diyabet serbest radikallerin artarken antioksidan mekanizmaların inhibe olduğu ifade edilmiştir (33). Yapılan araştırmalar diyabette gelişen hiperglisemiye bağlı olarak glikoliz, heksosamin, polyol gibi çeşitli metabolik yolların diyabetli bireylerde aşırı aktivite gösterdiği ve prooksidatif süreci başlattığı belirtilmektedir (34).

Lipidlere Etkileri: Poliansatüre yağ asitleri serbest radikallerin atıklarına karşı çok duyarlıdır. Bu oksidatif hasar lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır ve membran akışkanlığına, permeabilitesinde azalmaya yol açar. Radikal yağ asidi zincirindeki C atomlarından H koparır ve lipid radikali oluşturur. Lipid

peroksidasyonu, membranda bulunan (fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısında yer alan) poliansatüre yağ asitlerinin, serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehydler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılması ile oluşur (3,35,36). Lipid hidroperoksitlerin yıkımı ile oluşan ve biyolojik olarak aktif olan aldehitler ya hücre düzeyinde metabolize olur (37) veya başlangıçtaki etki alanlarında diffuze olup, hücrenin diğer bölümlerine de hasarı yayarak sekonder bozuklukların da göstergesi olabilirler (35,38). Üç ya da daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerin peroksidasyonda malondialdehit (MDA) meydana gelir (5,35,39).

Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri: Oksidatif stresteki artış sonucunda oluşan reaktif oksijen türleri hücre içi lipit ve protein yapıların çift bağ içeren gruplarına ve DNA'daki bazların çift bağlarına saldırır ve bir hidrojen atomu kopararak zincirleme oksidasyon reaksiyonlarını başlatırlar. Sonuçta hücre içi lipit, protein ve DNA gibi makromoleküller hasarlanarak hücre zedelenmesi veya hücre ölümü meydana gelir. (40). DNA hasarının ana sebebi serbest radikallerin sayısını arttıran oksidatif strestir. Reaktif oksijen türleri (ROS) vücutta oksidatif hasara neden olan en önemli serbest radikallerdir (41) Radyasyonla hücre içinde enerji depolanması sonucu iyonlar serbest radikaller ve aktif moleküller meydana gelir. İyonize edici radyasyonla oluşan serbet radikaller, DNA'yı etkileyerek hpücrede mutasyon ve ölüme yol açarlar. (41,42). İnflamatuvar hücreler tarafından üretilen ROS'un, DNA mutasyonlarına yol açtığı ve kanser riskini arttırdığı öne sürülmüştür (42,43).

Membran Lipitlerine Etkileri: Serbest radikallerin etkilediği en önemli hücresel yapı membrandır. Çünkü membran lipit ve proteinlerden oluşmuş bir yapı teşkil eder. Membrana ait kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girerek peroksidasyon oluştururlar. Organizmada en çok görülen radikal hasarı lipit peroksidasyonu şeklinde olup, membranda ansature yağ asitlerinden bir hidrojen çıkmasıyla yağ (L) radikali oluşur ve zincir şeklindeki reaksiyonların sonunda sitotoksik ürünler olan aldehitler ayrıca pentan gibi hidrokarbon gazları meydana gelir. Bu toksik ürünlerden aldehitlerin en son basamağında yer alan malonaldehit ise lipit peroksidasyonunun saptanmasında kullanılmaktadır. Meydana gelen membran hasarları geriye dönüşümsüzdür (44-47). Esasında oksidan moleküller belirli düzeyde kaldıkları sürece, organizmanın yabancı maddeler ve enfeksiyöz ajanlara karşı savaşmasında önemli savunma molekülleridir. Oksidanların ilk etkileyip yapısını bozduğu moleküller, ne kadar yaşamsal öneme sahipse doku lezyonunda o kadar erkenden başlayacak ve geniş olacaktır (48). Oksijen molekülünün lipidlere karşı yüksek affinitesi vardır. Bu molekül hemoglobinden ayrıldıktan sonra plazmadaki lipiproteinler ile eritrosit zarındaki lipidlerde çözünmekte ve daha sonra dokularda kullanılmaktadır. Bu sırada zarlarda bulunan doymamış yağ asitlerindeki çift bağlara oksijenin bağlanması lipit peroksidasyonu olarak adlandırılan kimyasal reaksiyona neden olmaktadır. Lipid peroksidasyonunun zar yapısı ve bütünlüğünü bozması, oluşan serbest radikallerin çeşitli hücre bileşenleri üzerine sitotoksik etkileri gibi, üç farklı yolla hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir (49,50). Lipid peroksidasyonunun artması serbest radikal aktivasyonunun indirek bir göstergesidir.

Poliansatüre yağ asitlerinin fiziksel, kimyasal ve biyolojik değişikliklere ve lipid peroksidasyonuna karşı çok hassas oldukları bilinmektedir (51). membranların doymamış yağ asitlerinin, non enzimatik preoksidatif yıkımı, küçük fragmentlerin, lipoprotein membranındaki fonksiyonlarını bozar, yapısal ve fonksiyonel bütünlüklerini ciddi şekilde hasara uğratar(52). Plazma lipoproteinleri ve özellikle düşük dansiteli lipoproteinler de oksidasyona uğrayabilir. Okside lipoproteinler hücre fonksiyonlarını bozabilirler.

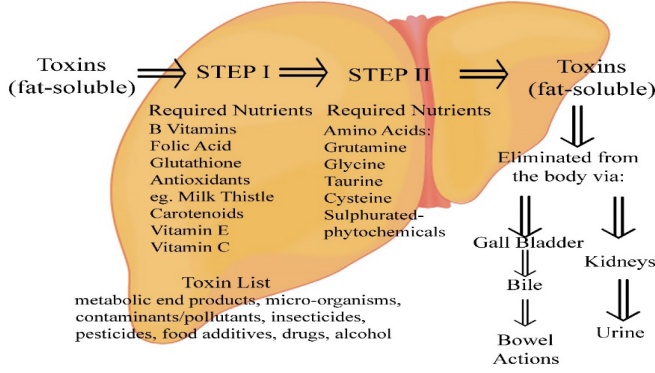
Lipid peroksidasyonunun meydana geldiği koşullara ve lipid kaynağına bağlı olarak önemli sayıda, kimyasal açıdan farklı oksidan ürünler oluşmaktadır. Bu ürünlerin bazıları, lokal olarak fırça kenar membranlarının hasarına ya da absorpsiyonu takiben karaciğer hasarına yol açabilecek toksik özelliklere sahiptirler (50,53).

Hücrelere etkileri: Aktive olmuş fagositler antreoplastik ajanlar, radyasyon, alkol, pestisid, sigara dumanı, hiperoksit, solventler, anestezipler, aromatik hidrokarbonlar serbest radikallerdendir. Eğer hücreye bu maddeler girecek olursa hücrenin homeostazisi bozulur. Böylece hücrede üretimi artan oksidan radikaller özellikle membran lipidlerinde hasara neden olur (4). Oksijen molekülünün lipidlere karşı yüksek affinitesi vardır. Oksijen molekülü, hemoglobinden ayrıldıktan sonra plazmadaki lipoprotein ile eritrosit zarındaki lipidlerde çözünmekte ve daha sonra dokularda kullanılmaktadır. Bu arada zarında bulunan doymamış yağ asitlerindeki çift bağlara oksijen bağlanmasıyla lipid peroksidasyonu gerçekleşir. Bu olay hücre zarı bütünlüğünün bozulmasına neden olurken oluşan serbest radikallerin çeşitli hücre bileşenleri üzerine etkisi ve son ürünlerin sitotoksik etkileri gibi üç farklı yol ile hücre hasarına neden oldukları düşünülmektedir (9,12,16,54).

Oksidatif stresin yarattığı serbest radikal hasarı ile tüm bu yapılar etkilenerek Parkinson, Alzheimer, Huntington, Amyotrofik lateral skleroz, immün sistem bozuklukları, diyabet, kanser, kardiyovasküler bozukluklar, kanser, yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı katarakt, ateroskleroz gibi yüzden fazla hastalığın oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (55-60).

Detoksifikasyon

Normal fizyolojik koşullarda, hücrelerde sürekli oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) ile onlarla etkileşime geçen antioksidanlar arasında bir denge vardır. Hücrede sürekli olarak üretilen serbest radikaller vücutta normal metabolizma süresince üretilen savunma sistemleri tarafından yok edilir. Bu savunma sistemlerine antioksidan denir. Antioksidanlar temel olarak hücrede serbest radikalleri temizleyerek hücre hasarını önler ya da geciktirir. Bir diğer ifadeyle antioksidanlar etkilerin ya oksidanlarla etkileşip onları tutar ve çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirerek etkisiz hale getirerek veya oksidanlarla etkileşip onlara bir hidrojen aktararak, aktivitelerini söndürüp, inaktif hale getirerek ya da oksidanları kendilerine bağlayarak, zincirlerini kırarak fonksiyonlarını engelleyerek bazen de biyomolekülleri onarmak şeklinde gösterirler.



Şekil 6: Detoksifikasyon yolları

Bu da göstermektedir ki antioksidanların dört farklı mekanizması vardır.

Temizleme etkisi; serbest oksijen radikallerini etkileyerek onların tutulması ya da oksidanları daha zayıf bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirir. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu yolla etki eder.

Baskılama etkisi; Oksidanlara bir hidrojen aktararak onları etkisiz hale getirme ya da etkilerinin veya reaksiyon hızlarının azaltılması. Vitaminler ve flavonoidler ise etkilerini bu yolla gösterirler.

Onarma etkisi; serbest radikallerin lipiti protein ve DNA gibi yapılarda oluşturdukları biyolojik hasarın onarılması.

Zincir koparma etkisi; serbest oksijen radikallerini bağlayarak, zincirlerini kırıp işlevlerinin engellenmesi (10,34,35, 18).

Serbest radikallerin detoksifikasyonu, aerobik yaşamın ön koşullarından biridir. Bu detoksifikasyon radikal reaksiyonların sona erdirilmesi ve radikal oluşumunun sınırlandırılmasıdır. Antioksidan enzim olarak adlandırılan sistem oksidatif strese neden olan radikalleri engellemeyi üç şekilde yapar. Birinci savunma hattı serbest radikallerin oluşumunu baskılayan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) antioksidan savunma sistemleridir (61-63). Oksijen toksitesine karşı tek enzimatik korunma süperoksitdismutaz (SOD) olup, bu enzim O_2^- . Radikallerinin dismutasyonlarını katalizleyerek H_2O_2 oluşturur. Bütün aeroblar ve oksijeni tolere eden aneoroplarda SOD içerirken, bu enzim zorunlu aneoroplarda çok az veya hiç yoktur.

Mitokondriden sitozole geçen H_2O_2 'in detoksifikasyonu peroksidomlar tarafından sentezlenen CAT enzimi tarafından gerçekleştirilir. Peroksidomlardan sentezlenen CAT, glutatyon peroksidaza ki bu enzimler enzim aktiviteleri hücrede temel savunma sistemlerini oluşturur ve oksidatif hasarın neden olduğu hastalıklara karşı kilit rol oynayarak daha yüksek kararlı durumdaki H_2O_2 konsantrasyonlarını temizler (64). Mitokondriden sitozole geçen H_2O_2 'in

detoksifikasyonu peroksizomlar tarafından sentezlenen CAT enzimi tarafından gerçekleştirilir. Üç ayrı formu olan süperoksit dismutaz (SOD), sitoplazmada, nükleer bölmelerde, lizozomlarda, mitokondrilerde, plazmada, lenfte ve sinoviyal sıvıda bulunur (65). ROS ve süperoksit anyon radikallerine karşı en önemli antioksidan savunma sistemidir. Cu-Zn-SOD, gen mutasyonları Down sendromu, Amniyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalıklarının patofizyolojisinde Mn-SOD, hücre farklılaşmasında, tümörogenezi ve pulmoner toksisite ile uyarılan hipoksida Mn-SOD; gen mutasyonları nadir görülen ailesel motor nöron hastalıkları, idiyopatik kardiyomyopati ve erken yaşlanmada ve Cu-SOD histamin, vazopressin, oksitosin, endotelin-1, anjiyotensin-II ve serotonin, bir G-protein bağlı mekanizma yoluyla vasküler düz kas hücrelerinde EC-SOD ekspresyonunu düzenleyebilir falliyetlerinde görev almaktadır (65-67). SOD bir süperoksit radikalini O₂ molekülüne yükseltgeyip, diğer bir süperoksit radikalini ise daha az reaktif bir molekül olan hidrojen peroksida (H₂O₂) indirgenmesini katalize eder (Sanyal, 2009; 66,68). SOD seviyesinin düşmesi serbest radikal oluşumunu artırır. Yaşlanma ile birlikte SOD seviyeleri azalır.

Bütün bu verilerin ışığı altında yüksek konsantrasyondaki moleküler oksijenin tüm canlılar üzerinde patofizyolojik ve letal etkiler bıraktığı, oksijen derişiminin artması ve oksijenin tek değerlikli indirgenmesine paralel olarak zararlı etki artar. Normal koşullarda aerobik canlılar oksijen radikallerinin toksik etkilerine karşı enzimatik bir korunma mekanizmasına sahip olmaları nedeniyle oksijenli ortamda yaşayabilirler ve oksijenin önemli bir toksik etkiye neden olmadan metabolize edebilirler. Bu nedenle serbest radikallerin detoksifikasyonu, aerobik yaşamın ön koşullarından biridir. Antioksidan olarak ifade edilen enzim sistemi detoksifikasyonu radikal reaksiyonların yavaşlatılması, radikal oluşumunun sınırlandırılması ve sona erdirilmesi şeklinde sürdürür. Ancak serbest radikallerin enzim konsantrasyonunu aştığı durumlarda oksidan-antioksidan dengesinin bozulmasıyla toksikolojik etki doku dejenerasyonları başlar. Bu nedenle antioksidatif sistemi güçlendirecek aktiviteler ve besinler tüketerek detoksifikasyonu artırmak mümkün olabilir.

Kaynaklar

1. Rodriguez, C., Mayo, C.J., Sainz, R.M., Antolin, I., Herrera, F., Martin, V. (2004). Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *Journal of Pineal Research*, 36: 1–9.
2. Lehinger A. *Principles of Biochemistry*, Worth Publishers Inc., 46-2020, New York, 1982.
3. Halliwell, B.: *Reactive Oxygen Species in Living Systems. Source Biochemistry and Role in Muman Disease*. *Am. J. Med.*, 91, (3), 14-21, 1991.
4. Cheesman, K.H., Slater, T.F. (1999). Free radicals in medicine, *British Medical Bulletin*, 49:(3) 630-641.
5. Thomas MJ.(2006). The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition* 16 (7-8): 716-8.
6. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. (1998). Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing *Blood* 92: 3007-17.

7. Leewenburgh C, Hansen PA, Holloszy JO. (1999). Hydroxyl radical generation during exercise increases mitochondrial protein oxidation and levels of urinary dityrosine. *Free Radic Biol Med* 27 (1-2): 186-92.
8. Gutteridge JMC.(1994). Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection, *Chem. Biol. Interact* 91: 133-140.
9. Kohen R, Nyska A. (2002). Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification, *Toxicol. Pathol* 30(6): 620- 650.
10. Valko M, Morris H, Cronin MT. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 12:1161-1208.
11. Fang YZ, Yang S, Wu G .(2002). Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 18(10):872-879.
12. Halliwell B, Gutteridge JMC. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine*.
13. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 10-121.
14. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huyc C. (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci*. 4(2), 89-96. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 39: 44–84.
15. Singh RP, Sharad S, Kapur S. (2004). Free radicals and oxidative stress neurodegenerative diseases: relevance of dietary antioxidants. *Journal Indian Academy of Clinical Medicine* 5:(3) 218-225.
16. Bakonyi T, Radak Z. (2004). High altitude and free radicals. *Journal of Sports Science and Medicine* 3:64-69.
17. Yerer, M.B., Aydoğan, S. (2000). Oksidatif Stres ve Antioksidantlar, *Erciyes Üniv. Sağlık Bilimleri Dergisi* 9(1): 49-53.
18. Lopez-Alarcona C, Denicola A. (2013). Evaluating the antioxidant capacity of natural products: a review on chemical and cellular-based assays. *Anal. Chim. Acta* 763: 1-10.
19. Güven A, Kaya N. (2005). Determination of Reducte Glutathione(GSH), Glutathione S-Transferase(GST) and Selenium(Se) Levels in Goose Liver Cells with Damage Induced by Carbon Tetrachloride (CCl₄) and Ethanol (C₂H₅OH). *Turk. J Vet Anim Sci* 29:1233-1238.
20. Burton GJ, Jauniaux E. (2011). Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*,25 (3):287-299.
21. Shinde A, Ganu J, Naik P. (2012). Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A review. *J Dental Allied Sciences* 1(2): 63-66.
22. Freeman, B.A., Crapo, J.D.(1982). Biology of disease, free rad cals and tissus injury *Lab. Invest.* 47(5), 412-425.
23. Ergin D, Baysal B. (1997). Serbest Radikaller ve Deri, *Selçuk Üniversitesi, Tıp Fak. Derg* 13(3):213-217.
24. Şengül, A. Gürbilek M, Yalçın AS, Toker NK, Sivas A, Öz H. (1986). The Effects of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, Glutathion peroxidase and glutathion taransferase isoenzymes, *FEBS Lett* 207(2): 131-133.

25. Urbaniak, J.R., Seaber, A.V., Chen, L. (1997). Assessment of ischemia and reperfusion injury. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 334:30-6.
26. Sies h, Berndf C, Jones DP. (2017). Oxidative stress, *Annual Review of Biochemistry*, 86, 715-748.
27. Yowtak H, Lee KY, Kim Y, Hee W, Kim K, Chung K, Chung JM. (2011). Reactive oxygen species contribute to neuropathic pain by reducing spinal GABA release, *Pain*152(4):844-852. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.034>
28. Jennings, R.B., Reimer, K.A. (1991). The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annual Review of Medicine*, 42: 225-246.
29. Güven A, S. Erginsoy, N. Kaya. (2003). Kazlarda karbon tetraklorür toksikasyonunun biyokimyasal ve patolojik parametrelere etkileri. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 9(2): 131-136.
30. Clarkson PM. (1995). Antioi-dants and physical performance critical reviews in food science and nutrition, 35(1-2): 131-141.
31. Devasagayam TPA, Bolor KK, Ramsarma T. (2003). Methods for estimating lipid peroxidation: Analysis of merits and demerits (minireview). *Indian J. Biochem. Biophys.* 40(5), 300-308. 11.
32. Devasagayam TPA, Tilak JC, Bolor KK. (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India.* 52, 794-804.
33. Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. (2010). Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharm Sci Res.* 1(3), 185-192.
34. Memişoğulları R.(2005). Diyabette Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi, *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 3: 30-39.
35. Koçyiğit E, Karadağ MG. (2021). Diyabette Hiperglisemi Kaynaklı Oksidatif Stresin Moleküler Mekanizması, *Beslenme ve Diyet Dergisi* 48(3): 76-83 DOI: <https://doi.org/10.33076/2020.BDD.1411>.
36. Akkus, Z. (1995). Serbest radikaller ve fizyolojik etkileri, 2. Baskı, Mimoza Yayınları, Konya.Yılmaz, Ö., Çelik, S., Nazıroğlu, M. ve Çay, M. (1997). *Cell Biochemistry and Function* 15: 1-7.
37. Okada, M., Ho, Y., Inano, K., Miida, T., Matsuto, T.(1997). Structural changes in oxidative modification of low-density lipoprotein: Investigation using lipid peroxidation products, surface charge, and spectrophotometric patterns. *Ann Clin Biochem*, (34): 173-178.
38. Mezes, M., Salyı, G.(1994). Effect of acute selenium toxicosis on the lipid peroxide status and the glutathione system of broiler chickens. *Acta Veterinaria Hungarica* 42 :(4). 459-463.
39. Placer ZA, Cushman LL, Johson BC. (1966). Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem* 16:359-364. 36.
40. Pohle H, Cheng HW. (2009). Comparative effects of furnished and battery cages on egg production and physiological parameters in White Leghorn hens. *Poult Sci*, 88:2042-2051

41. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA, *Journal of Clinical and Experimental Investigation*, 6 (3): 331-336
42. Zabłocka-Słowińska K, Płaczkowska S, Skórska K, Prescha A, Pawełczyk K, Porębska I. (2019). Oxidative stress in lung cancer patients is associated with altered serum markers of lipid metabolism. *PLoS One* 14(4): e0215246.
43. Anderson, D (1996). Antioxidans Defenses against reactive oxygen species causing genetic and other damage, *Mutat Res* 350(1):103-108.
44. David B, Moe RO, Michel V. (2015). Air quality in alternative housing systems may have an impact on laying hen welfare. Part I-Dust. *Animals (Basel)*, 5, 495-511. Berasain C, Castillo J, Perugorria MJ, Latasa MU, Prieto J, Avila MA. (2009). Inflammation and liver cancer: new molecular links. *Ann N Y Acad Sci*. 1155:206-21.
45. Vigor C, Bertrand-Michel J, Pinot E, Oger C, Vercauteren J, Le Faouder P, Galano JM, Lee JC, Durand T. (2014). “Biyolojik sistemlerde enzimatik olmayan lipid oksidasyon ürünleri: çoklu doymamış yağ asitlerinden metabolitlerin değerlendirilmesi”. *J. Chromatogr. B*. 964: 65–78. doi:.
46. Ku HH, Brunk UT, Sohal RS. (1993). Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species. *Free Radic. Biol. Med.*, 15 (6): 621-7.
47. Dizdaroglu M, 1992. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *Mutat. Res.*, 75: 331-342.
48. Gupta, M.P., Khanduya, K.L., Sharma, R.R.(1998). Effects of cigarette smoke inhalation on antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the rat. *Toxicology letters*. 41, 107-114.
49. Richter C, 1994. Role of mitochondrial DNA modifications in degenerative diseases and aging. *Current Topics in Bioenergetics*, 17: 1-19.
50. Pollack M, Leeuwenburgh C., 1999. Molecular mechanisms of oxidative stress in aging: free radicals, aging, antioxidants and disease. *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise. Part X*, 30: 881-923. Freeman, B.A., Crapo, J.D. (1982). *Biology of Disease. Free Radicals and Tissue Injury, Lab. Invest*, 47: 412-426.
51. GüvenA, A. Güven. “Hiperkolesterolemi oluşturulmuş tavşanlarda kefirin total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisi.” *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 10(2): 170-174 (2005).
52. Karaman A, DemircanM, Çizmeçi Z, Durmaz R. (2008). Poliansatüre Yağ Asitlerinin Rat Kronik Biliyer Obstrüksiyon Modelinde Karaciğer Hasarını Azaltıcı Etkinliği, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 15 (2):79-85.
53. Luncec J, Blake D.(1990). Oxygen free radicals: Their relevance to disease processes. Editör, Cohen, R.D Balliere-Tindall, London, 189-212.
54. Güven A, Nur G, Deveci H.A.(2019). The effects of green tea (*Camellia sinensis* L.) and *Petroselinum crispum*) Diets on the Activites of GSH-Px, GST, CAT, GSH and LPO levels in mice Tissues. *Parlar Scientific publications*.28(9):6521-6527.

55. Reiter RJ, Carneiro RC, Oh CS. Hücresel antioksidatif savunma mekanizmaları ile ilgili olarak melatonin. *Horm Metab Arş.* 1997; 29: 363–72.
56. Percival, M.(1998). Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights.* 10:1- 4 6.
57. Güven A, Dalgın Yıldız K, Çoğaoğlu H, Nergis Alp S. (2020). Investigation of the Levels of Blood MDA, GSH and Nitric Oxide Levels in Patients with Probable Alzheimer Disease, *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi.*13(2):
58. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health, *Pharmacogn Rev* 2010 Jul;4(8):118-26. doi: 10.4103/0973-7847.70902.
59. Geyikli İ, Akan M, Tarakçıoğlu M. (2013). The relationship of antioxidants with aging, *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem]* 2013; 38 (1) ; 18–24. doi: 10.5505/tjb.2013.21939.
60. Şen T.(2016). Skin Aging and Importance of Antioxidants, *Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara,* 40(1): 36-53, Doi: 10.1501/Eczfak_0000000578.
61. Özer ÖF, Güler EM, Selek Ş, Çoban G, Türk HM, Koçyiğit A. (2019). Variation of oxidative stress parameters in patients with lung, breast and colon cancer, *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 16(2):235-240. DOI: 10.35440/hutfd.576016
62. GüvenA, Yılmaz, S. (2005).The effect of carbon tetrachloride and ethanol on liver, kidney glutathione, glutathione peroxidase, catalase and glucose-6-phosphate dehydrogenase in geese.” *Kafkas Üniv Vet Fak Derg,* 11(1): 113-117.
63. Niki E. (1993). Antioxidant defenses in eukaryotic cells. In: Poli G, Albano E, Dianzani MU, editors. *Free radicals: From basic science to medicine.* Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag 365–73.
64. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2016;4(1).
65. Radi R, Turrens JF, Chang LY, Bush KM, Crapo JD, Freeman BA. Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J Biol Chem.* 1991; 266:22028–22034.
66. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology & Medicine* 2002; 33(3): 337–349
67. Sanyal J, Bandyopadhyay SK, Banerjee TK, Mukherjee SC, Chakraborty DP, Ray BC, Rao VR. Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson’s disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2009;13(2): 129– 132.
68. Fattman CL, Schaefer LM, Oury TD. (2003). Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radical Biology & Medicine* 5(3): 236–256.
69. Aslankoç R, Demirci D, inan U, yıldız M, Öztürk A, Çetin M, Savran EŞ, Yılmaz B.(2019). The Role of Antioxidant Enzymes Oxidative Stress-Superoxide Dismutase(SOD), Catalase(CAT) and Glutathione Peroxidase (Gpx). *Med J SDU* 26(3): 362-369. Doi: 10.17343/sdutfd.566969.

BÖLÜM VI

PSİKİYATRİDE BEYİN GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ

Mustafa Nuray NAMLI¹ & Murat BAYKARA²

¹(Uzm.Dr.)İstanbul il sağlık müdürlüğü, email:mnnnamli@gmail.com
Orcid: 0000-0001-9778-421

²(Doç.Dr)Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji
Anablim Dalı email:muratbayka@hotmail.com
Orcid: 0000-0003-2588-9013

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının (DSM) çeşitli versiyonlarına göre son birkaç on yıl içerisinde psikiyatrik hastalıkların tanımı çok sayıda değişime uğramıştır.(1) Akıl hastalıklarının teşhis yöntemlerinde gelişime olan ihtiyacın giderek arttığı günümüzde, bir yandan sağlık hizmetleri üzerinde olumlu etkilere sahip olabilecek bir yandan da psikiyatri hastalarının ruhsal yaşamının iyileştirilmesinde önemli bir basamak olabilecek “psikoradyoloji” olarak tanımlanan yeni bir klinik uygulama; teşhis ve tedavide nörobiyolojik parametreleri kullanmak için aktif çabalama içinde olan psikiyatri ve radyolojideki gelişmelerden yararlanarak yakın bir gelecekte hastaları biyolojik özelliklerine, klinik geçmişlerine ve semptomlarına göre sınıflandırmak için ciddi bir fırsat olarak karşımıza geleceğini öngörüyoruz (2-7).

Psikiyatrik bozuklukların tedavisi için son 50 yılda çok az sayıda yeni ilaç geliştirilebilmiştir. Ancak mevcut ilaçların rafine edilmesine ve hasta dozajı daha hassaslaştırılmış olmasına rağmen, moleküler hedeflerde bir değişiklik bulunmamaktadır (8, 9). Ne yazık ki, spektrumu oldukça geniş psikiyatrik bozukluklara yönelik mevcut tedavilerimizin çoğu, kabaca hastaların yarısında işe yaramaktadır. Tedavide yanıt alınan hastalarda ise ilaçlar genellikle sınırlı etki süresine, istenmeyen sonuçlara ve düşük hasta toleransına sahiptir. Daha da kötüsü, akıl sağlığı birçok kişiye hastalık şiddetli semptomlarla kendini gösterene kadar teşhis edilememektedir (10-13).

Diğer pek çok hastalıkta kullanılan teşhis yöntemlerinin çeşitliliğinin aksine, günümüzde psikiyatri hastalarında biyolojik veri elde etmek için biyopsi veya doku örneklemesi imkânı henüz bulunmamaktadır. Psikiyatride, teşhise ve ihtiyaç duyulan iç görünümün sağlanmasına yardımcı olacak tıbbi görüntülemenin yeni bir enstrüman olarak hayati bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (14-19).

Bununla birlikte, psikiyatride teşhisler tamamen biyolojik değil davranışsal kriterlere de dayanmaktadır (20). Depresyonda, hastalara nasıl hissettikleri ve uyku, yemek yeme ve diğer davranışlarındaki değişiklikler sorularak teşhis konulur. Amerikan Psikiyatri Birliği Teşhis ve İstatistik El Kitabında tanımlanan tüm psikiyatrik hastalıklar için davranışsal kriterlerinde, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olan hastalarda olduğu gibi hastanın ailesinin, diğer üyelerinin gözlemleri, dürtüsel davranma vb. gibi veriler haricinde, tanı kriterleri arasında, beyin

görüntülemesinden elde edilen bulgular bulunmamaktadır. Kısaca, hastada örneğin beyin tümörü gibi, olası biyolojik nedenleri dışlamak için kullanılmasının dışında psikiyatrik tanı sürecinde nörogörüntüleme yöntemi yer almamaktadır(21).

Psikiyatrik bozuklukları olan hastaların, radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve geleneksel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi tanısal görüntüleme incelemelerinde yakalanabilen serebral defisitlerin nadir olduğuna inanılmaktadır, bu bakımdan da psikiyatrik bozuklukların teşhisinde radyolojinin rolü sınırlı olarak kabul edilmiştir (2). Psikiyatrik nörogörüntüleme çalışmalarının büyük çoğunluğu, analiz için denek gruplarından veri toplamaya dayalıdır. Oysa tanı, gruplar için değil bireyler için yapılmalıdır. Yapısal ve fonksiyonel çalışmalar genellikle sağlıklı ve hasta denek gruplarının dağılımı içinde yüksek derecede değişkenlik olduğunu ortaya koymaktadır (21, 22).

Psikiyatrik bozukluklar, geleneksel olarak, altta yatan nörobiyolojik materyaller yerine hasta şikâyeti ve davranışların gözlemi yöntemiyle tanımlanan geniş bir spektrumda yer alan sendromlar olarak sınıflandırılmıştır. Bu, psikiyatrik sendromları tanımlarken özgülükte eksikliğe ve ilaç geliştirme çabalarında başarının sınırlandırılmasına yol açmıştır. Açıktır ki, psikiyatrik bozuklukların tedavisinde nöroradyolojiyi de içeren tanıdan tedavinin planlanmasına ve izlem de dahil tüm süreçleri içeren yeni bir protokole ihtiyaç vardır(2).

Son on yılda, psikiyatrik bozuklukları olan insanların toplumsal dışlayıcılığa maruz kalmasında ciddi bir düzelme olduğu ve psikiyatrik bozuklukları olan insanların tedaviye yönelimlerinde ciddi bir artış olduğu gerçek olsa da akıl hastalığının önemli ekonomik ve toplumsal külfet taşıdığı aşikârdır. Psikiyatrik bozuklukların küresel ekonomik maliyetinin 2030'a kadar 16 trilyon doları bulacağı tahmin edilmektedir. Akıl sağlığı bozukluğu olan kişilerin işsiz, yoksul olma ve çalıştığında da daha az üretken olma olasılığı yüksektir ve genel nüfustan ortalama 20 yıl daha kısa bir ömürleri vardır (10-12).

Psikiyatrik bozuklukların tanı ve tedavisindeki en büyük zorluklardan biri, insan davranışlarının karmaşık olmasıdır ve bu nedenle patogenezi anlaşılmaya çalışılırken hayvan modellerinin kullanılmasından istenen sonuçların alınmasının mümkün olmayışıdır. Psikiyatride tanı ve tedavi sürecinde ilerlemeyi yavaşlatan bu zorluklara rağmen, son yıllarda, esas olarak ileri beyin görüntüleme çalışmaları, postmortem beyin çalışmaları ve genetik araştırmalarla; depresyon, şizofreni gibi yaygın psikiyatrik bozukluklardaki beyin anormalliklerinin, modellerde nesnel ve nicel ölçümlerin değerlendirilmesine dayalı gelişmeler, psikiyatrik bozukluk koşullarına maruz nöral materyallerin biyolojik davranışlarının anlaşılmasını büyük ölçüde arttırmıştır. Bu nedenle nörogörüntüleme, yalnızca mevcut standartlar açısından tanıyı kolaylaştırmanın bir yolu olarak değil, aynı zamanda bozuklukların kendilerinin nasıl tanımlandığını ve anlaşıldığını temelden değiştirmek için nörobiyolojik bilgi çoğaltmanın bir yolu olarak da kabul edilmektedir. Nöroradyolojinin, radyologların psikiyatrik bozuklukların teşhis ve tedavisine aktif katılımı ve bu yöntemin psikiyatrik klinik uygulamasında yeterli derecede akredite olma yönünde hızlı gelişmelerin olacağı bir alan olduğu çok açıktır(2).

Nöroradyoloji ile psikiyatrik bozukluk potansiyeli taşıyan kişiler, açık klinik semptomlardan daha önce belirlenebilirse, proaktif olunabilir ve hastalığın

ortaya çıkışı geciktirilebilir hatta erken tedavi yöntemleri ile önlenebilir(17-19). Örneğin, bir radyolojik yöntem olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile hipokampal bölgedeki erken doku kayıpları belirlenebilirse Alzheimer hastalarında erken tanı konulup, tedavi başlanabilir. Benzer şekilde hipokampus dahil olmak üzere beyinin çeşitli bölgelerine MRG incelemesi yapıldığında hacim kayıpları gözlenmişse hastalarda depresyon veya şizofreni erken tanısı konulması sağlanabilir. Çoğu durumda zaten, altta yatan organik veya patolojik nedeni ekarte etmek için görüntülemenin bir yöntem olarak yapılması gereklidir (19, 23-27).

Pek çok psikiyatrik bozukluk için, sadece hipokampus gibi tek bir odağın değil, beyin tüm bölgelerinde değişikliklerin olması beklenmektedir. Akıl sağlığı bozukluğundan mustarip hastaların tanısız çalışmalarında tıbbi görüntülemenin ve özellikle MRG'nin kullanılabileceği konusunda umut verici gelişmeler vardır (10, 11, 27-29). Şizofreni geliştirme riski taşıyan hastaların beyinlerinde neyin farklı olduğunu belirlemek ve bu çok çeşitli nörogörüntüleme verilerini incelemek için yapay zekâyı kullanabilirsek ve bu bilgiyi genetik, yaşam tarzı ve aile öyküsü ile birleştirebilirsek, o zaman bu hastalığı geliştirecek potansiyel kişiler yüksek derecede doğrulukla tahmin edilmeye başlanabilir (23, 28, 30, 31).

Aslında, psikiyatrideki nörogörüntüleme araştırmaları, akıl hastalıklarının endojen beyin bozuklukları ile ilişkili olduğu görüşünü destekler yönde nesnel ve anlaşılır kanıtlar sağlamıştır. BT ile yapılan ilk şizofreni görüntüleme çalışmasında (32), bozukluğun nöropatolojisinin önemli bir doğrulaması olan bilateral olarak genişlemiş ventriküller izlenmiş ve ardından farklı psikiyatrik bozukluklarla ilişkili beyin anormalliklerinin profillerini aydınlatılabilmek için pek çok beyin görüntüleme uygulaması kullanılmıştır(2). Psikiyatrik hasta popülasyonlarında görüntülemenin, özellikle spesifik nörolojik semptomların varlığında endike olduğunu öne süren yazarlar tarafından yapılan, değişik klinik endikasyonlarla beyin taraması yapılmış psikiyatri hastalarındaki bir kohort çalışmasında, daha önce yapılan farklı tarama çalışmalarında gösterilenlerden çok daha fazla patoloji insidansı (%31,8) saptanmıştır(33, 34). Psikiyatrik bozuklukların nörobiyolojik mekanizmalarının daha açık olarak anlaşılmasıyla, insan beynini görüntüleyen MRG, moleküler görüntüleme ile diğer tanısız görüntüleme tekniklerinin kapasitelerinin hızla artması ve gelişmesiyle; beyin anatomisi ve işlevi açısından, hastalar ile normal kontroller arasında birçok farklılığın artık gösterilebilir hâle gelmiş olması ve bu sayede, görüntüleme tekniklerinin araştırmalarda çokça kullanılması da son yıllarda önemli ölçüde artmıştır (2).

Örneğin, inme hastalarının nörogörüntülenmesinde enfarktüs riski taşıyan beyin dokusunu tanımlamak için difüzyon MRG artık nasıl yaygın olarak kullanılıyorsa, aynı teknoloji, beyin beyaz cevherinin yapısal bütünlüğünü ve bağlantılarını değerlendirmede de kullanılabilmektedir. Bu teknik ayrıca psikiyatride, özellikle DEHB, şizofreni ve otizm gibi nörogelişimsel bozuklukların tanısında da aynı derecede önemli yere sahip olabilir. Meta-analizler, bu bozukluklarda beyaz cevher anormalliklerinin bazı lokal ölçümlerini bildirmiştir ancak bunların uzun vadede, tanısız mı yoksa prognostik bir faktör mü olacağı hususu hâlâ net değildir ve ileriye dönük uzunca bir zaman çalışmaların tekrarlanması gerekecektir (17, 18, 24, 27, 35).

Beyin ağlarındaki dinamik dalgalanmalar, kan oksijenasyonundaki lokal değişiklikler sayesinde beyin aktivitesinin senkronize bölgelerini saptamak için noninvasif bir yöntem olarak kullanılan dinlenme durumu fonksiyonel MRG (rs-fMRI) ile de araştırılabilir. Depresyonla ilgili son rs-fMRI çalışmalarında, sadece frontostriatal ve limbik beyin ağlarında anormal fonksiyonel bir bağlantı tespit edilmekle kalınmamış, aynı zamanda belirli bir depresif hasta alt grubunda, tedaviden önceki rs-fMRI ağ özelliklerine dayalı olarak transkraniyal manyetik stimülasyon tedavisine yanıt da öngörmüştür (16, 27, 36-39).

Potansiyel yeni tedavileri değerlendirirken, en umut verici MRG yöntemlerinden biri de arteriyel spin etiketlemedir (3D ASL). 3D ASL, beynin her bölümündeki perfüzyonun invazif olmayan bir şekilde ölçülmesine izin vermektedir. Varsayımsal yeni bir ilacın merkezi bir etkiye sahip olup olmadığını bilinsi isteniyorsa, tedavinin beyin fizyolojisini değiştirip değiştirmediği ölçülebilir. Bu bilgi aynı zamanda uygulama yolunu, optimal dozlamayı bildirebilir ve hatta perfüzyon değişikliği modeline dayalı olarak spesifik endikasyonların önceliklendirilmesine yardımcı olabilir (17, 40-42).

Aslında beyin aktivasyonunda kaydedilen anormallikler arasında farklı tanıları açısından önemli ölçüde benzerlik vardır. Anksiyete bozukluklarının nörogörüntüleme çalışmalarının bir meta-analizi, nörogörüntülemenin belirli anksiyete bozukluklarında özgül sinirsel aktivite kalıplarını henüz ortaya çıkaramadığını düşündürmekte olup travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), sosyal fobi ve spesifik fobi gibi durumlarda ortak aktivasyon alanlarını (amigdala, insula) göstermiştir (43). Nörogörüntüleme çalışmalarında da amigdala aktivasyonundaki anormallikler tutarlı bir şekilde bildirilmiştir.

Depresyon (44), bipolar bozukluk (45), şizofreni (duygudurumdan ziyade esas olarak düşünce kaynaklı bir bozukluktur) (46) ve psikopati (DSM'nin antisosyal kişilik bozukluğu tanısıyla aynı özellikleri paylaşır) (47) nörogörüntüleme çalışmalarında da çeşitli aktivasyon anormallikleri tutarlı bir şekilde bildirilmiştir (48).

Nörogörüntülemenin, tedavinin yönetimi üzerinde etkisi de oldukça anlaşılır bir düzeyde olabilir. Klinisyen, genellikle daha agresif bir müdahaleye başlamak yerine daha az yan etki riski taşıyan bir ilacı reçete etmeyi isteyecektir. Bununla birlikte, koşulların kronik olduğu ve ölçülebilir bir klinik yanıtı ulaşma süresinin aylarca sürebileceği psikiyatride, bu süreç, hasta doğru rejime girmeden önce yıllarca farklı ilaç ve doz yenilemelerini gerektirebilir (49-51). Son zamanlarda, 18F-DOPA PET taramalarının, beyinde dopamin bozukluğu olmayan psikoz hastalarının daha erken farklı bir antipsikotik ilaç sınıfına dahil edilmesi için bu protokolda bir yapısal sınıflandırmaya yardım edip edemeyeceği araştırılmaktadır (52).

Uygulanması çok pahalı ve yoğun emek gerektiren psikoterapide, nörogörüntüleme hasta seçiminde yardımcı olabilecek bir yöntemdir. Bu yöntem sayesinde belirlenebilen beyin yapısal bütünlüğü ve işlevsel esnekliği ne kadar iyi olursa, bu tür tedavilere yanıt vermek için zihinsel kapasitenin de o kadar yüksek olacağı öngörülebilir (52-54).

Sadece yeni MRG yöntemleri veya PET traser'ları da değil aynı zamanda, heyecan verici gelişmeler olarak tıbbi teknoloji üreticilerinin; daha hızlı, daha sessiz ve daha niceliksel MRG tarayıcıları geliştirmesi, psikiyatride hasta merkezli bir

tanı için görüntülemenin daha geniş bir şekilde kullanılmasını sağlayacaktır. MRG taramasında duyulan sesi yok denecek kadar düşük bir seviyeye getirebilen tekniklerle, gürültüye aşırı duyarlı olan katılımcıların bulunduğu migren, kulak çınlaması ve otizm çalışmalarında özellikle faydalı olacak ve uyku sırasında da taramalar yapılabilecek, böylece en endişeli hastalarda bile rahatlıkla daha konforlu görüntülenebilecektir (55, 56).

Psikiyatrik bozukluk bazında yapılan popülasyon çalışmalarında, nörogörüntüleme için sınırları belirli indikatörlere ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Bu çalışmalar bir nevi nörogörüntülemenin katalog çalışmaları olacaktır. Nörogörüntülemenin özellikle artan yaş veya semptomlarda ya da prezentasyonda bir değişiklik olduğunda, test öncesinde düşünülmesi önemlidir. Psikiyatrik hastalığı olanlarda nörogörüntülemenin endike olup olmadığını değerlendirirken kullanılacak bir dizi 'kırmızı bayrak' önerilmiştir.(34) Bunlar, nörolojik belirti veya semptomlar, önceden var olan nörolojik durum veya beyin patolojisi, prezentasyonda önemli değişiklik, ailede nörolojik bozukluk geçmişi, kafa travması öyküsü, nöbet, akut başlangıçlı veya deliryum benzeri tablo ve elektrokonvülsif tedavi öncesidir.

Alanında yepyeni bir ufuk açan psikoradyolojinin çok yakın bir gelecekte, nörobiyolojik parametreleri kullanıp, hastaları biyolojik özelliklerine, klinik geçmişlerine ve semptomlarına göre sınıflandırarak Psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavi sürecini etkileyecek önemli bir fırsat olacağını öngörmekteyiz.

Kaynakça

1. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2013.
2. Lui S, Zhou XJ, Sweeney JA, Gong Q. Psychoradiology: The Frontier of Neuroimaging in Psychiatry. Radiology 2016; 281:357-372.
3. Huang X, Gong Q, Sweeney JA, Biswal BB. Progress in psychoradiology, the clinical application of psychiatric neuroimaging. Br J Radiol 2019; 92:20181000.
4. Gong Q. Clinical Aims of Psychoradiology. Neuroimaging Clin N Am 2020; 30:xvii-xviii.
5. Li F, Wu D, Lui S, Gong Q, Sweeney JA. Clinical Strategies and Technical Challenges in Psychoradiology. Neuroimaging Clin N Am 2020; 30:1-13.
6. Liu H, Liu WJ, Wang D, Dahmani L. Individual-Specific Analysis for Psychoradiology. Neuroimaging Clin N Am 2020; 30:45-51.
7. Mukherji SK. Psychoradiology. Neuroimaging Clin N Am 2020; 30:xv.
8. van der Doef TF, Zaragoza Domingo S, Jacobs GE, et al. New approaches in psychiatric drug development. Eur Neuropsychopharmacol 2018; 28:983-993.
9. Orsolini L, De Berardis D, Volpe U. Up-to-date expert opinion on the safety of recently developed antipsychotics. Expert Opin Drug Saf 2020; 19:981-998.
10. Patel V, Saxena S, Lund C, et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. Lancet 2018; 392:1553-1598.

11. OECD, Union E. Adult mental health2020.
12. OECD, Union E. Health at a Glance: Europe 20202020.
13. Starks SM, Hankerson SH, Collins PY. Shifting the Policy Paradigm to Achieve Equity. *Psychiatr Clin North Am* 2020; 43:439-450.
14. Kovalev VA, Petrou M, Suckling J. Detection of structural differences between the brains of schizophrenic patients and controls. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2003; 124:177-189.
15. Aybek S, Nicholson TR, Draganski B, et al. Grey matter changes in motor conversion disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:236-238.
16. Aybek S, Nicholson TR, O'Daly O, et al. Emotion-motion interactions in conversion disorder: an fMRI study. *PLoS One* 2015; 10:e0123273.
17. Schaeffer MJ, Chan L, Barber PA. The neuroimaging of neurodegenerative and vascular disease in the secondary prevention of cognitive decline. *Neural Regen Res* 2021; 16:1490-1499.
18. Mohamed AZ, Cumming P, Nasrallah FA. White-matter alterations are associated with cognitive dysfunction decades following moderate-to-severe traumatic brain injury and/or post- traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2021.
19. Sintini I, Whitwell JL. Update on neuroimaging in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 2021.
20. Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO, American Psychiatric Publishing. *Essentials of psychiatry*. 3rd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Pub., 2011.
21. Farah MJ, Gillihan SJ. Diagnostic brain imaging in psychiatry: current uses and future prospects. *Virtual Mentor* 2012; 14:464-471.
22. Gillihan SJ, Parens E. Should we expect "neural signatures" for DSM diagnoses? *J Clin Psychiatry* 2011; 72:1383-1389.
23. Ganeshan B, Miles KA, Young RC, et al. Three-dimensional textural analysis of brain images reveals distributed grey-matter abnormalities in schizophrenia. *Eur Radiol* 2010; 20:941-948.
24. Zhang FF, Peng W, Sweeney JA, Jia ZY, Gong QY. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neurosci Ther* 2018; 24:994-1003.
25. Latha M, Kavitha G. Segmentation and texture analysis of structural biomarkers using neighborhood-clustering-based level set in MRI of the schizophrenic brain. *MAGMA* 2018; 31:483-499.
26. Barch DM, Tillman R, Kelly D, et al. Hippocampal volume and depression among young children. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2019; 288:21-28.
27. Han KM, De Berardis D, Fornaro M, Kim YK. Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 91:20-27.
28. Tikka SK, Singh BK, Nizamie SH, et al. Artificial intelligence-based classification of schizophrenia: A high density electroencephalographic and support vector machine study. *Indian J Psychiatry* 2020; 62:273-282.

29. D'Alfonso S. AI in mental health. *Curr Opin Psychol* 2020; 36:112-117.
30. Kalmady SV, Greiner R, Agrawal R, et al. Towards artificial intelligence in mental health by improving schizophrenia prediction with multiple brain parcellation ensemble-learning. *NPJ Schizophr* 2019; 5:2.
31. Sadeghi D, Shoeibi A, Ghassemi N, et al. An Overview on Artificial Intelligence Techniques for Diagnosis of Schizophrenia Based on Magnetic Resonance Imaging Modalities: Methods, Challenges, and Future Works. *ArXiv* 2021; abs/2103.03081.
32. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreef L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976; 2:924-926.
33. Beyer MK, Dalaker TO, Greve OJ, Pignatiello SE, Agartz I. A population study of Norwegian psychiatric patients referred for clinical brain scanning. *BJPsych Open* 2018; 4:149-156.
34. Rego T, Velakoulis D. Brain imaging in psychiatric disorders: target or screen? *BJPsych Open* 2019; 5:e4.
35. Zhuang FJ, Chen Y, He WB, Cai ZY. Prevalence of white matter hyperintensities increases with age. *Neural Regen Res* 2018; 13:2141-2146.
36. Preti MG, Bolton TA, Van De Ville D. The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *Neuroimage* 2017; 160:41-54.
37. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 2017; 23:28-38.
38. Zhang C, Baum SA, Adduru VR, Biswal BB, Michael AM. Test-retest reliability of dynamic functional connectivity in resting state fMRI. *Neuroimage* 2018; 183:907-918.
39. Taylor SF, Lee TG, Jonides J, Tso IF, Hernandez-Garcia L. Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation of Fronto-Parietal Networks: Modulation by Mental State. *J Psychiatr Brain Sci* 2020; 5.
40. Theberge J. Perfusion magnetic resonance imaging in psychiatry. *Top Magn Reson Imaging* 2008; 19:111-130.
41. Ramasubbu R, Brown EC, Marzil LD, Talai AS, Forkert ND. Automatic classification of major depression disorder using arterial spin labeling MRI perfusion measurements. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73:486-493.
42. Ota M, Kanie A, Kobayashi Y, et al. Pseudo-continuous arterial spin labeling MRI study of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2020; 303:111124.
43. Madonna D, Delvecchio G, Soares JC, Brambilla P. Structural and functional neuroimaging studies in generalized anxiety disorder: a systematic review. *Braz J Psychiatry* 2019; 41:336-362.
44. Han KM, Ham BJ, Kim YK. Development of Neuroimaging-Based Biomarkers in Major Depression. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1305:85-99.
45. Xi C, Lai J, Du Y, et al. Abnormal functional connectivity within the reward network: a potential neuroimaging endophenotype of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2021; 280:49-56.

46. Kraguljac NV, McDonald WM, Widge AS, et al. Neuroimaging Biomarkers in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2021;appiajp202020030340.
47. Pujol J, Harrison BJ, Contreras-Rodriguez O, Cardoner N. The contribution of brain imaging to the understanding of psychopathy. *Psychol Med* 2019; 49:20-31.
48. Smith R, Alkozei A, Killgore WDS. Contributions of self-report and performance-based individual differences measures of social cognitive ability to large-scale neural network functioning. *Brain Imaging Behav* 2017; 11:685-697.
49. Aydin O, Unal Aydin P, Arslan A. Development of Neuroimaging-Based Biomarkers in Psychiatry. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1192:159-195.

BÖLÜM VII

MEDIAN SINİR NÖROPATİLERİ

Median Nerve Neuropathies

Cuma UZ

(Uzm. Dr.)Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, e-mail: cumauz@gmail.com

Orcid: 0000-0001-5277-0101

1. Median Sinir Anatomisi

Nervus medianus fossa axillaris'de, fasciculus lateralis'den ayrılan radix lateralis (C5, C6, C7) ile fasciculus medialis'den ayrılan radix medialis (C8, T1)'in birleşmesiyle oluşur. Kolda biceps kasının medialinde a. brachialis ve n. ulnaris ile birlikte aşağı doğru ilerler.

Kolda ilerleyişi sırasında duysal ya da motor herhangi bir dal vermez (1). Dirsek eklemine ön tarafında m. brachialis'in yüzeyinde aponeurosis m. bicipitis brachii'nin derininde ve m. biceps brachii'nin kirişinin medialinde bulunur. Önkolun üst kısmında m. pronator teres'in iki başı arasından geçerek a. ulnaris'i ön tarafından çaprazlar ve arterin laterale geçer. Önkolun orta hattında derin ve yüzeyel fleksör kaslar arasında el bileğine doğru uzanır. Önkolun alt tarafında yüzeyel olarak bulunan n. medianus, m. palmaris longus ile m. flexor carpi radialis'in tendonları arasında deri ve fasiya ile örtülü olarak bulunur (2). Median sinirin üst ekstremitedeki seyri Şekil 1'de gösterilmiştir.

1.1. Nervus Medianus'un Önkol Bölgesinde Verdiği Dallar

a. Rami (Rr) musculares: N. medianus önkolun ön yüzünde, m. flexor carpi ulnaris dışındaki tüm yüzeyel kasları (m. palmaris longus, m. flexor carpi radialis, m. pronator teres, m. flexor digitorum superficialis) innerve eden somatomotor dallar verir.

b. N. interosseus antebrachii anterior: Membrana interossea'nın ön yüzünde ve m. flexor pollicis longus ile m. flexor digitorum profundus arasında el bileğine kadar uzanır. Burada verdiği distal dallar m. pronator quadratus ile el bileği eklemine dağılır. Önkolun ön yüzündeki derin kaslardan m. flexor digitorum profundus'un ulnar yarısı hariç, bu kasın radial yarısı, m. flexor pollicis longus ve m. pronator quadratus'un innerve eder.

c. Ramus palmaris nervi mediani: Önkolun alt kısmında, n. medianus'un radial tarafından ayrılan en son dalıdır. Fascia antebrachii'yi delerek yüzeyselleşen bu dal retinaculum flexorum'un yüzeyelinden geçerek kenar bölge derisine medial ve lateral dallar vererek dağılır 3).

Median sinir veya median sinirin anterior interosseöz dalının ulnar sinire proksimal önkolda motor dal vermesine “Martin-Cruber Bileşkeleri” denir. “Riche-Cannieu Bileşkisi” ise palmar bölgede median ve ulnar sinirarasında gelişen motor sinir çaprazlaşmalarıdır (2).

1.2. Nervus Medianus'un El Bölgesinde Verdiği Dallar

d. Rr. musculares (ramus recurrens): N. medianus'un radial tarafından kısa bir dal olarak ayrılıp m.abductor pollicis brevis, m.opponens pollicis ve m.flexor pollicis brevis'in yüzeysel başını inerve eder.

e. Nn. digitales palmares communes: Canalis carpi'den geçer geçmez verdiği ve çoğunlukla duyu liflerinden oluşan dallardır. Bu dallardan birincisi (radial tarafta) üç dala ayrılır. İlk ikisi baş parmağın her iki tarafında dağılırken, üçüncüsü ise işaret parmağının radial tarafında dağılır, ayrıca I. lumbrikal kasa somatomotor dal verir. N. digitalis palmaris communis'in ikincisi II. lumbrikal kasa somatomotor dal verdikten sonra işaret ve orta parmakların kökleri arasında nn. digitales palmares proprii'ye ayrılarak, bu parmakların birbirine bakan yüzlerinde uzanır. N. digitalis palmaris communis'in üçüncüsü nadiren III. lumbrikal kasa bir somatomotor dal gönderir. Orta ve yüzük parmağın kökünde nn. digitales palmares proprii'ye ayrılarak, bu parmakların birbirine bakan yüzlerinde seyreder.

f. Nn. digitales palmares proprii: Parmaklarda dağılan terminal dallarıdır. İlk üç buçuk parmağın palmar taraftaki derisine ve bu parmakların dorsal yüzünde tırnak yataklarına da dallar verir (4).

2. Aksilla ve Kol Düzeyi Median Sinir Nöropatileri

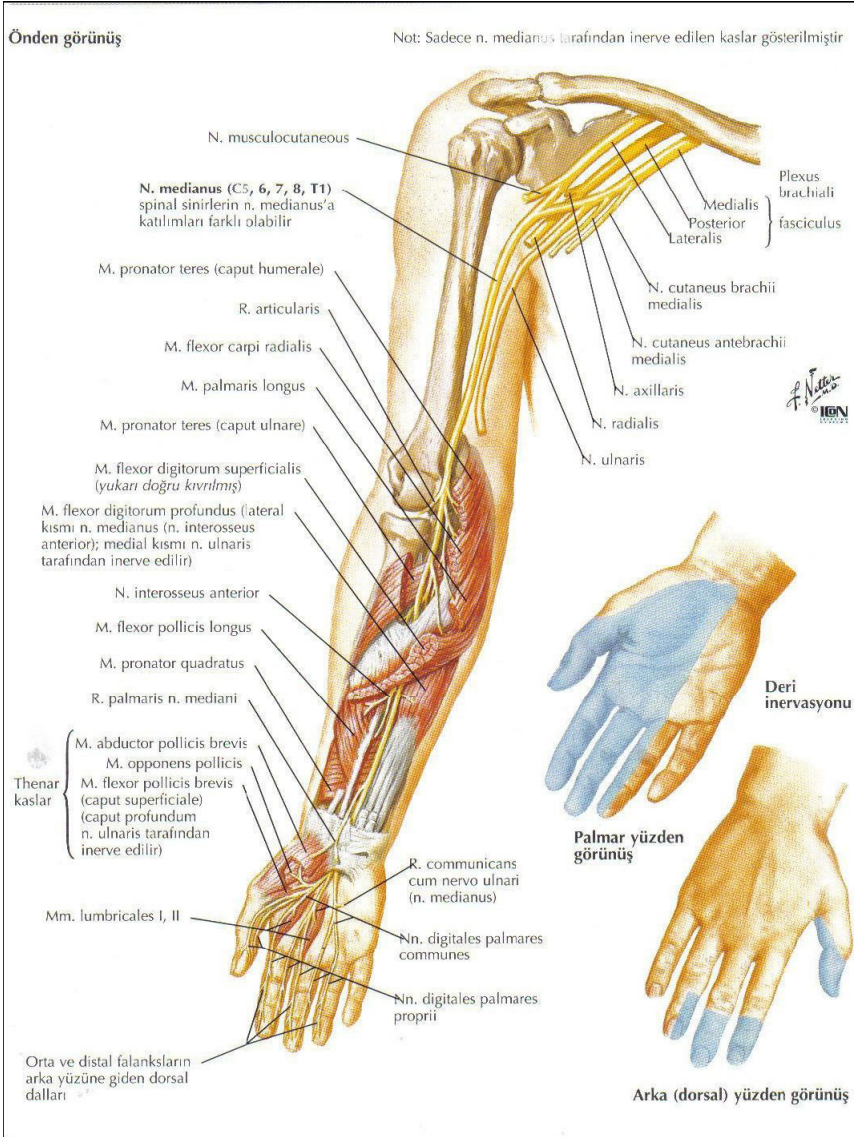
Median sinirin aksilla civarındaki lezyonları genellikle izole nöropati şeklinde görülmez. Ulnar ve radial sinir tutulumuyla birlikte görülür. Bu bölgenin travmatik lezyonlarında bazen pleksus brakialis veya pleksusun daha küçük dallarının tutuluşu da birlikte görülebilir. Koltukaltı değneklerinin basısı, alkol alma sonrası aksillanın sert bir yere dayanması, humerus kırıkları, omuz çıkığı, aksilla ve civarındaki bıçak ve ateşli silah yaralanmaları gibi nedenlerle median sinir bu bölgede hasarlanabilir.

Klinik tablo izole median sinir hasarını göstermez. Önkolda pronasyon zaafi olması, ilk iki parmakta oppozisyon, fleksiyon güçlüğü olması ve median sinir duyu alanlarında hipoestezi bazende tenar bölgede kas atrofisi görülebilir (6).

3. Ön Koldaki Median Sinir Nöropatileri

3.1. Suprakondiler Spur Sendromu ve Struthers Ligaman Nöropatisi

Nadirde olsa bazı bireylerde humerus epicondylus medialis'in 5-6 cm proksimalinde yer alan proc. supracondylaris . denilen kemik çıkıntısı vardır. bu çıkıntının kendisi yahut fraktürü ile median sinir bası altında kalabilir. Humerusun suprakondiler ucu ile medial epikondil arasındaki bant olan struthers ligamanıda aynı tabloya yol açabilir (7).



Şekil 1. Median sinirin üst ekstremitteki seyri (5)

3.2. Anterior İnterossöz Sinir Sendromu

Sadece motor lifler içeren anterior interossöz sinir lateral epikondilyyaklaşık 6cm aşağısından median sinirden ayrılarak m.pronator kuadratus, m.fleksör pollisis longus, m.fleksör dijitorum profundusun 2. ve 3. parmağa giden kısmını inerve eder. Median sinirden ayrıldığı proksimal ön kol bölgesinde travma, kırık, vasküler patolojiler,

fibröz bant ve aksesuar kas gibi yapıların basısından kaynaklanabilir. Sinir saf motor lifler içerdiğinden sadece motor güçsüzlük görülür. tipik olarak 'pinch' çimdikleme hareketinde güçsüzlük görülür. pronator kuadratus ise dirseğin tam fleksiyonu ile test edilir. Tanısında emg faydalıdır. Tedavisinde konservatif yaklaşımlar öncelikle düşünülmelidir. 12 aydan uzun süre motor iyileşme gözlenmezse cerrahi tedavi düşünülür (8).

3.3. *Pronator Teres Sendromu*

Median sinirin pronator teres kasının iki başı arasında sıkışmasına, pronator sendromu denir. Dirençli el bileği fleksiyon ve önkol pronasyonu ile, semptomlar artar. Ağrı önkolun mediyale lokalizedir. Median sinirin dermatom sahası olan elin ilk üç parmağında, parestezi ve duyu problemleri görülür. Ayrıca, median sinir tarafından innerve edilen elin intrinsek ve ekstrinsek kaslarında da zayıflık oluşabilir (9). KTS ile sıklıkla karışır. Ayırımında pronator teres kasında palpasyonla hassasiyet görülür ayrıca noktürnal parestezi KTS'ye oranla daha azdır. Dirence karşı önkol flekesiyonu ve pronasyonu ile yapılan provakatif test ile ağrı artar. Sinir iletimi ve emg çalışmaları normaldir. Tedavide önkolun istirahatini sağlayan dirseği 90° fleksiyonda ve önkolu nötralde tutan uzun kol splint uygulamasıdır. Hastadan, 3-4 hafta süreyle ve gün içerisinde, hijyenik nedenler dışında bu splinti hiç çıkarmadan kullanması istenir. Ağrı için fizik tedavi modaliteleri kullanılabilir. 8-12 hafta konservatif tedaviye yanıt alınamayan hastalarda cerrahi tedavi düşünülür.

3.5. *Karpal Tünel Sendromu*

Karpal tünel sendromu (KTS) median sinirin karpal tünel içinde basıya uğramasıyla ortaya çıkan semptomlar bütününe verilen isimdir (10). KTS prevalansı kadınlarda %3-3.4, erkeklerde ise %0.6-2.7 olarak belirlenmiştir (11). Meslek hastalıkları içinde en sık rapor edilenlerden olup sıklıkla her iki eli tutar.

KTS etyolojisinde en sık neden idiyo patiktir. Endokrin hastalıklar, bağ doku hasatalıkları, tümörler, infeksiyöz ve inflamuar hastalıklar etyolojide yer almaktadır. Sıklıkla bilateraldir (12). Fleksör tendonlardaki sinoviyal membranın vasküler skleroz, ödem, kollojen fragmentasyon ve konnektif dokulardaki dejenerasyona bağlı hipertrofiyle körele olduğu belirtilmektedir. Cinsiyet, yaş, antropometrik faktörler (karpal tünel alanı), tekrarlayıcı el hareketleri, soğuk, sigara ve obezite predispozan faktörlerdir (13).

Hastalarda en sık görülen semptomlar ağrı ve uyuşmalardır. KTS özellikle erken evrelerinde elde tam olarak lokalize edilemeyen uyuşma ve subjektif şişlik daha sık görülür. Özellikle subjektif şişlik ve katılık hissi sabahları belirgindir (14). Ağrı özellikle median inervasyonlu el parmaklarına (baş parmak, işaret ve orta parmak) yayılır. Ağrı özellikle gece uykudan uyandıran karakterde olup el silme hareketiyle azalma gösterir.

Karpal tünel sendromu klinik bir tanı olup elektrofizyolojik yöntemler ve ultrasonografi ile tanı desteklenmelidir.

Tanıda ilk basamak anamnez ve detaylı bir fizik muayenedir. Hastaya ağrının tipi, şiddeti, ortaya çıkış zamanı, yayılım gösterip göstermediği, his kaybı olup olmadığı, el

hareketleriyle artıp artmadığı, istirahatle azalıp azalmadığı, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar v.s sorgulanmalıdır. KTS tanısında fizik muayenede median sinir duyu ve motor muayenesi, provakatif testler, ayırıcı tanı açısından nörolojik muayene yapılmalıdır. Ayrıca elektrofizyolojik yöntemler, ultrasonografi ve MRI'dan faydalanılır.KTS semptomları gösteren hastalarda ayırıcı tanılar akılda olmalıdır.Ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekenler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: KTS Ayırıcı Tanısı.

<ul style="list-style-type: none"> • Servikal radikülopati • Brakiyal plexus lezyonları • Raynaud sendromu, refleks sempatik distrofi sendromu • Pronotor teres sendromu, Suprakondiler Spur Sendromu, Anterior • İnterosseöz Sinir Sendromu,ulnar sinir tuzaklanmaları • Torasik çıkış sendromları • Santral sinir sistemi patolojileri, Epilepsi, Migren, Transient iskemik atak (lateral talamus ve internal kapsülde laküner enfarktılar) • Kas iskelet sistemi patolojileri (birinci karpometakarpal eklem osteoartriti, tetik parmak, de quervain tenosinoviti) • Polinöropati yapacak otoimmun,sistemik hastalıklar

3.5.1. *Provakatif Testler*

Phalen (el bileğinin fleksiyonu) ve ters-Phalen (el bileğinin ekstansiyonu) testleri el bileğinin fleksiyonu ve ekstansiyonu ile hamatum düzeyinde karpal tünelin kesit yüzeyinin küçülerek kanal içi basıncında ortaya çıkan artıştır. Bu artışa bağlı olarak median sinire baskı artar ve median sinir duyu alanında paresteziler oluşur. Bu testler, hastanın yakınması olsun olmasın, her iki ele de uygulanmalıdır.

Tinel bulgusu median sinirin karpal tünelden geçtiği noktaya volar yüzden hafif perküsyon yapılmasıyla median sinir duyu alanında elektiriklenme hissi olmasıdır. Şiddetli perküsyon sağlıklı kişilerdede benzer bulgular vereceğinden perküsyon hafif yapılmalıdır.

3.5.2. *Duyu Muayenesi*

Median sinir duyu liflerinin etkilenmesiyle median sinir duyu dağılım alanlarında duyu bulgular saptanabilir. Median sinir karpal tünele girmeden palmar kutanöz dalımı verdiğiinden tenar bölge duyu genellikle normal saptanır (7). Elin 2. Ve 3.parmaklarında duyu kaybı daha belirgindir. Median sinirin duyu muayenesinde Semmes-Weinstein monofilaman testi, vibrasyon testi, iki nokta ayırımı testi kullanılır (15).

3.5.3. Median Sinir Motor Muayenesi

Öncelikle median sinirle inerve olan tenar kasların (abduktor pollicis brevis, opponens pollicis, fleksör pollicis brevis) kas kuvvetlerine bakılmalı ve tenar atrofi olup olmadığına dikkat edilmelidir.

Jamar el dinamometre kullanarak el kavrama gücüneve pinchmeter cihazı kullanılarak üçlü tutma gücüne bakılmalıdır. Tenar atrofi daha çok ileri evre ağır KTS'li hastalarda beklenen bir bulgudur.

3.5.4. Elektrofizyoloji

KTS'de elektrofizyolojik çalışmalar ilk olarak Simpson tarafından 1956 yılında yapılmış olup o günden beri KTS tanısında en önemli tanı yöntemidir (10).

KTS tanısında kullanılan elektrofizyolojik çalışmalar sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG den oluşur.

Klinik olarak KTS düşünülen hastada tanıyı netleştirmek, diğer nöropati yapan hastalıklardan ve radikülopatiden ayırımını yapmak ayrıca median sinir tutulumun şiddetini ve prognozu belirlemek amacıyla ENMG yapılması önemlidir.

KTS tanısında median sinir yüzeysel elektrik ile uyarılarak sinirde bir aksiyon potansiyeli meydana getirilir ve bir kayıt elektrodu sayesinde depolarizasyon dalgası tespit edilir. Ayrıca elde edilen sinyalin latansı,iletim hızı ve amplitüd değerleri kaydedilir. Hastanın cinsiyeti, yaşı, eşlik eden hastalıkları, obezite, ortam ve vücut ısısı gibi faktörler elde edilen sinir iletim hızı amplitüdü ve latansı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.

Amerikan Elektrodiagnostik Tıp Derneği, Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Akademisininin 2002 yılında yayınladığı kılavuza göre KTS tanısında önerilen elektrofizyolojik çalışmalar şunlardır; (16).

1) El bileği düzeyinde 13-14 cm'lik bir mesafede median sinir suyuşal iletim çalışması yapılması ve sonuç anormal çıkarsa aynı ekstremitedeki diğer sinirlerin duyuşal iletim hızının bakılması ve sonuçların karşılaştırılması (standart öneri).

2) Başlangıçta bakılan median duyu sinir iletim hızı normal ise: 7-8 cm mesafeden bakılan median ve ulnar duyu veya mikst sinir iletim hızlarının karşılaştırılması (standart öneri), veya el bileği seviyesinde median duyu sinir iletim hızının aynı ekstremitedeki radial veya ulnar duyu iletim hızı ile karşılaştırılması (standart öneri), veya karpal tüneldeki median duyuşal veya miks sinir iletimlerinin aynı ekstremitedeki proksimal (ön kol) veya distal (parmak) median sinir segmentlerindeki duyuşal veya miks sinir iletimleriyle karşılaştırılması.

3) Tenar kaslardan kayıt yapılarak median sinirin motor iletiminin ölçümü ve semptomatik ekstremitedeki başka bir sinirin distal latansının ölçümü ile birlikte motor iletim ölçümü (kılavuz).

4) Median sinir distal latansının ulnar sinir distal latansı ile karşılaştırılması, median sinir motor terminal latans indeksi, el bileği ile avuç içi arasında median motor sinir iletimi, iletim bloğunu tespit etmek için median motor bileşik kas aksiyon potansiyelinin (BKAP) el bileği avuç içi amplitüd oranının ölçülmesi, iletim bloğunu tespit etmek için median

duyusal sinir aksiyon potansiyelinin el bileği-avuç içi amplitüd oranı, KT düzeyinde kısa segment (1 cm) median duyusal sinir iletimi (isteğe bağlı).

5) Etkilenen taraftaki median sinirle inerve bir tenar kası ve C5-T1 köklerinden inerve kaslarda iğne ENMG çalışması (opsiyonel).

3.4.5. KTS Şiddet Sınıflaması

Karpal tünel sendromunda EMG bulgularına dayanarak şiddet sınıflaması yapılmıştır. Bu sınıflama hastanın semptomatolojisiyle birebir korelasyon göstermemekle birlikte hastanın cerrahiye gidişi ve prognozu açısından bilgi verir.

Hafif KTS: Motor incelemeler normal olup duysal latanslarda uzama saptanır.

Orta KTS: Duysal latans uzamasına ilaveten median motor distal latansta da uzama olması

Ağır KTS: Akson kaybına işaret eden; Duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdünde azalma olması ya da alınamaması; Tenar birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdünün olmaması ya da azalması; İğne EMG'de fibrilasyon varlığı ya da MÜP değişiklikleri gibi denervasyon bulgularının olması gerekir. (10).

3.4.6. Tedavi

KTS tedavisi cerrahi ve cerrahi dışı konservatif tedaviler olarak ayırabiliriz.

Konservatif tedavi olarak da adlandırılan cerrahi dışı tedaviler splintleme, steroid enjeksiyonları, ultrason tedavisi, ergonomik konumlandırma, manuel terapi müdahalesi, lidokain yamaları, kineziyotaping ve akupunkturdu. Konservatif tedaviler içerisinde en çok tercih edilen , kanıt düzeyi en yüksek tedavi yöntemleri splintleme ve steroid enjeksiyonlarıdır. En yaygın atelleme yöntemi bileklerin fleksiyon-ekstansiyon hareketini nötralize ederek karpal tünel basıncını azaltan statik el-bilek splintlemesidir. Altı aylık gece kullanım önerilmektedir. Ancak çalışmalar tam zamanlı atel kullanımının daha iyi etki gösterdiğini ortaya koymuştur.

Diğer splintleme yöntemleri yumuşak el atelleri, volar el bileği tutma ve modifiye ulnar oluk splintleridir. Ancak yapılan çalışmalar nötral el-bilek splintleri kadar etkili olmadıklarını göstermiştir (17).

Steroid enjeksiyonları lokal olarak direk karpal tünel içine yapılır. Sinoviyal ödem ve inflamasyonu azaltarak median sinire olan basıyı azaltır. Median sinir hasarı gelişmemesi için çeşitli enjeksiyon teknikleri geliştirilmiştir. En güvenli ve en sık kullanılan yöntem palmaris longus tendonun medialinden yapılan enjeksiyonlardır. Prokain hidroklorür gibi lokal anesteziklerin steroidle birlikte veya tek başına enjeksiyonlarının kısa vadede semptomları hafiflettiği gösterilmiştir (18).

Fizik tedavi modaliteleri içinde en sık kullanılan ultrason, iyontoforez transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonudur. (TENS). Ultrason tedavisi kısa ve orta vadede derin ısı artışı sağlayarak kanlanmada ve sinir fonksiyonlarında artış sağlayacağı düşünülmektedir (19).

KTS tedavisinde egzersiz önemlidir. El bileği eklem hareket genişliği ve germe egzersizleri, kavrama, pinç ve güçlendirme egzersizleri rehabilitasyon amacıyla

uygulanabilir. Tendon – sinir kaydırma egzersizleri median sinirin hareketliliğini arttırmayı, skar oluşumunu azaltmayı ve dolayısıyla iskemiye azaltmayı amaçlar (20).

Akupunktur ile yapılan çalışmalar KTS ile ilgili subjektif semptomların iyileştiğini göstermiştir. Isıtılmış lidokain yamaları da iki haftalık çalışma sonucunda ağrı üzerinde anlamlı etki gösterdiği ortaya konulmuştur (21).

Semptomları 1 yıldan uzun süredir var olan, konservatif tedaviye rağmen semptomları devam eden, abduktor pollicis brevis gücsüzlüğü olan, tenar atrofisi olan, median sinir inervasyonlu kaslarda elektromiyografik olarak denervasyon bulguları olan hastalarda ve akut KTS vakalarında cerrahi tedavi düşünülmelidir (22).

Kaynakça

1. Katz JN, Simmons BP. Clinical practice. Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1807-1812.
2. Berry M, Bannister LH, Standring SM. Nervous system. Gray's Anatomy. 38th ed. New York: Churchill Livingstone. (1995)
3. Snell RS. Clinical Anatomy for Medical Students. 5th ed. (1995). Newyork: Little, Brown and Company
4. Yıldız YZ, Yücel B. El innervasyonu.(1998).NMS Klinik Anatomi. 3. baskı. İstanbul: Nobel.
5. Netter, F.N. İnsan Anatomisi Atlası. (Cumhur, M., Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 2008.
6. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier,2005.
7. Ertekin, C. Plexus Brachialisten Çıkan Sinirler. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir: Meta Basım Matbaacılık.(2006)
8. Rodner, C. M., Tinsley, B. A., & O'Malley, M. P. Pronator syndrome and anterior interosseous nerve syndrome. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2015;21(5), 268–275.
9. Eversmann W. W. Proximal median nerve compression. *Hand clinics*, 1992;8(2), 307–315.
10. Werner, R. A., & Andary, M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2002;113(9), 1373–1381.
11. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA.* 1999;282(2):153-158.
12. Michelsen H, Posner MA. Medical history of carpal tunnel syndrome. *Hand Clin.* 2002;18(2):257-268.
13. Falkiner, S., & Myers, S. When exactly can carpal tunnel syndrome be considered work-related?. *ANZ journal of surgery*, 2002;72(3), 204–209.
14. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ.* 2007;335(7615):343-346.

15. You, H., Simmons, Z., Freivalds, A., Kothari, M. J., & Naidu, S. H. Relationships between clinical symptom severity scales and nerve conduction measures in carpal tunnel syndrome. *Muscle & nerve*, 1999;22(4), 497–501.
16. Jablecki, C. K., Andary, M. T., Floeter, M. K., Miller, R. G., Quartly, C. A., Vennix, M. J., Wilson, J. R., American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, & American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 2002;58(11), 1589–1592.
17. Gerritsen, A. A., Scholten, R. J., Assendelft, W. J., Kuiper, H., de Vet, H. C., & Bouter, L. M. Splinting or surgery for carpal tunnel syndrome? Design of a randomized controlled trial [ISRCTN18853827]. *BMC neurology*, 2001; 1, 8.
18. Jenkins, P. J., Duckworth, A. D., Watts, A. C., & McEachan, J. E. Corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome: a 5-year survivorship analysis. *Hand (New York, N.Y.)*, 2012; 7(2), 151–156.
19. Huisstede, B. M., Hoogvliet, P., Randsdorp, M. S., Glerum, S., van Middelkoop, M., & Koes, B. W. Carpal tunnel syndrome. Part I: effectiveness of nonsurgical treatments--a systematic review. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2010;91(7), 981–1004.
20. Wilson, J. K., & Sevier, T. L. A review of treatment for carpal tunnel syndrome. *Disability and rehabilitation*, 2003;25(3), 113–119.
21. Schuind, F. A., Clermont, D., Stallenberg, B., Rummelink, M., & Pasteels, J. L. Gouty involvement of flexor tendons. *Chirurgie de la main*, 2003;22(1), 46–50.
22. Nadler, SF., Schuler, S., Nadler, JS., Cumulative Trauma Disorders, Delisa J. A. *Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice*. 3th Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 615–630.

BÖLÜM VIII

KAN TESTİS BARIYERİNİN BİYOLOJİSİ

Biology of The Blood Testis Barrier

Fırat ŞAHİN¹ & Ebru GÖKALP ÖZKORKMAZ²

Engin DEVECİ³

¹(Doktora Öğr.), Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye.

e-mail: sfirat9021@gmail.com

Orcid: 0000-0002-4704-8541

²(Dr. Öğr. Üyesi), Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye.

e-mail: ebrug76@gmail.com

Orcid: 0000-0002-1967-4844

³(Prof. Dr.), Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye.

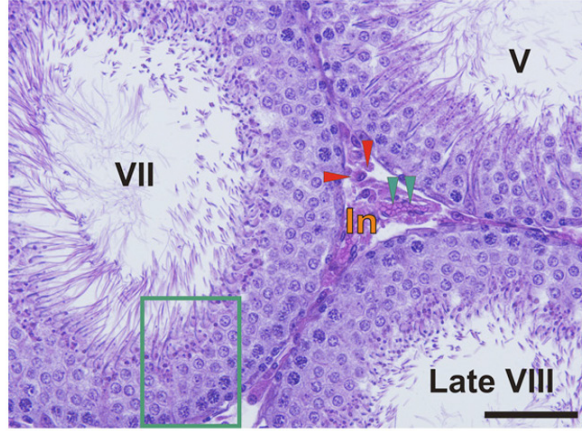
e-mail: engindeveci64@gmail.com

Orcid: 0000-0002-2353-1184

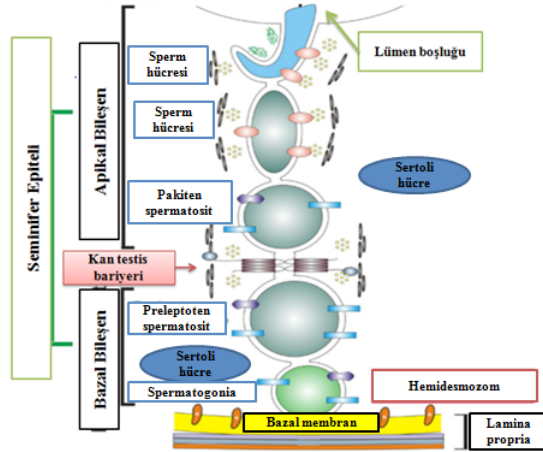
1. Giriş

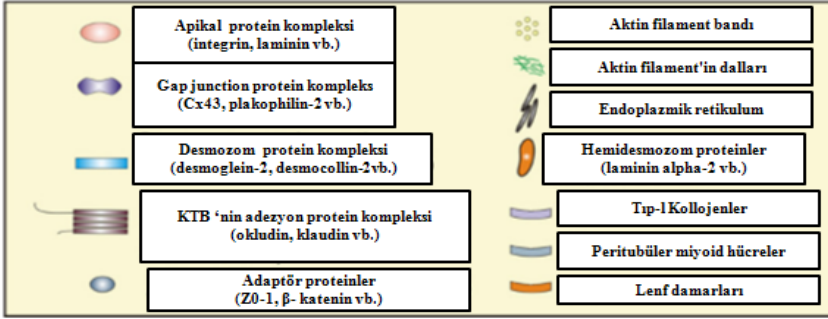
Kan dokusu bariyeri, yirminci yüzyılın başlarında yapılan çalışmalarla ortaya çıkan bir kavramdır. Deneysel çalışmalarda laboratuvar hayvanlarına histolojik boyalar uygulandığında, testis ve beyin dokularının boyanmadığı gözlemlenmiştir (1). Bu gözlemler kan-testis bariyeri (KTB) ve kan-beyin bariyeri (KBB) kavramlarının ortaya bulunmasına yol açmıştır (2). İlk olarak Sertoli hücresi seminifer epitel bariyeri olarak da adlandırılan kan-testis bariyeri 1964 yılında Chiquoine tarafından kadmiyum toksisitesinin testis nekrozu ile ilişkili olarak yapılan bir çalışmada kullanılmıştır. Setchell ve Waites (1975) ve Setchell (2008) tarafından yapılan farklı çalışmalarda testisin değişik bölmelerinde sıvıların toplandığı ve proteinler gibi önemli farklılıklar olduğunu gösteren çeşitli sıvı bölmeleri arasında «sınırlı» iletişimin varlığını tespit edilmiştir (2,3). 1970'lerde Fawcett ve arkadaşları yapmış oldukları elektron mikroskobu çalışmaları, memeli testisinde KTB'nin ince yapısı iyice gözlemlenmiştir (4-7). Kan-beyin bariyeri (KBB) ve beyin-retina bariyeri (BRB), çoğunlukla küçük kılcal damarların endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan (tight junctions)

oluşur ve kısmı olarak perisitler ile perivasküler makrofajlar tarafından desteklenirler (8-10). Kan- testis bariyeri, diğer kan dokusu bariyerlerinden farklı olarak, seminifer epitelin taban zarı ile Sertoli hücreleri arasındaki özel bağlantılar bulunur. Ayrıca seminifer tübüllerinde, kan damarları, lenf damarları ve sinirler bulunmaz (11, 12). Kan damarları, lenf damarları ve sinirler daha çok tübüller arasındaki interstisyumda bulunur (Şekil 1.)(13,14).



Şekil 1. Seminifer epitel döngüsünün V, VII ve geç VIII aşamalarında üç seminifer tübül gösteren yetişkin bir sıçan testisinin enine kesiti. Leydig hücreleri (kırmızı ok uçları) ve tübüller arasında yer alan kan damarları (yeşil ok ucu). Kan-testis bariyeri, Sertoli hücreleri ve germ hücrelerinin bulunduğu alan (yeşil kesit ile gösterilmiştir) (15).





Şekil 2. Şekill.' de Semifer epitel döngüsünün VII aşamasından yeşil kesit ile gösterilmiş alanda ; Kan testis bariyeri, Sertoli hücreler ile germ hücrelerinin ve yapısında yer alan moleküllerin şematik görünümü (15).

2. Kan-testis bariyerinin işlevi ve yapısı

Kan-testis bariyerini, diğer doku bariyerlerinden ayıran en önemli fark dört farklı hücre birleşiminden oluşmasıdır. Serebral vaskülatürü çevreleyen kapiler endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar düzenlerken, kan-beyin bariyerini oluşturan; astrositler, perisitler, nöronlar ve bazal laminayla kan-beyin bariyeri işlevini dolaylı olarak düzenler (16). KTB' nin en belirgin ve elektron mikroskobu ile görülebilen özelliklerinden biri de plazma membranına dik uzanan sıkıca paketlenmiş aktin demetleridir. Bu elektron mikroskobik özelliği yan yana olan Sertoli hücrelerinin her iki tarafında görülür. Sertoli hücrelere ait plazma membranları arasında bulunan sıkı bağlantı bölgeleri bazal membranın yakınında bulunmaktadır (17). KTB ile Sertoli hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantılar, desmozomlardan ve ektoplazmik uzantılardan oluşmaktadır (18). Kan doku bariyerlerinden en sıkı bariyer olmasına rağmen, kan testis bariyeri semifer epitel döngüsünün VIII. evresinde hücreler arası köprülerle bağlanan preleptoten spermatositlerin geçişini kolaylaştırmak için yeniden yapılanmaya maruz kalmaktadır (19). Testisteki sıkı bağlantı bölgeleri ile ektoplazmik özelleşmiş bir arada bulunurlar (Şekil 2). Desmozomlar, sıkı hücre-hücre birleşim yerleri iken sıkı bağlantı bölgeleri (gap junctions), metabolitlerin, ikinci habercilerin, iyonların ve 1kDa'dan daha küçük olan diğer moleküllerin difüzyonuna izin veren hücre-hücre kanalları olarak görev almaktadır (20,21). Sıkı bağlantılar, ektoplazmik özelleşmiş alanlar ve diğer bağlantı kısımları aktin filamanlarına bağlanırken desmozomlar ise ara filamentlere bağlanır (Şekil 2.) (22,23).

KTB' nin en önemli görevi; iyonlar, su, besinler, elektrolitler, hormonlar ve benzer biyolojik moleküllerin Sertoli hücre epitelinden apikal bölmesine paraselüler geçişini kısıtlamaktır. Semifer tübüller arasındaki interstisyumunda kan damarları, lenfatik damarlar ve sinirler içermemektedir (Şekil 1.). Bundan dolayı, Kan testis bariyeri oldukça önemli olan dokuyu besleme, moleküllerin ve zararlı toksik

maddelerin geçişinde rol oynar. Kan testis bariyerinin üstlenmiş olduğu bu seçici-geçirgen özelliği, postmayotik spermatid gelişimi için oldukça önemli bir mikro ortam yaratır. Kan testis bariyerinin önemli özelliklerinden olan fence (aralıklı) ve gate-keeper (geçiş bölgesini kontrol eden kapı), testis yapısında yer alan mayoz germ hücrelerinin oto antijenlere karşı immünolojik yanıt oluşturmada oldukça önemli katkılarda bulunur.

KTB' nin oldukça önemli olan bu özelliği, erkek kısırlığına yol açan otoimmün hastalığı önlemek ve anti-sperm antikorlarının üretimini için hayati öneme sahiptir. Bu sayede KTB mayoz ve spermiyogenez sırasında görülen bazı onkogen ve proto-onkogen olan birçok germ hücresine özgü antijeni ayırt edebilmesi için immünolojik bir bariyer görevi üstlenmektedir (24-26). Antijen sunumu, lenfosit trafiği ve testis otoimmün hastalıkları önlemek için KTB 'nin lokal immün-düzenleyici mekanizmaların sahip olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Çalışmalarda, sertoli hücrelerinin spermatogenez sırasında, gelişmekte olan germ hücrelerinde geçici olarak eksprese edilen oto antijenlere karşı immün yanıtı bloke edebilmek için immüno-supresif moleküller salgılayarak testisin immün sistemden bağımsız hareket edebilmesi engellediği görülmüştür (27,28). Bundan dolayı erkek infertilitesine yol açan otoimmün hastalıkların ve anti-sperm antikorlarının otoimmün hastalıkların önlenmesi için oldukça hayati önem arz etmektedir (26).

Farelerde seminifer tübüllere uygulanan *Escherichia coli*' nin bir gün içinde hızla üreyerek maksimum seviyeye ulaştığı ancak, bakteri seviyesinin 5. günde düşmeye başladığı ve 2 ayda tamamen ortadan kalktığı izlenmiştir. Bu sonuçlar testise immün yeterli sağlamak için KTB' ye ek olarak seminifer epitelin kendi immüno-supresif, antiviral ve anti bakteriyel savunma mekanizmalarının olduğunu açıkça göstermektedir (29).

3. Kan-testis bariyerindeki sıkı bağlantı proteinleri ve reseptörler

Sıkı bağlantılar, hücreleri kayışa benzeyen bir şekilde olan ve sürekli anastomoz liflerinin belirli bir bölgesini oluşturur. Bitişik hücrelerden uzantısal olarak gelen fibriller birleşerek hücreler arasındaki paraselüler boşluğu kapatır ve bunun sonucunda, geçirimsiz bir bariyer oluşturur. Fibrillerin, doğrudan veya bazı yerlerde dolaylı olarak hücre iskeleti, sinyal proteinleri ve sitoskeletal proteinlerle bağlantılar kurarak entegre bir membran protein yapısı oluştururlar (30).

3.1. Okludin

Çalışmalarda, okludin 65 k-Daltonluk bir proteine karşı monoklonal antikor üretmesi sonucu tanımlanmıştır (31). Okludin, dört adet interselüler alan, iki hücre dışı ve iki hücre içi olmak üzere toplamda dört adet interselüler alanlardan oluşmaktadır (32). Yapısında Ser, Thr ve Tyr bol bulunduran okludin, C terminali bazı proteini bağlamaktadır (33). Zona okludens (ZO) proteinleri, bazı yerlerde örneğin okludin eksikliği olan bağırsak epitel hücrelerinde bulunur ve bariyer görevi üstlenir (34).

Ayrıca okludin, polarite proteinlerinin lokalizasyonunun belirlenmesinde, hücre polaritesini oluşumunda ve hücre hareketinin yönünü de kontrol eden özellikler sahiptir. Testiste benzer bir role sahip olan okludin molekülü, ayrıca preleptoten / leptoten evresindeki spermatozoidlerinin kan-testis bariyeri boyunca hareketine yardımcı olmaktadır (35).

3.2. *Klaudinler*

Klaudin (CLDN) ailesi, memelilerde klasik ya da klasik olmayan tip olarak ifade edilir. Sıkı bağlantı bölgelerinin yoksun olduğu alanlarda, fibroblastlar tarafından klaudin 1 ve klaudin 2'nin ekspresyonu sonucu bu alanlarda sıkı bağlantı fibrilleri oluşur. Hücrelerin çoğu, paraselüler yük geçirgenliğini ve paraselüler elektrik direncini kontrol eden ikiden fazla klaudin eksprese eder (36-38). Yan yana bulunan hücrelerin zarlarında, bir klaudin molekülü aynı ya da başka klaudin molekülü ile birleşebilir. (39). Bazı durumlarda sentetik peptitler, Klaudin-Klaudin etkileşimini bozar ve bu durumda Klaudinin yanlış konumlandırılmasına neden olabilmektedirler (40). Yapılan çalışmalarda EpH4 hücrelerinde, yanlış lokalize olmuş Klaudininin, Okludin de yanlış lokalizasyonuna neden olduğu görülmüştür (41).

Klaudinler en önemli fonksiyonları arasında *Clostridium perfringens* enterotoksini (CPE), hepatit C virüsü (HCV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi farklı toksinlerin ve virüslerin hücrelere girişi için reseptör veya koreseptör görevi üstlenmesidir (42,43). Klaudin 4, 5, 8, 11, 14 ve 18, paraselüler elektrik direncini artırma özelliğine sahipken, Klaudin 2, 7, 10, 15 ve 16 ise paraselüler katyon geçirgenliğini artırmaktadır (44). Okludin gibi Klaudin molekülü de hücre hareketliliği ile arasında doğrudan bir bağlantıya sahiptir(45).

Biotin kullanılan bir çalışmada, farelerde kan-testis bariyeri hassasiyetinin etkilendiği, çalışma neticesinde testisteki Klaudin moleküllerinin zarar gördüğü gözlemlenmiştir (46). Yapılan çalışmalar androjenlerin, kan testis bariyerinin yapısını koruduğunu göstermektedir (47).

3.3. *Triselülin ve lipoliz ile uyarılan lipoprotein reseptörü*

Triselülin (TRIC), iki ve üç hücreli temaslarda lokalize olmuş olan sıkı bağlantı bölgesi proteinleridir (48). Epitel endotelial hücreler içeren beyin, böbrek, karaciğer, akciğer ve testisi gibi organlarda eksprese edilmektedir (49). Bugüne kadar beş adet triselülin izoformu (TRIC-a – e) tanımlanmıştır. Bunlar arasında en büyük izoformu TRIC-a kabul edilmektedir (50).

Triselülin, iki hücreli sıkı bağlantı bölgelerinde, fibrillerin devamlılığını sağlama ve paraselüler elektrik direncini arttırılmaktadır. Ayrıca daha büyük çözünebilir maddelere ve iyonlara karşı geçirgenliği azaltır (51). Üç hücreli sıkı bağlantı bölgelerinde ise, epitel tabakalarını örter ve aktin polimerizasyonunu bir guanin nükleotid değişim faktörü olan TUBA (dinamin bağlama proteini olarak da bilinir) yoluyla aktive eder (52). Triselülin proteini, işitme fonksiyonu için kritik öneme sahiptir şöyle ki triselülünde bir silinme veya mutasyon sağırlığa neden olmaktadır (53). Dört adet trans membran alana sahip olan Triselülin, Okludin (MARVEL D1)

ve MARVEL D3'ten oluşan sıkı bağlantı proteinleriyle ilişkili (TAMP) ailesine aittir (54). Bu proteinler MARVEL alanına sahip olan olduklarından taşıma görevi üstelenen veziküllerin biyogenezini ve buna benzer olaylarda işlev görebilirler (55).

Yapılan çalışmalarda, RNA interferansı (RNAi) ile Triselülin ekspresyonu engellendiğinde sıkı bağlantıların yapısında ve kan-testis bariyerin fonksiyonda bozulmalar izlenmiştir (56).

3.4 *Coxsackie virüsü ve Adenovirüs reseptörü*

Coxsackie virüsü ve Adeno virüs reseptörü (CAR, CXADR), ekstraselüler immüoglobulin (Ig) alanlara sahip bir trans membran proteindir. Bu proteinlerin olup en iyi kalp dokusunda çalışılmış ve kalp gelişimi için oldukça önemli olduğu bildirilmiştir (57,58). Hüresel düzeyde CAR'ın birçok işlevi sahiptir. CAR kaybı hücre adezyonunu zayıflatır. Ayrıca CAR ve E-kaderinin kompleksi SRC 'ye bağlı endositoz yoluyla hücre göçünü teşvik eder (59). CAR, hem okludin (60) hem de ZO-1 (61) ile etkileşime girer. Buna rağmen, CAR sıkı bağlantı fibrillerinin bir bileşeni olmadığına bilinmektedir. CAR en önemli fonksiyonlarından biri de olası enflamasyon veya enfeksiyon durumunda, bağışıklık hücrelerinin endotelden geçişinde rol oynar (62). CAR, hücre göçünde önemli rolle sahip olan tübülüne bağlanır ve onu stabilize eder (63). Bunlara ek olarak da spermatidlerin hareketini kolaylaştırıcı rol almaktadır (64).

4. Kan-testis bariyerinin hücre iskeleti proteinleri

Sıkı bağlantı bölgelerine ait olan sitoplazmik plaklar, sıkı bağlantılara bitişik alanlarda yer almaktadırlar. Hücre iskeletine bağlı olan yapısal proteinler açısından oldukça zenginleştirilmiş alanlardır (65).

4.1. *Zona okludens*

Zona okludens, integral proteinler olan Okludin ve Klaudin gibi proteinler tarafından aktin hücre iskeletine bağlanmak için kullanılan adaptör proteinlerdir. Toplamda 16 farklı aileden oluşan ZO-1, -2 ve -3, guanilat kinaz (MAGUK) ailesine mensuptur (66). ZO proteinleri hem sıkı bağlantı fonksiyonunda hem de hücre ile bağlantı bulunur (67). En önemli işlevlerinden biri de hücre çoğalmasını ve büyümesini düzenlemektir (68). Örneğin, hücre proliferasyonunu inhibe etmek için ZO-1, nükleik asit bağlayıcı proteini (ZONAB) bağlanır ve böylelikle transkripsiyonel aktiviteyi de inhibe olur (69). Testislerde, ZO-1 konneksin 43 ile birlikte lokalizedir ve bu sayede bağlantılar arası iletişimi düzenler (70). Ayrıca ZO-1, bütünleyici zar proteinleri olan Okludin ve Klaudini bağlar (71). Sıkı bağlantı alanların oluşumu için ZO-1 ve ZO-2 proteinleri, Klaudin polimerizasyonunu desteklemede rol alır (72). Hücre yapışmasını düzenlenmesinde ve sıkı bağlantı alanlarının oluşumunda oldukça önemli rol aldığı bilinmektedir (73). ZO-1, testislerde kan-testis bariyerinde ve spermatidleri çevreleyen apikal ektoplazmik özelleşme alanlarında daha çok bulunmaktadır. Germ hücrelerinde de ZO-1 de ifade etmektedir. ZO-1, spermatidler bazal membrana hareketlerinde ve

seminifer epitel döngüsünün IV-VI evrelerinde olan spermatidlerin baş kısmının dışbükeyde lokalize olur (74).

5. Kan-testis bariyerinin sinyal proteinleri

Kan-testis bariyerinin sinyal proteinleri hem sıkı bağlantıların oluşumunda hem de hücre polaritesinde önemli görevler alırlar.

5.1. CRB – PALS – PATJ hücre polarite kompleksi

Crumbs (CRB'ler) en önemli özelliği hücre polaritesini düzenleyen transmembran protein olmalarıdır. Hücre polarite kompleksi olan CRB – PALS – PATJ, transmembran proteini içeren tek polarite protein modülüdür (75). CRB'ler, tümör baskılama, hücre bölünmesi, hücre büyümesi ve bu hücrelerinin canlılığının sürdürülmesinde rol alırlar (76). Memelilerde üç CRB formu görülmektedir, bunlar: CRB1, CRB2 ve CRB3. CRB3'ü ekspresyonu beyin ve testislerde izlenmektedir (77). Yapılan çalışmalar ile birlikte CRB' nin kan-testis bariyerindeki esas rolü halen bilinmemektedir (78). Hücre iskeleti proteini olan PALS, PATJ ve Lin-7 MALS'in memeli homologunu bağlamaktadır (79).

Hücrelerde PALS knockdown (gen ekspresyonu azaltılmış-gen dizisi çıkarılmış) izlendiğinde, hücre içi sinyal ifadesinde azaldığı, hücre polaritesi ve sıkı bağlantı alanların işlevlerinde bozulmalar izlenmektedir (80). Klaudin-1 ve ZO-3 gibi proteinlerle etkileşime giren PATJ, sonrasında sıkı bağlantı alanlarından ayırmaktadır (81).

5.2. PAR3 – PAR6 – aPKC hücre polarite kompleksi

PAR3 ve PAR6, sıkı bağlantı alanlarında yer alan hücre iskeleti proteinleridir. Hücrelerin polaritesinin kurulumunda ve sonrasında sürdürülmesinde rol oynarlar (82). Ayrıca PAR, mikrotübül ve aktin hücre iskeletini düzenlemede ve hücre hareketine de katılır (83).

PAR3A ve PAR3B, ZO-1 ile birlikte lokalizdir ve bu sayede sıkı bağlantı bölgelerini oluştururlar (84). Apikal alanda PAR kompleksi, lokalizasyonunu hücre polaritesini artırır (85). PAR3'ün hücre iskeletinin yeniden şekillenmesinde ve korunmasında önemli roller üstlenmektedir (86). Testiste PAR 6, aktin çapraz bağlama proteini olan Fascin 1 ile etkileşime girer (87). Bu hücre polarite kompleksinin üçüncü bileşeni, sıkı bağlantı bölgelerinin oluşumunda görev yapan Ser / Thr kinazı olan aPKC'dir (88). aPKC veziküllerin akışını ve mikrotübül dinamiklerini düzenler (89).

5.3. SCRIB – DLG – LGL hücre polarite kompleksi

SCRIB, göç, hücre polaritesi, hücre döngüsünün devamı, apoptoz ve hücre protein trafiğini düzenleme gibi oldukça önemli özelliklere sahip bir proteindir (90,91). Çalışmalar neticesinde, SCRIB bir tümör baskılayıcı ve viral onkoproteinler hayatı işleve sahip olduğu izlenmiştir (92, 93). Sertoli hücrelerinde SCRIB knockdown yapılması durumunda sıkı bağlantılar üzerinde olumsuz bir durum oluşturmadığı

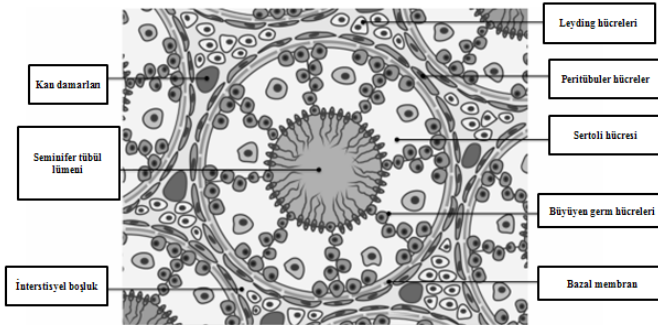
görülmüştür (94). Ancak SCRIB, E-kaderin ile birlikte lokalizedir. Bu durumunda protein kompleksinin dışlanması seminifer epitel içinde yer alan spermatidlerin oryantasyonunu etkilediği bilinmektedir (95).

Elde edilen veriler incelendiğinde SCRIB' in sıkı bağlantı alanlarında hayati bir düzenleyici olduğu görülmüştür (96).

6. Sertoli hücresi ve kan-testis bariyeri

Sertoli hücreleri, erkeklerde sperm üretimi için önemli hücrelerden biridir. Genellikle seminifer tübülüne yakın ve bazolateral alanında büyük, birbirlerine sıkıca bağlı hücreler olarak görülmektedir. Aynı zamanda birincil spermatogonia'nın yardımcı hücreleri olarak da bilinirler (97,98).

Sertoli hücreleri, spermiogenez sürecinde, testislerde sperm üretimini kolaylaştırmaya yardımcı olur. Sertoli hücreleri androjen bağlayıcı protein (ABP), Inhibin B ve Aktivin gibi hayati öneme sahip molekülleri salgırlar. Bu sekresyonlar, hormonal negatif geribildirim sistemleri aracılığıyla yoluyla spermatogenezi kolaylaştırır. Sertoli hücreleri, spermatogenez sürecinde folikül uyarıcı hormon (FSH) gibi hipofiz hormonlarına yanıt verir ve komşu spermatogonyayı tamamlamada katkıda bulunur (99, 100). Sertoli hücreleri varlığı oldukça önemlidir. Testislerdeki yokluğunda sperm üretimi olsa bile kısırlığa yol açabilir (101). Ayrıca yapısal olarak, Sertoli hücresinin önemli bir görevi de kan testis bariyerini korumaktır. Bu bariyer yapısına baktığımız zaman, seminifer tübüllerin tabanında bulunan Sertoli hücreleri arasında yer alan sıkı bağlantılardan oluşur (Şekil 3.). Sıkı bağlantı alanlarının iç kısmı bakıldığında birincil ve ikincil spermatogonia ve spermatogenezler bulunmaktadır. Sıkı birleşme alanlarının dışında ise, ilkel spermatogonia ve germinal epitel hücreleri bulunur. Bu bariyer sistemi, spermatogenez için gerekli konsantrasyonun sağlanması ve testosteronun tutulabilmesine için elzemdir. Kan testis bariyeri, yabancı antijenlere, otoimmün hastalıklara ve vücutun bağışıklık sistemi tarafından yapılacak girişimlere karşı sınırlama getirir ve böylelikle testis dokusunun zarar görmesini engellemektedir (102,103).



Şekil 3. Seminifer tübülün ve kan testis bariyerinin (KTB) şematik çizimi. KTB, kan damarları ve seminifer tübül lümeni arasında fiziksel bir bariyerdir ve Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur (104).

Kaynakça

1. Ribbert H (1904) Die Abscheidung intravenös injizierten gelösten Karmins in den Geweben. *Z Allgem Physiol* 4:201–214.
2. Fawcett DW, Leak LV, Heidger PM Jr. Electron microscopic observations on the structural components of the blood-testis barrier. *J Reprod Fertil Suppl.* 1970;10:105-122.
3. Setchell BP, Waites GM. Changes in the permeability of the testicular capillaries and of the ‘blood-testis barrier’ after injection of cadmium chloride in the rat. *J Endocrinol.* 1970;47(1):81-86. doi:10.1677/joe.0,0470081
4. Dym M, Cavicchia JC. Further observations on the blood-testis barrier in monkeys. *Biol Reprod.* 1977;17(3):390-403. doi:10.1095/biolreprod17.3.390
5. Dym M, Fawcett DW. The blood-testis barrier in the rat and the physiological compartmentation of the seminiferous epithelium. *Biol Reprod.* 1970;3(3):308-326. doi:10.1093/biolreprod/3.3.308
6. Fawcett DW, Leak LV, Heidger PM Jr. Electron microscopic observations on the structural components of the blood-testis barrier. *J Reprod Fertil Suppl.* 1970;10:105-122.
7. Russell LD, Peterson RN. Sertoli cell junctions: morphological and functional correlates. *Int Rev Cytol.* 1985;94:177-211. doi:10.1016/s0074-7696(08)60397-6
8. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev.* 2005;57(2):173-185. doi:10.1124/pr.57.2.4
9. Easton AS. Regulation of permeability across the blood-brain barrier. *Adv Exp Med Biol.* 2012;763:1-19. doi:10.1007/978-1-4614-4711-5_1
10. Paolinelli R, Corada M, Orsenigo F, Dejana E. The molecular basis of the blood brain barrier differentiation and maintenance. Is it still a mystery?. *Pharmacol Res.* 2011;63(3):165-171. doi:10.1016/j.phrs.2010.11.012
11. Dym M. Basement membrane regulation of Sertoli cells. *Endocr Rev.* 1994;15(1):102-115. doi:10.1210/edrv-15-1-102
12. Siu MK, Cheng CY. Dynamic cross-talk between cells and the extracellular matrix in the testis. *Bioessays.* 2004;26(9):978-992. doi:10.1002/bies.20099
13. Setchell BP and Waites GM (1975) The blood-testis barrier, in *The Handbook of Physiology, Section 7 Endocrinology, Volume V, Male Reproductive System* (Hamilton DW and Greep RO eds) pp 143–172, American Physiological Society, Washington, DC.
14. Cheng CY, Mruk DD. A local autocrine axis in the testes that regulates spermatogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(7):380-395. doi:10.1038/nrendo.2010.71
15. Cheng CY, Mruk DD. The blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacol Rev.* 2012;64(1):16-64. doi:10.1124/pr.110.002790
16. Rubin LL, Staddon JM. The cell biology of the blood-brain barrier. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:11-28. doi:10.1146/annurev.neuro.22.1.11
17. Flickinger C, Fawcett DW. The junctional specializations of Sertoli cells in the seminiferous epithelium. *Anat Rec.* 1967;158(2):207-221. doi:10.1002/ar.1091580210

18. Mruk DD, Cheng CY. Tight junctions in the testis: new perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010;365(1546):1621-1635. doi:10.1098/rstb.2010.0010
19. Russell L. Movement of spermatocytes from the basal to the adluminal compartment of the rat testis. *Am J Anat.* 1977;148(3):313-328. doi:10.1002/aja.1001480303
20. Pointis G, Segretain D. Role of connexin-based gap junction channels in testis. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(7):300-306. doi:10.1016/j.tem.2005.07.001
21. Pointis G, Fiorini C, Defamie N, Segretain D. Gap junctional communication in the male reproductive system. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1719(1-2):102-116. doi:10.1016/j.bbamem.2005.09.017
22. Rodgers LS, Fanning AS. Regulation of epithelial permeability by the actin cytoskeleton. *Cytoskeleton (Hoboken).* 2011;68(12):653-660. doi:10.1002/cm.20547
23. Amlani S, Vogl AW. Changes in the distribution of microtubules and intermediate filaments in mammalian Sertoli cells during spermatogenesis. *Anat Rec.* 1988;220(2):143-160. doi:10.1002/ar.1092200206
24. Fijak M, Bhushan S, Meinhardt A. Immunoprivileged sites: the testis. *Methods Mol Biol.* 2011;677:459-470. doi:10.1007/978-1-60761-869-0_29
25. Meinhardt A, Hedger MP. Immunological, paracrine and endocrine aspects of testicular immune privilege. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):60-68. doi:10.1016/j.mce.2010.03.022
26. Francavilla F, Santucci R, Barbonetti A, Francavilla S. Naturally-occurring antisperm antibodies in men: interference with fertility and clinical implications. An update. *Front Biosci.* 2007;12:2890-2911. Published 2007 May 1. doi:10.2741/2280
27. Selawry HP, Cameron DF. Sertoli cell-enriched fractions in successful islet cell transplantation. *Cell Transplant.* 1993;2(2):123-129. doi:10.1177/096368979300200206
28. Mital P, Kaur G, Dufour JM. Immunoprotective sertoli cells: making allogeneic and xenogeneic transplantation feasible. *Reproduction.* 2010;139(3):495-504. doi:10.1530/REP-09-0384
29. Nagaosa K, Nakashima C, Kishimoto A, Nakanishi Y. Immune response to bacteria in seminiferous epithelium. *Reproduction.* 2009;137(5):879-888. doi:10.1530/REP-08-0460
30. Mruk DD, Cheng CY. Tight junctions in the testis: new perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010;365(1546):1621-1635. doi:10.1098/rstb.2010.0010
31. Furuse M, Hirase T, Itoh M, et al. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol.* 1993;123(6 Pt 2):1777-1788. doi:10.1083/jcb.123.6.1777
32. Feldman GJ, Mullin JM, Ryan MP. Occludin: structure, function and regulation. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(6):883-917. doi:10.1016/j.addr.2005.01.009

33. González-Mariscal L, Betanzos A, Nava P, Jaramillo BE. Tight junction proteins. *Prog Biophys Mol Biol.* 2003;81(1):1-44. doi:10.1016/s0079-6107(02)00037-8
34. Itoh M, Furuse M, Morita K, Kubota K, Saitou M, Tsukita S. Direct binding of three tight junction-associated MAGUKs, ZO-1, ZO-2, and ZO-3, with the COOH termini of claudins. *J Cell Biol.* 1999;147(6):1351-1363. doi:10.1083/jcb.147.6.1351
35. Du D, Xu F, Yu L, et al. The tight junction protein, occludin, regulates the directional migration of epithelial cells. *Dev Cell.* 2010;18(1):52-63. doi:10.1016/j.devcel.2009.12.008
36. Russel, L., R. Ettlín, A. Hikim, And E. Clegg. Histological And Histopathological Evaluation Of The Testis. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., Epa/600/8-91/012.
37. Fijak M, Meinhardt A. The Testis In Immune Privilege. *Immunol Rev.* 2006;213:66-81. Doi:10.1111/J.1600-065x.2006.00438.X
38. Furuse M, Sasaki H, Fujimoto K, Tsukita S. A Single Gene Product, Claudin-1 Or -2, Reconstitutes Tight Junction Strands And recruits occludin in fibroblasts. *J Cell Biol.* 1998;143(2):391-401. doi:10.1083/jcb.143.2.391
39. Lapointe TK, Buret AG. Interleukin-18 facilitates neutrophil transmigration via myosin light chain kinase-dependent disruption of occludin, without altering epithelial permeability. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302(3):G343-G351. doi:10.1152/ajpgi.00202.2011
40. Baumgartner HK, Beeman N, Hodges RS, Neville MC. A D-peptide analog of the second extracellular loop of claudin-3 and -4 leads to mislocalized claudin and cellular apoptosis in mammary epithelial cells. *Chem Biol Drug Des.* 2011;77(2):124-136. doi:10.1111/j.1747-0285.2010.01061.x
41. Beeman N, Webb PG, Baumgartner HK. Occludin is required for apoptosis when claudin-claudin interactions are disrupted. *Cell Death Dis.* 2012;3(2):e273. Published 2012 Feb 23. doi:10.1038/cddis.2012.14
42. Meertens L, Bertaux C, Cukierman L, et al. The tight junction proteins claudin-1, -6, and -9 are entry cofactors for hepatitis C virus. *J Virol.* 2008;82(7):3555-3560. doi:10.1128/JVI.01977-07
43. Katahira J, Sugiyama H, Inoue N, Horiguchi Y, Matsuda M, Sugimoto N. Clostridium perfringens enterotoxin utilizes two structurally related membrane proteins as functional receptors in vivo. *J Biol Chem.* 1997;272(42):26652-26658. doi:10.1074/jbc.272.42.26652
44. Lapointe TK, Buret AG. Interleukin-18 facilitates neutrophil transmigration via myosin light chain kinase-dependent disruption of occludin, without altering epithelial permeability. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302(3):G343-G351. doi:10.1152/ajpgi.00202.2011
45. Xia W, Mruk DD, Lee WM, Cheng CY. Cytokines and junction restructuring during spermatogenesis--a lesson to learn from the testis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(4-5):469-493. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.05.007
46. Meng J, Holdcraft RW, Shima JE, Griswold MD, Braun RE. Androgens regulate the permeability of the blood-testis barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(46):16696-16700. doi:10.1073/pnas.0506084102

47. Meng J, Greenlee AR, Taub CJ, Braun RE. Sertoli cell-specific deletion of the androgen receptor compromises testicular immune privilege in mice. *Biol Reprod.* 2011;85(2):254-260. doi:10.1095/biolreprod.110.090621
48. Ohkuni T, Kojima T, Ogasawara N, et al. Expression and localization of tricellulin in human nasal epithelial cells in vivo and in vitro. *Med Mol Morphol.* 2009;42(4):204-211. doi:10.1007/s00795-009-0470-y
49. Furuse M, Izumi Y, Oda Y, Higashi T, Iwamoto N. Molecular organization of tricellular tight junctions. *Tissue Barriers.* 2014;2:e28960. Published 2014 May 1. doi:10.4161/tisb.28960
50. Riazuddin S, Ahmed ZM, Fanning AS, et al. Tricellulin is a tight-junction protein necessary for hearing. *Am J Hum Genet.* 2006;79(6):1040-1051. doi:10.1086/510022
51. Krug SM, Amasheh S, Richter JF, et al. Tricellulin forms a barrier to macromolecules in tricellular tight junctions without affecting ion permeability. *Mol Biol Cell.* 2009;20(16):3713-3724. doi:10.1091/mbc.e09-01-0080
52. Oda Y, Otani T, Ikenouchi J, Furuse M. Tricellulin regulates junctional tension of epithelial cells at tricellular contacts through Cdc42. *J Cell Sci.* 2014;127(Pt 19):4201-4212. doi:10.1242/jcs.150607
53. Chishti MS, Bhatti A, Tamim S, et al. Splice-site mutations in the TRIC gene underlie autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment in Pakistani families. *J Hum Genet.* 2008;53(2):101-105. doi:10.1007/s10038-007-0209-3
54. Chishti MS, Bhatti A, Tamim S, et al. Splice-site mutations in the TRIC gene underlie autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment in Pakistani families. *J Hum Genet.* 2008;53(2):101-105. doi:10.1007/s10038-007-0209-3
55. Sánchez-Pulido L, Martín-Belmonte F, Valencia A, Alonso MA. MARVEL: a conserved domain involved in membrane apposition events. *Trends Biochem Sci.* 2002;27(12):599-601. doi:10.1016/s0968-0004(02)02229-6
56. Ikenouchi J, Furuse M, Furuse K, Sasaki H, Tsukita S, Tsukita S. Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *J Cell Biol.* 2005;171(6):939-945. doi:10.1083/jcb.200510043
57. Chen JW, Zhou B, Yu QC, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the coxsackievirus and adenovirus receptor results in hyperplasia of the embryonic left ventricle and abnormalities of sinuatrial valves. *Circ Res.* 2006;98(7):923-930. doi:10.1161/01.RES.0000218041.41932.e3
58. Asher DR, Cerny AM, Weiler SR, et al. Coxsackievirus and adenovirus receptor is essential for cardiomyocyte development. *Genesis.* 2005;42(2):77-85. doi:10.1002/gene.20127
59. Morton PE, Hicks A, Nastos T, Santis G, Parsons M. CAR regulates epithelial cell junction stability through control of E-cadherin trafficking. *Sci Rep.* 2013;3:2889. Published 2013 Oct 7. doi:10.1038/srep02889
60. Raschperger E, Thyberg J, Pettersson S, Philipson L, Fuxe J, Pettersson RF. The coxsackie- and adenovirus receptor (CAR) is an in vivo marker for epithelial tight junctions, with a potential role in regulating permeability and tissue homeostasis. *Exp Cell Res.* 2006;312(9):1566-1580. doi:10.1016/j.yexcr.2006.01.025

61. Cohen CJ, Shieh JT, Pickles RJ, Okegawa T, Hsieh JT, Bergelson JM. The coxsackievirus and adenovirus receptor is a transmembrane component of the tight junction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(26):15191-15196. doi:10.1073/pnas.261452898
62. Zen K, Liu Y, McCall IC, et al. Neutrophil migration across tight junctions is mediated by adhesive interactions between epithelial coxsackie and adenovirus receptor and a junctional adhesion molecule-like protein on neutrophils. *Mol Biol Cell*. 2005;16(6):2694-2703. doi:10.1091/mbc.e05-01-0036
63. Bazzoni G, Tonetti P, Manzi L, Cera MR, Balconi G, Dejana E. Expression of junctional adhesion molecule-A prevents spontaneous and random motility. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt 3):623-632. doi:10.1242/jcs.01661
64. Vogl AW. Spatially dynamic intercellular adhesion junction is coupled to a microtubule-based motility system: evidence from an in vitro binding assay. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1996;34(1):1-12. doi:10.1002/(SICI)1097-0169(1996)34:1<1::AID-CM1>3.0.CO;2-G
65. Matter K, Balda MS. Epithelial tight junctions, gene expression and nucleo-junctional interplay. *J Cell Sci*. 2007;120(Pt 9):1505-1511. doi:10.1242/jcs.005975
66. González-Mariscal L, Betanzos A, Avila-Flores A. MAGUK proteins: structure and role in the tight junction. *Semin Cell Dev Biol*. 2000;11(4):315-324. doi:10.1006/scdb.2000.0178
67. Hervé JC, Derangeon M, Sarrouilhe D, Bourmeyster N. Influence of the scaffolding protein Zonula Occludens (ZO) on membrane channels. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838(2):595-604. doi:10.1016/j.bbmem.2013.07.006
68. Balda MS, Matter K. The tight junction protein ZO-1 and an interacting transcription factor regulate ErbB-2 expression. *EMBO J*. 2000;19(9):2024-2033. doi:10.1093/emboj/19.9.2024
69. Aijaz S, Sanchez-Heras E, Balda MS, Matter K. Regulation of tight junction assembly and epithelial morphogenesis by the heat shock protein Apg-2. *BMC Cell Biol*. 2007;8:49. Published 2007 Nov 20. doi:10.1186/1471-2121-8-49
70. Segretain D, Fiorini C, Decrouy X, Defamie N, Prat JR, Pointis G. A proposed role for ZO-1 in targeting connexin 43 gap junctions to the endocytic pathway. *Biochimie*. 2004;86(4-5):241-244. doi:10.1016/j.biochi.2004.05.003
71. Furuse M, Itoh M, Hirase T, Nagafuchi A, Yonemura S, Tsukita S, Tsukita S. Direct association of occludin with ZO-1 and its possible involvement in the localization of occludin at tight junctions. *J Cell Biol*. 1994;127:1617-1626.
72. Umeda K, Ikenouchi J, Katahira-Tayama S, et al. ZO-1 and ZO-2 independently determine where claudins are polymerized in tight-junction strand formation. *Cell*. 2006;126(4):741-754. doi:10.1016/j.cell.2006.06.043
73. Sato T, Fujita N, Yamada A, et al. Regulation of the assembly and adhesion activity of E-cadherin by nectin and afadin for the formation of adherens junctions in Madin-Darby canine kidney cells. *J Biol Chem*. 2006;281(8):5288-5299. doi:10.1074/jbc.M510070200

74. Byers S, Graham R, Dai HN, Hoxter B. Development of Sertoli cell junctional specializations and the distribution of the tight-junction-associated protein ZO-1 in the mouse testis. *Am J Anat.* 1991;191(1):35-47. doi:10.1002/aja.1001910104
75. Tepass U, Theres C, Knust E. crumbs encodes an EGF-like protein expressed on apical membranes of Drosophila epithelial cells and required for organization of epithelia. *Cell.* 1990;61(5):787-799. doi:10.1016/0092-8674(90)90189-1
76. Grzeschik NA, Parsons LM, Allott ML, Harvey KF, Richardson HE. Lgl, aPKC, and Crumbs regulate the Salvador/Warts/Hippo pathway through two distinct mechanisms. *Curr Biol.* 2010;20(7):573-581. doi:10.1016/j.cub.2010.01.055
77. Wong EW, Mruk DD, Lee WM, Cheng CY. Par3/Par6 polarity complex coordinates apical ectoplasmic specialization and blood-testis barrier restructuring during spermatogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(28):9657-9662. doi:10.1073/pnas.0801527105
78. Murta D, Batista M, Trindade A, et al. In vivo notch signaling blockade induces abnormal spermatogenesis in the mouse. *PLoS One.* 2014;9(11):e113365. Published 2014 Nov 20. doi:10.1371/journal.pone.0113365
79. Zhang J, Yang X, Wang Z, et al. Structure of an L27 domain heterotrimer from cell polarity complex Patj/Pals1/Mals2 reveals mutually independent L27 domain assembly mode. *J Biol Chem.* 2012;287(14):11132-11140. doi:10.1074/jbc.M111.321216
80. Straight SW, Shin K, Fogg VC, et al. Loss of PALS1 expression leads to tight junction and polarity defects. *Mol Biol Cell.* 2004;15(4):1981-1990. doi:10.1091/mbc.e03-08-0620
81. Roh MH, Liu CJ, Laurinec S, Margolis B. The carboxyl terminus of zona occludens-3 binds and recruits a mammalian homologue of discs lost to tight junctions. *J Biol Chem.* 2002;277(30):27501-27509. doi:10.1074/jbc.M201177200
82. Hung TJ, Kempfues KJ. PAR-6 is a conserved PDZ domain-containing protein that colocalizes with PAR-3 in Caenorhabditis elegans embryos. *Development.* 1999;126: 127-135. 241.
83. Crespo CL, Vernieri C, Keller PJ, et al. The PAR complex controls the spatiotemporal dynamics of F-actin and the MTOC in directionally migrating leukocytes. *J Cell Sci.* 2014;127(Pt 20):4381-4395. doi:10.1242/jcs.146217
84. Hirose T, Izumi Y, Nagashima Y, et al. Involvement of ASIP/PAR-3 in the promotion of epithelial tight junction formation. *J Cell Sci.* 2002;115(Pt 12):2485-2495.
85. Ling C, Zuo D, Xue B, Muthuswamy S, Muller WJ. A novel role for 14-3-3sigma in regulating epithelial cell polarity. *Genes Dev.* 2010;24(9):947-956. doi:10.1101/gad.1896810
86. Wong EW, Mruk DD, Lee WM, Cheng CY. Par3/Par6 polarity complex coordinates apical ectoplasmic specialization and blood-testis barrier restructuring during spermatogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(28):9657-9662. doi:10.1073/pnas.0801527105

87. Hashimoto Y, Kim DJ, Adams JC. The roles of fascin in health and disease. *J Pathol.* 2011;224(3):289-300. doi:10.1002/path.2894
88. Moscat J, Diaz-Meco MT, Wooten MW. Of the atypical PKCs, Par-4 and p62: recent understandings of the biology and pathology of a PB1-dominated complex. *Cell Death Differ.* 2009;16(11):1426-1437. doi:10.1038/cdd.2009.119
89. Georgiou M, Marinari E, Burden J, Baum B. Cdc42, Par6, and aPKC regulate Arp2/3-mediated endocytosis to control local adherens junction stability. *Curr Biol.* 2008;18(21):1631-1638. doi:10.1016/j.cub.2008.09.029
90. Dow LE, Humbert PO. Polarity regulators and the control of epithelial architecture, cell migration, and tumorigenesis. *Int Rev Cytol.* 2007;262:253-302. doi:10.1016/S0074-7696(07)62006-3
91. Dow LE, Kauffman JS, Caddy J, et al. The tumour-suppressor Scribble dictates cell polarity during directed epithelial migration: regulation of Rho GTPase recruitment to the leading edge [published correction appears in *Oncogene.* 2007 Aug 16;26(38):5692. Zarbalis, K [added]]. *Oncogene.* 2007;26(16):2272-2282. doi:10.1038/sj.onc.1210016
92. Javier RT, Rice AP. Emerging theme: cellular PDZ proteins as common targets of pathogenic viruses. *J Virol.* 2011;85(22):11544-11556. doi:10.1128/JVI.05410-11
93. Ivanov AI, Young C, Den Beste K, et al. Tumor suppressor scribble regulates assembly of tight junctions in the intestinal epithelium. *Am J Pathol.* 2010;176(1):134-145. doi:10.2353/ajpath.2010.090220
94. Su W, Wong EW, Mruk DD, Cheng CY. The Scribble/Lgl/Dlg polarity protein complex is a regulator of blood-testis barrier dynamics and spermatid polarity during spermatogenesis. *Endocrinology.* 2012;153(12):6041-6053. doi:10.1210/en.2012-1670
95. Navarro C, Nola S, Audebert S, et al. Junctional recruitment of mammalian Scribble relies on E-cadherin engagement. *Oncogene.* 2005;24(27):4330-4339. doi:10.1038/sj.onc.1208632
96. Lohia M, Qin Y, Macara IG. The Scribble polarity protein stabilizes E-cadherin/p120-catenin binding and blocks retrieval of E-cadherin to the Golgi. *PLoS One.* 2012;7(11):e51130. doi:10.1371/journal.pone.0051130
97. Griswold MD. 50 years of spermatogenesis: Sertoli cells and their interactions with germ cells. *Biol Reprod.* 2018;99(1):87-100. doi:10.1093/biolre/i0y027
98. Duan P, Hu C, Quan C, et al. 4-Nonylphenol induces autophagy and attenuates mTOR-p70S6K/4EBP1 signaling by modulating AMPK activation in Sertoli cells. *Toxicol Lett.* 2017;267:21-31. doi:10.1016/j.toxlet.2016.12.015
99. Griswold MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 1998;9(4):411-416. doi:10.1006/scdb.1998.0203
100. Ishizaka K, Oshima H. *Nihon Rinsho.* 1997;55(11):2816-2821.
101. Chojnacka K, Zarzycka M, Mruk DD. Biology of the Sertoli Cell in the Fetal, Pubertal, and Adult Mammalian Testis. *Results Probl Cell Differ.* 2016;58:225-251. doi:10.1007/978-3-319-31973-5_9
102. Suede SH, Malik A, Sapra A. Histology, Spermatogenesis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 21, 2021.

103. Nistal M, Abaurrea MA, Paniagua R. Morphological and histometric study on the human Sertoli cell from birth to the onset of puberty. *J Anat.* 1982;134(Pt 2):351-363.
104. Rato L., G. Alves M., Socorro S.,E. Cavaco J andF. Oliveira P., Blood Testis Barrier: How Does the Seminiferous Epithelium Feed the Developing Germ Cells?, In: Endothelium and Epithelium: Composition, Functions, 978-1-61470-874-2.

BÖLÜM IX

PEDİYATRİK HASTALARDA RADIUS VE ULNA KIRIKLARININ TANI VE TEDAVİSİ

*The Diagnosis and Treatment of Radius And Ulna
Fractures in Pediatric Patients*

Baki Volkan ÇETİN

*(Dr. Öğr. Üyesi), Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, e-mail: bvolkanc1@gmail.com*

Orcid:0000-0003-3231-404X

Epidemiyoloji: Distal radius ve ulna kırıkları çocukluk çağında en sık izlenen kırıklardır. Tüm pediyatrik kırıkların %19,9-35,8'ini oluşturur. Çoğunlukla kapalı redüksiyon ve alçılama ile tedavi edilir (1). Vakaların yarısından biraz fazlası (%53) nondominant ekstremitayı etkilemektedir. Kırıkların izlendiği yaş grubu kız çocuklarda 9,3 yıl erkek çocuklarda 10,4 yıldır. Daha çok erkek çocuklarda görülür. Erkek/kız oranı 1,5'tur (2,3).

Anatomi: Anatomik açıdan önemli noktalar, distal radioulnar eklem yüzeyi ve ön kolun yumuşak doku örtünmesidir. Distal radiusun sekonder kemikleşmesi ilk yaş civarı gözlenir ve distal ulnar kemikleşme merkezi ise 5-7 yaşında ortaya çıkar. Radius büyümesinin %75-80'i distal radial fizik kaynaklanır. Bu hızlı büyüme kapasitesi nedeniyle bu bölgeden kırıklar daha sık olur. Çünkü devam eden hızlı büyüme nedeniyle distal metafiz zayıftır. Distal radioulnar eklem, radiusun ulna etrafında pronasyon/supinasyon hareketlerini yapmasında en önemli faktördür. Distal radioulnar eklem birçok komponentten oluşur. Bunlar triangular fibrokartilaj kompleksi (TFK), ulnar kollateral ligament, volar ve dorsal radyokarpal ve radioulnar ligamentler ve pronator kuadratus kasıdır. Bunlar içinde en önemlisi TFK'dır. TFK, distal radioulnar eklemi rotasyon sırasında maruz kaldığı torsiyonel strese karşı stabilize eder. Distal önkol kırıklarının sıklığı ve deplasmanın oldukça sık görülmesine rağmen nörovasküler yaralanma sık görülmez. Bunun sebebi pronator kuadratus kasının volar nörovasküler yapıları korumasıdır. Bununla beraber özellikle açık kırıklarda median ve ulnar sinir yaralanması meydana gelebilir.

Yaralanma Mekanizması: Distal önkol kırıkları genellikle açık el üzerine düşme sonucu meydana gelir. Eğer el bileği ekstansiyonda ise sıklıkla olduğu gibi distal fragman dorsale, fleksiyonda ise volare doğru deplase olur. Torus kırıkları ve minimal deplase kırıklar düşük enerjili yaralanmalar sonucu ortaya çıkarken deplase kırıklar yüksekten düşme veya öne doğru yüklenmelerle meydana gelir (koşma, bisiklet sürme sırasında olan düşmeler).

Sınıflama: Distal önkol kırıkları; torus, yeşil ağaç, metafiz, fizis ve Galeazzi kırıkları olarak sınıflanabilir. Metafizyal kırıklar, deplase ve nondeplase olarak ayrıca sınıflandırılabilir. Eğer deplase ise deplasmanın yönü ve derecesine göre ayrılırlar. Fizyal kırıklar ise genellikle Salter-Harris sistemine göre sınıflandırılırlar. Peterson, bu sınıflamaya ek olarak transvers metafizyal ve fizise longitudinal uzanım gösteren kırık tipini tanımlamıştır (4). Bu zararsız gibi görülen kırık tiplerinde büyüme durması görülebileceğinden iyi bir şekilde tanımlanması gerekir. Galeazzi kırıkları çocuklarda nadir görülür.

Klinik Değerlendirme: İlk değerlendirmede dikkat edilecek en önemli noktalar; yumuşak dokunun durumu ve nörovasküler değerlendirmedir. Yaralanmanın izlendiği alanda abrazyon, laserasyon ve açık kırık olasılığı açısından dikkatlice muayene edilir. Yumuşak dokularda şişlik beklenen bir bulgu olsa da özellikle gelişebilecek kompartman sendromu açısından uyanık olmalıdır. Muayene etmenin zor olduğu bu hasta grubunda kompartman sendromunu değerlendirmek kolay olmayacaktır. Bu yüzden sık aralarla muayene tekrarlanmalıdır. Ana semptom ve bulgular; *ajite*, özellikle durumla orantısız bir şekilde avutulamayan *anksiyete* ve *gittikçe artan analjezi ihtiyacı* hekimi uyarmalıdır. Distal ekstremitte perfüzyonu, radial arter nabzının muayenesi, kapiller dolum ve parmakların ısısına bakarak değerlendirilir. Nörolojik değerlendirme yapılabildiği ölçüde radial, ulnar ve median sinirlerin duyu dağılım alanları muayene edilir. Motor fonksiyonları değerlendirmek oldukça güç olacaktır. Bir diğer önemli nokta da çocuğun başka yaralanması varsa bunun gözden kaçırılmamasıdır. Çünkü çocuk en çok ağrıyan yeriyle ilgileneceğinden diğer yaralanmalar atlanabilir. Beraber görülen en sık yaralanmalar distalde skafoid veya diğer karpal kırıklar ve proksimalde suprakondiler humerus kırıklarıdır. Geleneksel düz radyografiler pediatrik önkol kırıklarının değerlendirilmesi için yeterlidir. Ancak filmlerin el bileği ve dirsek eklemlerini içine alacak şekilde uygun çekilmiş ön-arka ve yan grafi olması gerekir.

Metafizyal Kırıklar

1. **Torus Kırıkları:** Tek korteksi içine alan, açık el üzerine düşmeyle oluşan metafizyal kırıklardır. Genellikle dorsal korteks kompresyona, volar korteks gerilmeye maruz kalır. Volar korteksin sağlam olması nedeniyle bu kırıklar stabil kırıklardır. Anlamlı şişlik ve deformite izlenmez. Distal radius metafizinde nokta hassasiyeti tanıyı doğrular. Torus kırıkları, 3 haftalık kısa kol atel veya alçıyla tedavi edilir. Çalışmalar, alçı uygulamasının şart olmadığını elastik bandaj veya atel uygulamasının bu tür kırıkların tedavisinde yeterli olduğunu göstermiştir (5,6). Torus kırıklarındaki en önemli nokta tanının kesin olmasıdır. Fizisi içine alan kırıklarda (Peterson tip 1 fizyal yaralanması) büyümenin durması gelişebilir. Bu tür hastalarda 6-12 ay boyunca büyümenin devam edip etmediği izlenmelidir (7).
2. **Yeşilağaç Kırıkları:** Kompresyon tarafında plastik deformasyon ve gerilim tarafındaki kortekste kırığın izlendiği inkomplet kırık tipidir. Bu kırık kompresyon ve rotasyon sonucu meydana gelir. Distal 1/3 önkol yeşil ağaç kırıkları genellikle apeks-volar angulasyon ve supinasyon yaralanması olarak karşımıza çıkar. Yeşil ağaç kırıkları, genellikle basit kapalı redüksiyon ve uzun kol alçı ile tedavi edilir.

Acil departmanında uygulanacak analjezi ve sedasyon yardımıyla kapalı redüksiyon yapılır. Redüksiyon manevrası deformasyon kuvvetlerinin aksi yönünde uygulanır ve önkol pronasyonda immobilize edilir. Apeks-dorsal angulasyonu olan ve pronasyon yaralanması ile oluşan kırık tipinde ise önkol supinasyonda immobilize edilir. Hastalar genellikle redüksiyondan 1-2 hafta sonra redüksiyonun devamı açısından kontrol edilir. Tekrar kırık riski yüksek olduğundan genellikle bu tür kırıklarda uygulanan uzun kol alçı 6 hafta kadar tutulur ve aile, alçının çıkarılması durumunda tekrar kırık riski olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

3. **Bikortikal Kırıklar**

- *1- Nondeplase Kırıklar* : Bikortikal veya komplet distal radius metafiz kırıkları, torus kırıklarından daha yüksek enerjili yaralanmalarla oluşur. Eğer açık el üzerine düşme sırasında maruz kalınan aksiyal yüklenmeye torsiyonel kuvvette eklenirse distal radius kırığına distal ulna yaralanması da eşlik edebilir. Bu tür kırıkta hasta el bileğinde ağrı ve şişlikle başvurur. Muayenede distal radius palpasyonla hassastır. Distal ulna kırığının eşlik ettiği durumda ise TFK, ulnar metafiz ve stiloid hassas ve ağrılı olacaktır. Ağrıya bağlı olarak ön kolun supinasyon ve pronasyonu ve el bileği fleksiyon ve ekstansiyonu kısıtlıdır. Radyografide metafizde transvers uzanan kırık hattı izlenir. Genellikle kısa veya uzun kol alçıyla en az 4 hafta immobilize edilerek tedavi edilir. Birçok çalışmada iyi şekilde biçimlendirilmiş kısa kol alçıların redüksiyonun devamında uzun kol alçıları kadar efektif olduğu gösterilmiştir (8,9). Radyolojik kontroller ilk karşılaşmadan 7-10 gün sonra redüksiyon kontrolü için yapılır. Yaralanmadan 4-6 hafta sonra alçı uygulaması sonlandırılır. Yeterli kaynama muayene ve tekrarlı radyografilerle kontrol edilir. Alçı sonrası eklem hareketleri ve güçlendirici egzersizler önerilir. Fizik tedavi genellikle gerekmez. 8-10 hafta sonra spor aktivitelerine katılabilir.

- *2- Deplase Kırıklar*: Distal radius metafizinin deplase kırıklarında hasta tipik olarak el bileğinde deformite ile gelir. Abrazyon, laserasyon veya açık kırığa ait bulgular bulunabilir. Redüksiyon öncesi mutlaka nörovasküler muayene yapılmalıdır. Çünkü birçok deplase kırıkta dorsal deplasman mevcuttur. Klinisyen volar yaralanma varlığını, median sinir yaralanması olup olmadığını değerlendirmelidir. Eğer açık yara mevcut ise steril pansuman ve atel uygulanarak radyolojiye gönderilmelidir. Bu şekilde yumuşak doku hasarının artması engellenmiş ve hasta daha rahatlamış olacaktır.

Nonoperatif Tedavi

Deplase kırıklara en iyi yaklaşım acil seviste sedasyon altında yapılacak kapalı redüksiyon ve alçı uygulamasıdır. Traksiyonun ardından deformite tarafına doğru kibarca tamamlayıcı kuvvet uygulanır. Bu şekilde kompresyon tarafındaki periost rahatlatılır. Ardından distal fragman proksimal fragman üzerinden kaydırılarak redüksiyon sağlanır. İyi biçimlendirilmiş şeker maşası şeklindeki atel veya alçı uygulaması redüksiyonun devamına yardımcı olacaktır. Kırıklar genellikle dorsale deplasmedir. Kırıkların yalnız %1'i volar deplasman gösterir. Volar deplasman genellikle el bileği ekstansiyonda immobilizasyon gerektirir. Önkolun supinasyon pozisyonuna alınması, 3.nokta tekniğiyle volardan molde edilecek şekilde yapılacak

alçı uygulamasını kolaylaştırır. Dorsale deplase kırıklarda önkol nötral pozisyonda yapılacak immobilizasyon yeterlidir (10). Alçı uygulaması sırasında el bileğinin ulnar deviasyonu brakioradialis kasının sebep olacağı deplasmana engel olur (11). Eğer alçı uygulaması yapıldıysa şişlik açısından mutlaka izlenmelidir. Redüksiyon ve atel veya alçı uygulamasını takiben radyografik görüntüleme ve tekrarlı yapılacak fizik muayene çok önemlidir. Hastaların büyük kısmı elevasyon ve dolaşım takibinin ardından aynı gün taburcu edilir. Ancak ciddi ağrısı olan, şiddetli şişliği bulunan fizik muayenesinden emin olunamayan hastalar hastanede izlenmelidir. İzlem için yatırılan hastalarda el bileğinin elevasyonu, sık yapılacak nörovasküler muayene ve ağrı kontrolü takip parametreleridir. Ağrı tedavisi, olası kompartman sendromu veya akut karpal tünel sendromu (AKTS) bulgularını maskeleyecek düzeyde olmamalıdır. Bu komplikasyon daha çok adolesan çağı çocuklarda distal radius dorsal angulasyonu bulunan ve deplase metafiz veya fizis kırıklarında izlenir. Semptomlar yaralanma sonrası bir iki saat içinde hızla ilerler. Hastalar elevasyon ve bandaj uygulamasına cevap vermezler. Median sinir semptomlarının elevasyonla azalmaması tersine progresif bir seyir göstermesi durumunda acil olarak karpal tünelin cerrahi gevşetmesi yapılmalıdır.

Metafizyal Kırıklarda Kabul Edilebilir Redüksiyon Parametreleri: Geriye kalan büyüme zamanı, hasta yaşı, kırığın lokalizasyonu, deformitenin hangi düzlemde olduğu kabul edilebilir redüksiyon parametreleri üzerine etkilidir. Anlamli büyüme (8mm/yıl), fizise olan yakınlık, kırığın genellikle hareket düzleminde oluşu gibi nedenlerden ötürü distal radius kırıklarındaki remodeling potansiyeli yüksektir. İlk olarak daha az stabil ve büyük miktarda açılanmasına rağmen translasyon veya Bayonet apozisyonu hemen daima yeniden şekillenir. İkinci olarak sagittal düzlem deformiteleri genellikle remodelize olur. Üçüncü olarak 11 yaşından küçük çocuklarda distal radius kırıkları genellikle remodelize olur. Daha büyük çocuklarda remodelizasyon anlamli deformiteyle birlikte görülür. Genellikle 10 yaşından küçük bir çocukta sagittal düzlemde 30°-35° ve koronal planda 20°'lik bir açılanma kabul edilebilir. Kabul edilebilir angulasyon miktarı yaşla beraber azalır. Kalan büyüme miktarı 1 yıl olan bir çocukta sagittal düzlem angulasyonu 15°-20° olarak kabul edilir. (10). Komplet deplasmanlı distal radius kırığı olan, 10 yaşından küçük 51 hastayı içeren bir çalışmada sedasyon veya lokal anestezi yapılmadan kibarca yapılan bir manipülasyonla normalden 10°'lik açılanma kabul edilerek izlenmiştir. Sagittal planda translasyon ve kırık fragmanlarının üstüste binmesi (Bayonet apozisyonu) kabul edilmiş. Takiplerinde tüm hastalarda kaynama, tam eklem hareketi ve radyolojik olarak kaynama izlendiği bildirilmiştir (12). Redüksiyon kaybının incelendiği diğer bir çalışmada tekrar açılanma hem ön-arka hem de yan grafide 15°≤ açılanma olarak kabul edilmiş. 12 yaşından küçük çocuklarda tekrar redüksiyon denenmesinin sonuçları değiştirmedeği, 12 yaşından büyük çocuklarda da konservatif takip ile çok iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Yazar, 9 yaş altında 30°, 9-12 yaşlar arası 25°, 12 yaşından büyük çocuklarda 20°'ye kadar açılanmanın kabul edildiğini bildirmiş ve tekrarlı manipülasyon önerilmemiştir (13).

Uygun Alçı Tekniği: Alçıyı değerlendirmek için birçok metod geliştirilmiştir. Tüm bunlardaki hedef efektif bir şekilde redüksiyon devamını sağlamaktır. *Alçı İndeksi:* Lateral grafideki alçının iç kenarları arasındaki mesafenin ön-arka grafideki

aynı mesafeye bölümüdür. Redüksiyon kaybını öngörmek ve alçı başarısını değerlendirmek açısından oldukça iyi bir yöntemdir (14). Önkol ve el bileği kırığı olan 558 alçı uygulanan çocuk hastada yapılan çalışmada başlangıçtaki kırık redüksiyonunun bozulduğu hastalarda bozulmayan gruba göre alçı indeksinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir (15). Başka bir çalışmada 113 hasta kısa veya uzun kol alçıyla tedavi edilmiş. Alçı indeksi $0,79 <$ hastalarda, alçı indeksi $0,71$ olan hastalara göre anlamlı redüksiyon kaybı görülmüştür (16).

Kısa kol ve Uzun kol tartışması: Redüksiyonun devamı için deplase kırıklarda alçının uygun uzunluğu konusunda tartışmalar mevcuttur. *Geleneksel olarak deplase distal radius kırıklarında redüksiyon sonrası uzun kol alçı uygulanır.* Yaygın düşünce dirsek hareketleriyle özellikle pronasyon/supinasyonun kısıtlanmasıyla redüksiyon kaybının önleneceğidir. Redüksiyonun devamında kısa kol alçı uygulamasının eşdeğer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (8,9). Bununla birlikte kısa kol alçının, önkol kırığı olan çocuklarda supinasyon ve pronasyon nedeniyle oluşan ağrıyı önlemede yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden önkol kırığında uzun kol alçı uygulaması ağrıyı azaltması ve daha rahat immobilizasyon sağlaması nedeniyle tercih edilmektedir. Ayrıca redüksiyon ve alçı immobilizasyonu sonrası ağrının en fazla olduğu ilk 48-72 saat uzun kol alçı uygulanan hastalarda analjezik ihtiyacının daha az olduğu gösterilmiştir (17). Kısa kol alçıyı savunanlar çocukların okuldan daha az geri kaldığını ve günlük aktivitelerini dahat rahat yaptıklarını savunmaktadırlar (8). *Redüksiyon kalitesi ve alçının uygun şekilde biçimlendirilmesi, alçı uzunluğundan daha önemli bir faktördür (18).*

Hasta Takibi: Alçı uzunluğundan veya redüksiyon kalitesinden bağımsız olarak deplase distal radius kırıklarının yaklaşık $1/3$ 'ünde redüksiyon kaybı izlenir. Bu da yakın radyolojik takibin ne kadar önemli olduğunu gösterir (19). Bir çok faktör geç görülen deplasmana neden olabilir. Başlangıçtaki deplasman miktarı ($\%50 <$ translasyon, $30^\circ <$ angulasyon, Bayonet appozisyon), tam olmayan redüksiyon, beraberinde görülen distal ulna kırığı, kötü açılama tekniği... Haftalık klinik ve radyolojik takip 2-3 hafta boyunca önerilir. Yanlış kaynamayı önlemek için erken dönemde redüksiyon kaybının tespiti için yakın takip gereklidir. Yaralanmadan sonraki ilk 2-3 haftada oluşacak redüksiyon kaybı tekrar kapalı redüksiyon ile düzeltilebilir. Birçok kırıkta alçı 4-6 hafta tutulur. Çocuğun yaşına bağlı olarak 2-3 ay içerisinde tüm aktivitelerine dönmesi beklenir.

Fizyal Kırıklar

Distal radiusun fizis kırıkları çocuklarda en sık görülen büyüme plağı yaralanmalarıdır. Bu yaralanmaların çoğu SH Tip 1-2 ($\%80$) kırıklarıdır. Büyümenin durması riski distal radius fizis kırıklarında yaklaşık $\%4$ 'tür. Nadir olmasına rağmen büyümede bozulmaya neden olabileceğinden bu kırık türü metafizyal kırıklardan ayrı incelenir. Kısa dönemdeki yaklaşım metafizyal kırıklardakine benzer şekildeyken bazı önemli farklar bulunmaktadır (18). Bu tür kırıklarda remodeling 10 yaşına kadar çocuklarda daha iyidir (20). Cerrahi tedavi için mutlak tek endikasyon SH Tip 3-4 kırıklarıdır. Bu tür kırıklar eklem içi kırıklar olup anatomik redüksiyon ve K teli tespiti ile tedavi edilmelidir.

1. **Nondeplase kırıklar:** Nondeplase veya minimal deplase kırıklar distal radial

fiziste yaygın görülür. Açık el üzerine düşme sonucu el bileğinde deformite veya anlamlı şişlik görülmeden el bileği ağrısıyla başvururlar. Fizik muayenede distal radial fiziste nokta hassasiyeti izlenir. Radyografide nondeplase veya minimal deplase kırık görülebilir (SH 1-2). Bu tür kırıklar metafizde izlenen torus kırıklarına benzer şekilde 3-4 hafta immobilizasyonla tedavi edilir. Bununla beraber sıklıkla radyografide normal görülmesi durumunda gizli SH Tip 1 kırığı tanısı alır. Bu yaralanma sıklıkla el bileği burkulması veya kontüzyonu ile karışabilir. Aktivite sırasında duyulan ağrı ve tekrar yaralanma riski nedeniyle bu tip kırıklar alçı immobilizasyonu ile tedavi edilmelidir.

2. **Deplase Kırıklar:**

1- SH Tip 1-2 kırıklar: Deplase distal radius fizis kırıklarının büyük çoğunluğunu oluştururlar. Acil serviste sedasyon altında yapılacak kapalı redüksiyon en iyi tedavi yaklaşımı olmakla beraber redüksiyon için agresif manevra veya aşırı güç uygulamaktan kaçınılmalıdır. Bunun yerine traksiyon ve kibarca yapılacak redüksiyon ile fizisin makaslama güçlerinden korunması gereklidir. Ayrıca tekrarlı uygulanacak redüksiyonlardan kaçınılmalıdır. Fizis iyileşmesi metafizyal kırıklardaki iyileşmeden daha hızlı olduğundan deplase SH 1-2 kırıklardan 7-10 gün sonra kapalı redüksiyon yapılması önerilmez. Geç yapılacak redüksiyon manevrası iyatrojenik fizis yaralanma riski nedeniyle büyümenin durmasına neden olabilir. Remodeling kapasitesinin çok yüksek olması nedeniyle bu tür yaralanmalarda deformitenin izlenmesi önerilir. Hızlı iyileşme nedeniyle redüksiyon kaybının tespiti için 5-7 günlük kontroller ile takip sağlanır. Alçı uygulaması 4 hafta kadar tutulur. Bundan sonra tipik olarak tamamen iyileşme görülür. Alçının sonlandırılmasından sonra atel uygulaması ve el bileği egzersizleri önerilebilir. Günlük aktivitelere tam anlamıyla dönüş 8-12 hafta sonrası beklenir. Büyümenin durmasıyla ilgili endişeler nedeniyle büyümenin iskelet matüritesi oluşana kadar 6 aylık aralarla radyolojik olarak izlenmesi uygundur (18).

2- SH 3-4 Kırıklar: Oldukça nadir (% 4-5) nispeten büyük çocuklarda ve aksiyel yüklenmenin görüldüğü yüksek enerjili yaralanmalarda izlenir. Düz radyografiler, kırık paterni ve deplasmanını değerlendirmede yetersiz kalabilir. Bu durumlarda Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile değerlendirmek gerekebilir. Nondeplase kırıklar, nondeplase SH 1-2 kırıklar gibi tedavi edilebilir. Deplase kırıklar özel dikkat ister. Çünkü bu kırıklar fizisi içine alan eklem içi kırıklardır. Uygun şekilde iyileşmesi için anatomik dizilim sağlanması gerekir. Bazı vakalarda kapalı redüksiyon ve alçılama yeterli görülürken birçok vakada redüksiyon ve perkütan pinleme veya açık redüksiyon ve internal fiksasyon gereklidir (18).

Distal Ulna Kırıkları

1. **Metafizyal Kırıklar :** Distal ulnar metafizyal kırıklar büyük çoğunlukla açık el üzerine düşme sonucu aynı tarafta distal radius kırığı ile beraber izlenir. Çoğu distal ulna kırığı distal radius kırığının redüksiyonuyla redükte olur. Eğer radiusun redüksiyonu kabul edilebilir sınırlarda ise Bayonet appozisyonu ve 20°-30°'lik angulasyon ulna için kabul edilebilir sınırlardır. Nadir vakalarda perkütan redüksiyon ve pinleme veya açık redüksiyon kabul edilemeyen dizilim

durumlarında endikedir. Birçok vakada ise radius kırığının tedavisi için uygulanan alçı uygulaması distal ulnar metafizyal kırık iyileşmesi için de yeterlidir.

2. **Fizis kırıkları ve Stiloid kırığı** : SH kırıkları yaygın olarak görülmez. Ulnar SH 1-2 kırıkları en çok distal radius kırıklarıyla beraber görülür. Ulnar stiloid (veya epifiz kırığı) distal radius kırıklarının üçte birinde görülür (10). Metafizyal ulna kırıklarında olduğu gibi radius kırığının redüksiyonu sırasında pasif bir şekilde redükte olur. Sorunsuz bir şekilde kaynar. Klinik ve radyolojik olarak bu kırıkların izlenmesi önemlidir. Çünkü büyümenin durması sonucu ulnar kısalma görülebilir. Distal ulnar fizis yaralanması sonucu büyümenin durması % 55 gibi yüksek oranda görülür. Bu oran distal radiusta izlenenden çok yüksektir (21). Birçok vakada ulnar stiloid kırığı distal radius kırığı ile beraber çocuk ve adolesanlarda izlenir. Radiusun alçı ile tedavisi sırasında ulnar stiloid kırıklarının bir kısmı iyileşirken çoğunluğu radyolojik olarak kaynamaz. Bu kaynamamaya rağmen hastaların çok büyük bir bölümünde klinik sonuçlar çok iyidir. Ulnar tarafta el bileği ağrısı, instabilite veya fonksiyonel kısıtlılık izlenmez (22). Çünkü hastaların büyük çoğunluğunda TFK sağlamdır ve distal radioulnar eklem (DRUE) stabilitesi korunmuştur. Ulnar stiloidin semptomatik kaynamaması el bileğinde ulnar tarafta ağrı ve hareket sırasında “klinik” ile klinikte kendini gösterir. Ulnar stiloid kırığı bulunan nadir vakalarda ise yüksek enerjili travma sonucu DRUE instabilitesi izlenir. Bu tür bir kırık tespit edildiğinde bazı yazarlar gergi bandı fiksasyonu ve TFK onarımını önerirler (18).

Pediyatrik Galeazzi Kırığı

DRUE ayrışması ile beraber distal radius kırıkları Galeazzi kırıkları olarak adlandırılır. Bu kırıklar ileri derecede pronasyondaki el bileğine aksiyel yüklenme ile oluşur. Pediyatrik hastalarda DRUE instabilitesi büyük çoğunlukla deplase distal ulnar fizyal yaralanmanın sonucu olarak görülür. Tedavinin amacı distal radius migrasyonunu engellemek ve distal radioulnar eklemi tespit etmektir. Yetişkinlerin aksine DRUE’i stabilize eden ligamentler sağlam kalarak kırılan ulnar epifizyal fragmana yapıştırlar. Bu sebeple çocuklarda görülen Galeazzi kırıklarının büyük çoğunluğunda kapalı redüksiyon ve ön kolun supinasyonda alçı uygulamasıyla çok iyi klinik sonuç elde edilir. Daha büyük çocuklarda Galeazzi kırıkları için açık redüksiyon gerekebilir. Bu durumda rijit plak fiksasyonunu tercih etmek gerekir (10). Eğer redüksiyon ve stabilizasyon sonrası distal radioulnar eklem instabil ise eklem supinasyonda redükte edilir ve ulnadan radiusa transvers K teli uygulanabilir. Ekstansör karpı ulnaris veya periostal yapının araya girmesi nedeniyle redükte edilemeyen DRUE ayrışması durumunda cerrahi tedavi uygulanabilir. Bu yaralanmanın uzun dönem sekeli olarak supinasyon ve pronasyon kısıtlılığı, ulnar sinir disfonksiyonu ve ısrar eden DRUE instabilitesi görülebilir.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi Endikasyonlar: açık kırıklar, redükte olmayan kırıklar, kompartman sendromu veya karpal tünel sendromu olan kırıklar, şiddetli şişlik bulunan kırıklar (alçı önerilmez), aynı tarafta stabilizasyon gerektiren kırığı olan (suprakondiler

humerus kırığı gibi, alçı önerilmez), redüksiyon kaybı nedeniyle tekrar manipülasyon ihtiyacı olan kırıklar (23). Masif yumuşak doku yaralanmalarında eksternal fiksator uygulaması bir rezerv tedavi seçeneği olarak görülmelidir. Kırıklar araya giren yumuşak doku nedeniyle redükte edilemeyebilir. Dorsale deplase kırıklarda yumuşak doku genellikle pronator kuadratus veya fleksör tendonlardır (24). Nadir olarak görülen volare deplase kırıklarda ise ekstansör tendonlar araya girebilir. Tekrar redüksiyon ihtiyacı olan hastalar genellikle daha büyük çocuklardır. Bu tür hastalarda K teli ile tespitten kaçınmamak gerekir (25). Kompartman sendromu veya karpal tünel sendromu şüphesi olduğu durumlarda hemen kırığın stabilizasyonu gerekir. Çünkü stabilizasyon yumuşak doku hasarının artmasını engeller.

Açık Kırıklar

Açık kırıkların ilk tedavisinde enfeksiyondan korunmadan en önemli faktör IV antibiyotik uygulamasıdır. Daha sonra kırık sedasyon altında kapalı redükte edilir. Yara steril pansuman yapılır ve ardından atel veya alçı uygulanır. Açık kırıklarda en erken dönemde ameliyathanede irrigasyon ve debridman yapılması uygundur. Pedyatrik hastalarda izlenen enfeksiyon oranları yetişkinlerdekine benzerdir. Yaralanmadan 6-8 saat içinde cerrahi uygulanan hastada 8-24 saat sonra cerrahi uygulananlara göre daha düşük enfeksiyon oranları saptanmıştır (26). Ameliyathanede açık yara kırık sonlanmalarını görece şekilde genişletilir. Ölü dokular temizlenir, irrigasyon yapılır. Yumuşak dokunun durumuna göre yara primer kapatılabilir veya negatif basınçlı yara tedavisi uygulanabilir. Tekrarlı cerrahi debridman gerekebilir. Birçok vakada cerrahi tespit ve atel uygulaması yapılır. Son yapılan irrigasyon ve debridmanı takip eden 24-48 saat IV antibiyotik tedavisine devam edilir.

Kapalı redüksiyon ve Pinleme

İnstabil distal radius kırıklarında dizilimin sağlanması için kapalı redüksiyon ve perkütan pinleme uygun tedavidir. Bazı metafizyal ve metadiyafizyal kırıklarda pin ile tespit proksimalden fizise doğru sağlanabilirken çoğu metafizyal kırıklarda tespit fizisten proksimale doğru yapılır. Pinleme sonrası kısa veya uzun kol alçı uygulanır. Genellikle cerrahi sonrası 3-4. haftada radyolojik iyileşmeyi teyit ederek pinleri çekilebilir. Son yapılan çalışmalarda redüksiyon sonrası ilk 2 hafta içinde redüksiyon kaybının %21-34 olduğu gösterilmiştir (19,27). Redüksiyon kaybını önlemek için deplase distal radius kırıkları redüksiyon ve perkutan K teli tespiti sonrası alçı immobilizasyonu uygulanabilir (1,19). K teli tespitini savunanlar redüksiyon kaybını gösteren önemli prediktif faktörlerin ilk gelişteki komplet deplasman miktarı, ilave ulnada kırık, sedasyon ve/veya lokal anestezi altında yapılan manipülasyon olduğunu, tamamen deplase radius distal kırığı olan hastalara mükemmel redüksiyon elde edilse dahi genel anestezi altında K teli tespiti yapılması gerektiğini savunmaktadırlar (19).

Başka çalışmalar kapalı redüksiyon ve alçılama ile perkütan pinlemeyi karşılaştırdıklarında benzer klinik sonuçlar raporlamışlardır (28). Birçok çalışma kapalı redüksiyon ve pinlemenin ardından pin dibi enfeksiyonun nadir olduğunu ve görüldüğünde de yüzeysel enfeksiyon olduğunu bildirmişlerdir (28,29). Yüzeysel enfeksiyonlar genellikle pin dibi bakımı ve oral antibiyotiğe iyi cevap verir. Nadiren

cerrahi gerekir. Uzun dönem geriye yönelik yapılan 884 vakanın tarandığı bir çalışmada sadece 12 (%1,4) vakada ciddi pin ile ilişkili enfeksiyon saptanmıştır. Tanılar içerisinde selülit, osteomyelit, septik artritis ve yumuşak doku absesi bulunmaktadır (30). Pin dibi enfeksiyonunun erken tanınması derin yumuşak doku absesi veya osteomyelite ilerleme riskini önlemek açısından önemlidir.

Açık Redüksiyon ve İnternal Fiksasyon

En sık endikasyonlar; açık kırıklar, kapalı redükte olmayan kırıklar, yanlış kaynama nedeniyle osteoklasis gerektiren kırıklar ve eklem içi kırıklardır. Plak ile tespit bir seçenek olmakla beraber açık kırık tespitinde K teli kullanımı daha yaygındır. Açık redüksiyon ve plak uygulamasının endike olduğu durumlar; parçalı kırıklar, SH 3-4 eklem içi kırıklardır.

1. **Dorsal yaklaşım:** Kapalı redüksiyonla redükte edilemeyen veya tamamen iyileşmemiş metafizyal kırıklarda en iyi yaklaşım sınırlı dorsal yaklaşım ve perkütan pin tespitidir. 2-3 cm'lik dorsal el bileği insizyonu brakioradialis tendonunun ulnar kenarından yapılır. Ekstansör retinakulum açılır ve brakioradialis ile ekstansör tendonlar ayrılarak kırık sahasına ulaşılır. Küçük bir elevatör yardımıyla kırık hattına giren dokular kibarca çıkartılır. Kallus dokusu temizlenir. Ardından açık redüksiyon floroskopi eşliğinde yapılır ve kırık K teli yardımıyla tespit edilir. SH 3-4 kırıklar başvuru zamanından bağımsız olarak eklem içi dizilimin tam olarak sağlanabilmesi için açık redüksiyon ve plak fiksasyonu ile tespit edilir.
2. **Volar Yaklaşım:** Apeks-volar açılanması olan kırıklar en yaygın olarak bu yolla açık redüksiyon yapılır. Özellikle bu kırıkların eklem içi uzanımı varsa plak tespiti gerektiğinde mesela parçalı kırıklarda dorsal yüzden çok volar distal radius tercih ediyoruz. Her yaş grubundaki metafizyal kırıklarda plak tespiti uygulanabilse de 2 yıldan daha az büyüme zamanı kalan adolesanlarda uygulanması daha uygundur (18).

Komplikasyonlar: En sık görülen komplikasyonlar malunyon, tekrar kırılma, büyüme arresti, periferik sinir yaralanması ve kompartman sendromudur. Bunun dışında kaynamama, çapraz kaynama, aşırı büyüme, enfeksiyon, tendon rüptürü veya araya girmesi, ve refleks sempatik distrofi komplikasyonları da bildirilmiştir.

Malunyon: Radyolojik olarak en sık görülen komplikasyon olmakla beraber semptomatik malunyon çok nadirdir. En sık görülen problem kozmetik görünümünden hasta memnuniyetsizliğidir. Bu durum nadir görülen volare deplase kırıklarda izlenir. Çünkü apeks-dorsal deformiteyi saran yumuşak doku daha azdır. Semptomatik malunyon iskelet gelişimini tamamlamamış hastalarda nadir olmakla birlikte geliştiği durumda osteotomi ile düzeltilbilir. Geleneksel olarak dril yardımıyla osteoklasis ve alçılama şeklinde uygulanır. Açık osteotomi ve rijit internal fiksasyon uygulamasını savunan yayınlarda vardır (31).

Büyümenin durması: Distal radius fizis kırıklarında (% 4) nadirdir. Risk konusunda hasta ve ailesi bilgilendirilmelidir. Bu durum nadir olmakla birlikte ve genellikle de SH tip 5 crush yaralanma (fizisin) olmasıyla beraber tanı ancak geriye

dönük olarak konulabilir. Distal radius fizis yaralanmasının erken tespiti ancak distal radiustaki dizilimin bozulması veya ulnaya göre radiusta kısalmanın olduğunu (pozitif ulnar varyans) gösteren radyolojik bulgularla olur. Büyüme ile deformededeki kötüleşme hastalar tarafından ulnar tarafta çıkıntı ve daha sık olarak aktiviteye bağlı el bileği ulnar taraf ağrısı ve hareket kısıtlılığı olarak bildirilir. Cerrahi girişimin endike olduğu durumlarda ulnar varyansın düzeltilmesi, DRUE'in restorasyonu ve ağrısız TFK elde edilmesi amaçlanır. Minimal deformatsi bulunan hastalar ve en az 2 yıl büyüme zamanı kalan hastalarda bar rezeksiyonu ve lokal yağ interpozisyonu uygulaması denenebilir. Barın kesin uygulama noktasının tanımlanması kritik öneme sahip ve en güvenilir olarak Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tespit edilir. Deformite oluşmadan önce komplet radial epifizyodez, ulnar kısaltma ve distal ulnar epifizyodez en iyi tedavi seçeneğidir. Eğer TFK patolojisinden şüpheleniliyorsa beraberinde el bileği artroskopisi gerekli olabilir. Distal radiusta büyümenin durması sonucu oluşan kompleks deformatsilerde ise radial osteotomi ve ulnar taraf uzatma kombinasyonları endike olabilir (18).

Tekrar Kırılma: Distal ön kolda proksimale göre daha az izlenir. Yeşil ağaç kırıklarından sonra açık kırıklar ve K teli migrasyonu sonrası daha sık izlenir (32). Tekrar kırıklar konservatif olarak takibini savunanlar olduğu gibi açık redüksiyon internal fiksasyon ile (redüksiyonun devamını sağlama problemi) tedaviyi savunanlar da bulunmaktadır (10,32).

Periferik Sinir Yaralanması: Genellikle geçicidir ve yaralanma sırasında kırığa bağlı gerilmeyle veya araya girmeye ilişkilidir. Median sinir genellikle etkilenir. Semptomlar sıklıkla redüksiyon sonrası düzelir. Takılma veya sıkışma, yaralanma anında veya redüksiyon sırasında oluşabilir. Bu yüzden nörolojik muayenenin tedavi öncesi yapılması önemlidir (33). Bu muayene ağlayan çocukta zor olabilir. Bu yüzden muayeneyi ebeveynin kucağında ve sağlam taraftan başlayarak çocuğa güven vermek suretiyle yapılması uygun olur. Sinir fonksiyon kaybı eğer kapalı redüksiyon sonrası meydana gelmişse ve özellikle de anatomik redüksiyon sağlanamamışsa cerrahi tedavi endikasyonu ortaya çıkar. Sinir fonksiyonlarında 6-12 hafta süresince düzelme izlenmezse elektrodyagnostik çalışma ve cerrahi gözönünde bulundurulur.

Kompartman ve Akut Karpal Tünel Sendromu: Klinik bulgularla uyumsuz şiddetli ağrı en önemli kilit bulgudur. Bu durumların başarılı yönetimi tanı zamanlamasıdır. Her iki durum içinde uyanık ve şüpheli olmak gerekir.

Kaynamama, Çapraz kaynama, İnfeksiyon ve Tendon rüptürü: Çocuk distal önkol kırıklarında bu komplikasyonlar nadirdir. Komplike olmayan kapalı kırıklarda genellikle kaynamama izlenmez. Kaynamama durumunda altında yatan başka bir patoloji düşündürür (konjenital psödoartroz veya osteomyelit gibi). Çapraz kaynama durumunda uygulanan cerrahi rezeksiyonun çocuklarda erişkinlere göre başarı oranı düşüktür (34). Tendon yaralanması başlangıçta sinir yaralanması veya kompartman sendromu ile karışabilir. Dikkatli bir fizik muayene ile doğru tanı konulur. Tendon sıkışmasında duyuşal değişiklikler ve ağrı eşlik etmez ve genellikle redüksiyona dirençli kırık deplasmanı ile ilişkilidir.

Refleks Sempatik Distrofi (RSD): Ağrı ve vazomotor disfonksiyonla karakterize bir klinik durumdur. Daha çok travma sonrası yetişkinlerde ve üst ekstremitede izlenir. RSD çocuklarda distal önkol kırıklarından sonra izlenebilse de alt ekstremitede daha yaygındır. Çocuklarda görülen RSD tedavisi; fizik tedavi, fizyolojik tedavi, transkutan elektrik stimülasyonu, trisiklik antidepresan tedavilerine yanıt verir.

SONUÇ: Distal radiusun metafizyal ve fizyal kırıkları çocuklarda yaygın olarak görülür. Bir çok vakada en iyi tedavi kapalı redüksiyon ve alçılama değildir. Redüksiyon ve alçılama prensipleri uygun olarak tatbik edildiğinde klinikteki farklı uygulamalara rağmen uzun dönem sonuçlar bu yaralanmalarda genellikle çok iyidir. Cerrahi endikasyonlar açık kırıklar, eklem içi kırıklar, redükte olmayan kırıklar ve redüksiyon kaybına uğrayan instabil kırıklardır. Cerrahi olarak en yaygın uygulanan tedavi kapalı redüksiyon ve perkütan pin tespiti olmakla beraber özellikle adolesan çağda izlenen eklem içi kırıklarda açık redüksiyon ve plak tespiti de genel olarak uygulanan tedaviler arasındadır. Ortopedi doktorunun dikkat etmesi gereken en önemli komplikasyonlar AKTS, büyümenin duraklaması ve uzun dönem sonuçlar açısından bu problemlerin takibidir.

Kaynaklar

1. Sengab A, Krijnen P, Schipper IB. Displaced distal radius fractures in children, cast alone vs additional K-wire fixation: a meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018; Oct 1.
2. Randsborg PH, Gulbrandsen P, Benth JS. Fractures in children: epidemiology and activity specific fracture rates. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95:e42 (1–4).
3. Hedstrom EM, Svensson O, Bergstrom U. Epidemiology of fractures in children and adolescents. *Acta Orthop.* 2010;81(1):148–53.
4. Peterson HA. Physeal fractures: part 3. Classification, *J Pediatr Orthop.* 1994;14:439.
5. Vernooij CM, Vreeburg ME, Segers MJ. Treatment of torus fractures in the forearm in children using bandage therapy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72:1093–7.
6. Kropman RHJ, Bemelman M, Segers MJM. Treatment of impacted greenstick forearm fractures in children using bandage or cast therapy: a prospective randomized trial. *J Trauma.* 2010;68:425–8.
7. Aminian A, Schoenecker PL. Premature closure of the distal radial physis after fracture of the distal radial metaphysis. *J Pediatr Orthop.* 1995;15:495.
8. Bohm ER, Bubbar V, Yong Hing K. Above and below-the elbow plaster casts for distal forearm fractures in children. A randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:1.
9. Webb GR, Galpin RD, Armstrong DG. Comparison of short and long arm plaster casts for displaced fractures in the distal third of the forearm in children. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:9.
10. Herring JA, Ho C. Upper Extremity injuries. Herring JA, editor. *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics.* Elsevier Saunders, Philadelphia; 2014;33:1245-352.

11. Edmonds EW, Capelo RM, Stearns P. Predicting initial treatment failure of fiberglass casts in pediatric distal radius fractures: utility of the second metacarpal-radius angle. *J Child Orthop.* 2009;3:375.
12. Crawford SN, Lee LS, Izuka BH. Closed treatment of overriding distal radial fractures without reduction in children. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(3):246–52.
13. Roth KC, Denk K, Colaris J W, Jaarsma RL. Think twice before re-manipulating distal metaphyseal forearm fractures in children. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014;134:1699-707.
14. Debnath UK, Guha AR, Das S. Distal forearm fractures in children: cast index as predictor of re-manipulation. *Indian J Orthop.* 2011;45(4):341–6.
15. Chess DG, Hyndman JC, Leahey JL. Short arm plaster cast for distal pediatric forearm fractures. *J Pediatr Orthop.* 1994;14:211–3.
16. Webb GR, Galpin RD, Armstrong DG. Comparison of short and long arm plaster casts for displaced fractures in the distal third of the forearm in children. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88A:9–17.
17. Giacalone M, Capuab T, Shavitc I. Short and long arm cast and pain after discharge in children who underwent reduction of distal forearm fracture in the Emergency Department: A study protocol for a randomized comparative effectiveness study. *Contemporary Clinical Trials Communications.* 2018;11: 46-9.
18. Pannu GS, Herman M. Distal Radius-Ulna Fractures in Children. *Orthop Clin N Am.* 2015;46(2):235-48.
19. Zamzam MM, Khoshhal KI. Displaced fracture of the distal radius in children: factors responsible for redisplacement after closed reduction. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87B:841–3.
20. Houshian S, Holst AK, Larsen MS. Remodeling of Salter-Harris type II epiphyseal plate injury of the distal radius, *J Pediatr Orthop.* 2004; 24:472.
21. Golz RJ, Grogan DP, Greene TL. Distal ulnar physeal injury. *J Pediatr Orthop.* 1991;11:318–26.
22. Abid A, Accadbled F, Kany J. Ulnar styloid fractures in children: a retrospective study of 46 cases. *J Pediatr Orthop B.* 2008;17:15–9.
23. Noonan KJ, Price CT. Forearm and distal radius fractures in children, *J Am Acad Orthop Surg.* 1998;6:146.
24. Holmes JR, Louis DS. Entrapment of pronator quadratus in pediatric distal-radius fractures: recognition and treatment. *J Pediatr Orthop.* 1994; 14:498.
25. Yung SH, Lam CY, Choi KY. Percutaneous intramedullary Kirschner wiring for displaced diaphyseal forearm fractures in children, *J Bone Joint Surg Br.* 1998; 80:91.
26. Skaggs DL, Friend L, Alman B. The effect of surgical delay on acute infection following 554 open fractures in children. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(1):8–12.

27. Asadollahi S, Ooi KS, Hau RC. Distal radial fractures in children: risk factors for redisplacement following closed reduction. *J Pediatr Orthop.* 2015;35(3):224–8.
28. Miller BS, Taylor B, Widmann RF. Cast immobilization versus percutaneous pin fixation of displaced distal radius fractures in children: a prospective, randomized study. *J Pediatr Orthop.* 2005;25:490–4.
29. Hsu LP, Schwartz EG, Kalainov DM. Complications of K-wire fixation in procedures involving wrist and hand. *J Hand Surg Am.* 2011;36(4):610–6.
30. Tosti R, Foroohar A, Pizzutillo PD. Kirschner wire infections in pediatric orthopaedic surgery: a 17-year experience. *J Pediatr Orthop* 2014;29.
31. Trousdale RT, Linscheid RL: Operative treatment of malunited fractures of the forearm, *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77:894.
32. Schwarz N, Pienaar S, Schwarz AF. Refracture of the forearm in children, *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78:740.
33. Cullen MC, Roy DR, Giza E. Complications of intramedullary fixation of pediatric forearm fractures, *J Pediatr Orthop.* 1998;18:14.
34. Vince KG, Miller JE: Cross-union complicating fracture of the forearm. Part I: adults, *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69:640.

BÖLÜM X

TÜBERKÜLOZ MENENJİT

Reyhan ÖZTÜRK

(Uzm. Dr.), Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi

drreyhan@hotmail.com

Orcid:0000-0002-0969-3961

Tüberküloz enfeksiyonu (TB), tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen hala tüm dünyada ölümlere neden olmaya devam eden önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. En sık akciğer tüberkülozu olarak karşımıza çıkmakla birlikte tüm organları tutabilir. Akciğer dışı tutulum, pulmoner odakla birlikte olabileceği gibi, dissemine tüberkülozlu hastalarda olduğu gibi tek başına da ortaya çıkabilir.

Tüberküloz menenjit (TBM), ekstrapulmoner tüberkülozun en ciddi klinik formudur, mortalite ve morbiditesi, onu önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Çocuklar çok daha savunmasızdır ve HIV ile enfekte hastalarda tüberküloz menenjit insidansı yüksektir. Anti-TB kemoterapisindeki ilerlemelere rağmen, TBM'den kaynaklanan ölüm oranı yetişkinlerde %50, çocuklarda %20 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (1,2). Tanıdaki güçlükler nedeniyle tıbbi acil bir durum olan tüberküloz menenjitin tedavisinde meydana gelebilecek gecikme, mortalite ve morbidite oranını arttırmaktadır. Bu nedenle TBM tanısından şüphelenilen tüm hastalarda anti-tüberküloz tedavi derhal başlanmalıdır.

1. *Mycobacterium tuberculosis* patogenezi

Tüberküloz enfeksiyonu, *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) basilini içeren damlacıkların inhalasyonu ile bulaşır. Akciğerlerde, M. tuberculosis içeren aerosol damlacıklarının inhalasyonunu takiben lokalize bir enfeksiyon başlatılır ve alveolar makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler (DC'ler) aktive olur ve çok sayıda sitokin, kemokin ve antimikrobiyal peptid salgılar (3). Basiller alveolar makrofajlar tarafından fagosite edildikten sonra, hücre içinde hızla çoğalmaya başlar, makrofajı parçalayarak hücre dışına çıkar, ortamdaki diğer makrofajlar tarafından fagosite edilir, onların içinde de çoğalmaya başlar ve aynı olaylar tekrarlar. Bu olayların devam etmesiyle ortamdaki basil sayısı hızla artar, kemotaktik faktörlerin de etkisiyle makrofajlar, monositler bu bölgede toplanır. İzleyen gün ve haftalarda epitelioid histiyositlere dönüşür ve Langerhans dev hücrelerini oluşturur. Bunların oluşturduğu odak lenfositler tarafından çevrelenir ve böylece "tüberkül" veya "granülom" olarak tanımlanan ilk TB lezyonu oluşur (4).

Bakteriler lenfatik dolaşım ile akciğerdeki bölgesel lenf düğümlerine yayılır primer veya Ghon kompleksini oluşturur. Bu zamanda, tüberkülin test pozitifliği saptanır. Bakterilerin akciğerin diğer bölümleri de dahil olmak üzere birçok organa hematojen yayılımı gerçekleşebilir (5). Hematojen yayılım sırasında mikobakteriler ventriküllerde veya subaraknoid boşlukta birikebilir ve bu birikme bölgelerinde granülom oluşumuna yol açabilir (6).

Bu aşamadan sonra sürecin progresyonu konağın immunitesi, fizyolojik durumu ve etkenin virulansı gibi çeşitli faktörlerin etkisine göre bir seyir gösterir (7). Çoğu sağlıklı insanda, *M. tuberculosis* enfeksiyonu genellikle hiçbir belirtiye neden olmaz, çünkü kişinin bağışıklık sistemi, doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık yoluyla bakterileri öldürmeye çalışır. *M.tb* ile enfekte olmuş kişilerin yüksek bir yüzdesi gizli veya kalıcı enfeksiyon geliştirir, ancak yaşamları boyunca yalnızca yüzde 10'u hastalık geliştirir (8). Edinilmiş hücresel bağışıklık, enfeksiyondan iki ila sekiz hafta sonra gelişir ve granülomlar oluşturur, enfeksiyonu engeller ve organizmanın daha fazla replikasyonunu ve yayılmasını sınırlar.

TBM'de damarlarda vaskülit gelişimi ve bu damarların beslediği alanlardaki enfarktüsler, hayatta kalanlar arasında uzun vadeli nörolojik defisitlere önemli bir katkıda bulunur (9). Kranial sinir bozukluğu, enfarktüstün veya eksudanın yaptığı kompresyondan kaynaklanabilir (10).

2. Epidemiyoloji

90 yıllık aşılama ve 60 yıllık kemoterapiye rağmen, tüberküloz bulaşıcı bir ajandan kaynaklanan dünyanın önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), her yıl TB'den yaklaşık 10,4 milyon yeni vaka ve 1,8 milyon ölüm olduğunu tahmin ediyor. Bu yeni vakaların üçte biri (yaklaşık 3 milyon) sağlık sistemi tarafından bilinmiyor ve birçoğu uygun tedavi almıyor (11). WHO yeni vakaların %10'unun çocuklar arasında ve %11'inin insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile yaşayan bireyler arasında gerçekleştiğini tahmin etmektedir (12). Genel olarak tüberküloz ile ilgili olarak, dünya nüfusunun üçte birinin *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olduğu ve yaklaşık 15 milyon kişinin aktif klinik hastalığa sahip olduğu tahmin edilmektedir. HIV enfeksiyonunda, TB genellikle atipiktir, sıklıkla ekstrapulmoner hastalığa neden olur ve hastalarda TBM insidansı yüksektir (13). 2000'li yılların ortalarından bu yana, küresel TB insidansı, her yıl bildirilen yeni TB vakalarının mutlak sayısı ile birlikte yavaş da olsa azalmaktadır. Bununla birlikte, Güneydoğu Asya ve Sahra Altı Afrika'daki yüksek yükü olan ülkelerde insidans oranları cesaret kırıcı derecede yüksek olmaya devam etmektedir.

3. Tüberküloz santral sinir sistemi tutulumu

TB çoğunlukla bir akciğer hastalığı olarak kendini gösterir, ancak diğer vücut bölgelerini de etkileyerek ekstrapulmoner TB'ye (EPTB) neden olur. Tüm EPTB vakalarının yaklaşık %5'i, *M. tuberculosis*'in meninklere ve beyin omurilik sıvısına (BOS) yayılmasından kaynaklanan tüberküloz menenjitidir (14). Tüberküloz enfeksiyonlarında santral sinir sisteminde, menenjit, tüberküloz oluşumu, arterit,

beyin omurilik sıvısı (BOS) akışının tıkanması, omurilik tutulumu ve inmeyi içeren vasküler komplikasyonlar karşımıza çıkabilir (3). Tüberküloz menenjit santral sinir sistemi (SSS) tüberkülozunun en yaygın şeklidir.

Garg ve arkadaşları SSS tüberkülozunu intrakraniyel ve spinal şeklinde sınıflandırmıştır (15).

Intrakraniyel: Tüberküloz menenjit (TBM), Milier tüberkülozlu TBM, Tüberküloz ensefalopati, tüberküloz vaskülopati, yer kaplayan lezyonlar;tüberküloz (tek ya da çoklu), multiple küçük tüberkülozlu milier tüberküloz, tüberküloz absesi.

Spinal: Pott'un omurgası ve Pott'un parapleji, tüberküloz araknoidit (miyeloradikülopati), nonosseöz spinal tüberküloz, spinal menenjit.

4. Klinik

Klinik spektrum geniştir ve spesifik olmaması erken tanıyı zorlaştırabilir. Tüberküloz menenjit, çeşitli tüberküloz formları arasında en şiddetli olanıdır, yaklaşık %30 mortalite ve hayatta kalanların %50'sinde nörolojik sekel kalır. Çocuklar yetişkinlerden daha sık TBM'den muzdariptir (16). Tüberküloz menenjit semptomları bir gün ile 6 ay arasında değişebilen akut, subakut veya kronik menenjit olarak ortaya çıkabilir (17), fakat en sık tanıdan önce haftalarca sürebilen semptomları olan subakut bir hastalık olarak karşımıza çıkar. Düşük dereceli ateş, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, kusma ve/veya kişilik değişikliklerinin olduğu bir prodromal faz birkaç hafta sürebilir, bundan sonra hastalarda daha şiddetli baş ağrısı, mental durum değişikliği, felç, hidrosefali ve kraniyal nöropatiler gelişebilir (18). Pulmoner TB ile ilgili semptomlar (örn. öksürük gibi) tabloya eşlik edebilir. Meningeal bulgular, fokal defisitler, görme kaybı, kraniyal sinir felçleri ve kafa içi basınç artışı baskın klinik özelliklerdir (19). Özellikle beyin tabanındaki belirgin inflamasyona bağlı işitme kaybı gelişir. Eğer tedavi edilmezlerse hastaların büyük çoğunluğu başlangıçtan 3-4 hafta sonra kaybedilir (20).

Daha az yaygın olarak, tüberküloz menenjit, kişilik değişiklikleri ve sosyal geri çekilme ile karakterize ilerleyici bir demans olarak ortaya çıkabilir . İlk başvuru sırasında kraniyal sinir felçleri olabilir. Altıncı sinir felci en yaygın olanıdır, ancak ikinci, üçüncü, dördüncü ve sekizinci sinirler de tutulabilir (21).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada en sık görülen şikayetler baş ağrısı (%87) ve bulantı-kusma (%63) ve ateş (%45), en sık görülen fizik bulgular ense sertliği (%70), bilinç değişiklikleri (%57) olarak bildirilmiş (22).

Farinha ve arkadaşlarının çalışmasında çocuk hastalarda bilinç değişikliği en sık görülen semptom olarak bildirilirken (%79), fokal nörolojik belirtiler ve ateş bunu takip eden bulgular olarak bildirilmiş (%66). Nöbet erişkin hastalarda da görülmekle birlikte çocuklarda %50'ye varan oranlarda bildirilmektedir (23).

TBM, Nörolojik tutulumu göre üç klinik evre olarak sınıflandırılır:

Evre 1. Bilinç açık, fokal nörolojik semptom ve hidrosefali yok.

Evre 2. Konfüzyon ve fokal nörolojik bulgular; kraniyal sinir paralizisi, hemiparezi.

Evre 3. Stupor, koma, nöbetler,çoklu kraniyal sinir felci, belirgin parapleji, hemipleji (24).

Beyindeki tüberkülomlar kitle etkisi gösterebilirler. TBM bir çocukluk hastalığı iken, tüberkülomlar ve omurilik tüberkülozu çoğunlukla yetişkin tezahürüdür (13). Bilgisayarlı tomografi (BT) de tüberkülomlar tek ya da çok sayıda görülebilir.

İlerleyici ağrı, omurilik disfonksiyonu veya cauda equina ve BOS'ta düşük düzey inflamasyon bulgularıyla kendini gösteren kronik araknoidit santral sinir sistemi tüberkülozunun daha nadir görülen bir formudur

Hastalar, omurilik tutulumunda alt ekstremitelerde ya da tüm ekstremitelerde duyu kaybı ile kendini gösteren subakut myelopati ile başvururlar, ek olarak menenjit bulguları da olabilir (20).

5. Prognoz

SSS tüberkülozunun prognozu, M. tuberculosis enfeksiyonunun teşhis edildiği evreye ve bunu takip eden enfarktüs ve hidrosefali gibi komplikasyonlara bağlıdır. Prognoz, son derece yüksek ölüm oranları ile diğer tüberküloz formlarına kıyasla özellikle kötüdür (25). Hastanın başvuru anındaki klinik evresi en önemli prognostik faktördür (15).

Tüberküloz menenjitte ölüm ve sakatlık nedenleri çok faktörlüdür. Ana patolojik mekanizmalar, hidrosefali ile veya hidrosefali olmadan kalıcı veya ilerleyici kafa içi basıncı, optik sinirlerin tutulumu veya görme kaybına yol açan optik kiazma, kranial nöropatiler, araknoidit ve felce yol açan serebral kan damarlarının vaskülitidir (26).

Chiang ve arkadaşlarının çalışmasında çocuklarda TBM'de ölüm riski %19.3 ve nörolojik sekel olmadan hayatta kalma olasılığı %36.7 olarak bildirilirken hayatta kalanlar arasında nörolojik sekel riski %53,9 olarak bildirilmiş (27). Thao ve arkadaşlarının mortalite için prognostik kriterleri belirlemeyi amaçladıkları çalışmalarında HIV ile enfekte olan ve olmayan TBM hastaları incelenmiş ve her iki popülasyonda da artan mortalite için ortak öngörücüler, daha yüksek hastalık şiddeti derecesi ve daha düşük beyin omurilik sıvısı lenfosit hücre sayısı olarak bildirilmiş. HIV ile enfekte olmayan kişilerde, ileri yaş, önceki tüberküloz, ek deksametazon almama ve fokal nörolojik belirtiler ek risk faktörleriyken; HIV ile enfekte kişilerde daha düşük ağırlık, düşük periferik kan CD4 hücre sayısı ve anormal plazma sodyumu ek risk faktörleri olarak bildirilmiş (28).

Bazal gangliyonlarda enfarktlara yol açan vaskülit yaygın olarak ortaya çıkar ve morbidite ve mortalitenin önemli bir belirleyicisidir (29).

6. Tanı

Semptomların genellikle klasik bakteriyel menenjitte olduğu kadar ani gelişmemesi ve Mycobacterium tuberculosis'in BOS'ta saptanması zor olan bir enfeksiyon etkeni olması nedeniyle TBM'yi teşhis etmek diğer bakteriyel menenjit formlarından daha zordur. Tanı, hastalardan alınan öyküye, karakteristik klinik tabloya, nörogörüntüleme anormalliklerine, beyin omurilik sıvısındaki değişikliklere ve anti-tüberküloz ilaçlara verilen cevaba dayanır. Bilinç değişiklikleri, duyu veya güç kaybı, nöbet veya disfazi gibi nörolojik semptomlar, ateş, baş ağrısı, ense sertliği, BOS pleositozu veya menenjiti düşündüren beyin görüntüleme bulgularının olduğu durumlarda TBM akla getirilmelidir.

Tanı en iyi lomber ponksiyon ve beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesi ile konur (22, 13.30). Tüberküloz menenjitte başlangıçta BOS berraktır , bekletilince örümcek ağı şeklinde bulanıklık gelişir (31). BOS'ta protein yüksekliği (Protein >40 mg/dl), glukoz düşüklüğü (glukoz <40 mg/dl, BOS:plazma glukozu <%50) BOS pleositozu (20'den fazla hücre, %60'tan daha fazla lenfosit) ve Adenozin deaminaz (ADA) > 9 U/L olması, TBM'de BOS bulguları arasındadır (15,32). Yapılan değişik çalışmalarda, tüberkülozlu hastaların sadece plevral sıvılarında değil, beyin omurilik sıvısında, plazmasında ve serumunda ADA aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (33). Erken dönemde BOS ta saptanan hücreler polimorfonükleer lökositler olmakla birlikte birkaç gün ya da hafta içinde lenfosit hakimiyeti gelişir (15). BOS'ta çini mürekkebi ve malign hücreler negatif olmalıdır.

Mycobacterium tuberculosis için BOS mikroskopisi ve kültürünün tanısal verimi, gönderilen BOS hacmi ile artar; tanı belirsiz kalırsa lomber ponksiyonun tekrarlanması uygundur (30). BOS'un Ziehl-Neelsen (ZN) boyası ile boyanması ve mikroskopik incelemesi en yaygın olarak uygulanan hızlı tanı tekniğidir; ancak teknik uzmanlığa göre büyük ölçüde değişen %10 ila %20'lik bir duyarlılığa sahiptir (34). TBM için duyarlılık nadiren %20'yi geçer (15). İmmun bağıışıklığı baskılanmış kişilerde BOS bulguları normal olabilir (35).

BOS'ta etkenin üretilmesi birkaç haftaya uzayan sürelerde gerçekleşir. Loewenstein-Jensen besiyerinde Mycobacterium tuberculosis izole edilme oranlarını %49'a varan oranlarda bildiren çalışmalar olmakla birlikte (22), daha düşük olduğunu ifade eden çalışmalar da mevcuttur ve klinik olarak kesin, muhtemel ve olası TBM olarak tanımlanan hastalarda M. Tuberculosis için BOS kültür pozitifliği %23 olarak saptanırken, HIV ile koinfekte olan hastalarda %26 olarak bildirilmiştir (36).

Mümkün olduğunda, ya lezyonun kendisinin biyopsisi ile ya da örneğin akciğer, mide sıvısı, lenf düğümleri, karaciğer, kemik iliği gibi hastalığın ekstra nöral bölgelerinden tanısal örnekleme yoluyla histopatolojik inceleme ve mikobakteriyel kültür denenmelidir (30).

PCR gibi nükleik asit amplifikasyonuna dayalı hızlı teknikler, organizmanın spesifik DNA dizilerini tespit etmeye çalıştıkları için daha hassas ve spesifiktir (13). Clarridge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada M. tuberculosis olarak tanımlanan örneklerin %85'i PCR ile pozitif bulunmuştur. M. tuberculosis kültür pozitif grubunda, florokrom yayma pozitif ve negatif numunelerin sırasıyla %94'ü ve %62'si için PCR pozitif olarak bildirilmiştir (34).

Lipoarabinomannan (LAM) antijeni, Mtb'nin hücre duvarında bulunur ve tespiti, geleneksel TBM teşhisine bir alternatifi temsil eder. Zambiya da BOS kültürü ile doğrulanmış kesin TBM olan hastalarda yapılan bir çalışmada BOS ve üriner LAM'nin tanısal duyarlılıkları sırasıyla %21.9 ve %24.1 olarak saptanmış ve bu testlerin TBM tanısı için gerekli duyarlılıktan yoksun olduğu ifade edilmiştir (37).

GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA ABD), 2 saat içinde M. Tuberculosis'i ve rifampisin (RIF) direncini eşzamanlı olarak tespit etmek için kullanılan otomatik bir kapalı kartuş sistemidir. Ayrıca, numunedeki TB basil konsantrasyonunun yarı nicel bir tahminini (çok düşük, düşük, orta ve yüksek) yapar (36). GeneXpert, son on yılda TBM teşhisinde en önemli ilerlemeyi temsil eder, ancak hassasiyetten yoksundur ve teşhisi dışlamak için kullanılamaz (38). Metcalf ve

arkadaşları ise , şüpheli TBM'li hastalar için GeneXpert MTB/Rif testinin, herhangi bir kültür yönteminden daha hızlı sonuçlar sağlaması nedeniyle birinci basamak tanı aracı olarak kullanımını desteklemektedir (36). GeneXpert TBM olduğundan şüphelenilen erişkinlerde BOS örneklerinde kültür ve mikroskopi gibi geleneksel yöntemler gibi ilk tanı testi olarak kullanılabilir fakat bu konuda yeterli çalışma ve kanıt olmadığından ek çalışmalara gerek vardır (39).

IFN-gama salınım testi (BOS) de tanıda kullanılabilen %77-78 duyarlık, %61-88 özgüllüğe sahip olan bir testtir.

Ayırt edici patolojik süreçler meningeal inflamasyon, bazal eksüdalar, vaskülit ve hidrosefalidir.

7. Görüntüleme

Nörogörüntüleme çalışmaları hastalığın erken evrelerinde normal olabilirken, çoğu hastada bir veya daha fazla beyin görüntüleme anormalliği gelişir (40). Radyolojik görünümünü tanıyı doğrulamasına da, omuriliği tutan serebral tüberküloz ve tüberküloz tanısı için görüntüleme gereklidir (30). Göğüs röntgenografisi pulmoner tüberküloz varlığı açısından muhakkak değerlendirilmelidir. Türkiye de TBM olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada hastaların göğüs röntgenogramlarının %28'inde miliyer patern ve %26'sında aktif infiltrasyon ve boşluklar saptandığı bildirilmiştir (22). Göğüs röntgeni hiler adenopati, interstisyel miliyer patern ve parankimal infiltrat veya apikal skar için dikkatle incelenmelidir. Bu tür anormallikler çocukluk vakalarının çoğunda ve yetişkinlerin yaklaşık %50'sinde mevcuttur (41). BT veya manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) özellikle baziler bölgelerde meninkslerde kalınlaşma ve yoğun kontrastlanma gösterebilir. Hastaların çoğunda ventriküler genişleme mevcuttur. Bazal sisterna ve silvian fissüründe eksuda, hidrosefali, bazal ganglionlarda infarkt, giruslarda genişleme, tüberküloz formasyonları gibi bulgular görülebilir (15). Bazal beyinde meningeal kontrastlanma ve komünikan hidrosefali en sık görülen radyografik bulgulardır. Enfarktüsler genellikle anti-tüberküloz tedaviye rağmen ortaya çıkar ve en çok etkilenen bazal ganglionlar ve iç kapsüldür (42). Manyetik rezonans anjiyografideki anormallikler, intrakraniyal arterlerin lokalize veya yaygın stenozu, müteakip serebral enfarktüs riskini ve ilgili klinik sonuçları tahmin edebilir (43).

8. Tedavi

TB tedavisinin ilk ilkesi, tanı kanıtı elde edilene kadar ertelenmek yerine, güçlü klinik şüphe temelinde başlanması gerektiğidir. Fokal nörolojik belirtiler ve bilinç değişikliği gelişmeden tedaviye başlandığında prognoz iyidir. Nörotüberkülozun tüm formlarında antitüberküloz tedaviye klinik yanıt, eğer tanı geri dönüşümsüz nörolojik defisit kurulmadan önce konulursa mükemmeldir. Buna göre, sadece birkaç gün için bile olsa gecikme riskleri, tanıyı doğrulama çabasında ısrar edildiği sürece gereksiz ilaç tedavisinin risklerinden daha fazladır (29).

Tedavi, hastalık sürecini iyileştirmeyi, bulaşmayı hızla durdurmayı ve nüksetmeyi önlemeyi amaçlar. İki temel yönetim amacı, kafa içi basıncını azaltmak ve bakterileri

öldürürken ve intraserebral inflamasyonu kontrol ederken serebral perfüzyonu optimize etmektedir (44).

Kombinasyon ilaç rejimlerini kullanmanın amacı, bakterisidal etkiyi arttırmak, bir dereceye kadar birincil ilaç direnci olasılığını kapsamak ve tedavi sırasında ortaya çıkan direnç olasılığını azaltmaktır (29). Son denemeler ve farmakokinetik çalışmalar, tüberküloz menenjit için en iyi anti-tüberküloz ilaç rejimlerinin anlaşılmasını ilerletti, ancak optimal dozlar ve süre özellikle küçük çocuklar için belirsizliğini koruyor. İyi sonuçlar, yaygın komplikasyonların (beyin enfarktüsleri, tüberkülomlar, hidrosefali ve hiponatremi) dikkatli yönetimine ve kafa içi basıncının kontrol edilmesine bağlıdır (45).

Mevcut kılavuzlar, tedavinin en az ilk 2 ayı boyunca dört antitüberküloz ilacı (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol veya streptomisin) ile tedaviyi ve ardından ilave en az 10 ay boyunca iki ilaçla (rifampin ve izoniazid) tedaviyi önermektedir (46,13). Tüm SSS tüberküloz formları için tedavi bu şekilde önerilmektedir. Tedaviye, izoniazid (4-6 mg/kg/gün, max 300 mg), rifampisin (10-20 mg/kg/gün, max 600 mg/gün), etambutol (25 mg/kg/gün) ve pirazinamid (15-30 mg/kg/gün, max 2 g) ile başlanır. Pirazinamid yerine streptomisin 20-40 mg/kg/gün (1 gr/gün) verilebilir. Hastalar rifampisin kaynaklı hepatotoksisite için izlenmelidir (47). Etambutolun retrobulbar nörit ve streptomisinin nefrotoksik etkileri de dikkatle takip edilmelidir.

Izoniazidin BOS'a geçişi yüksek orandadır (%80-90). Hepatotoksisite, periferik nöropati, lupusbenzeri sendrom, konfüzyon, nöbet gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalı ve tedaviye piridoksin eklenmelidir. Pirazinamidin de BOS'a geçişi iyidir. rifampinin beyin omurilik sıvısı konsantrasyonları, M.tuberculosis'e karşı minimum inhibitör konsantrasyonunu zar zor aşmaktadır. Etambutolun normal şahıslarda BOS'a geçişi az veya yoktur, tüberküloz menenjitli hastalarda ise serum düzeyinin % 10-50 konsantrasyonuna ulaşır. Streptomisinin ise meningeal inflamasyon yokluğunda BOS'a geçişi çok az veya hiç yoktur. Menenjitli hastalarda BOS'a serum konsantrasyonununun % 20'si seviyesinde ulaşır.

Aminoglikozidler (kapreomisin, kanamisin ve amikasin. Günde 15-20 mg/kg.), polipeptidler, florokinolonlar (levofloksasin 750-1000 mg/gün; moksifloksasin 400 mg/gün.), tiyoamidler (etiyonamid, prothiyonamid 500-1000 mg/gün) , sikloserin (500-1000 mg/gün) ve para-aminosalisilik asit dirençli tüberküloz vakalarında kullanılabilecek ikinci-basamak anti-TB ilaçlardır (48).

Kortikosteroidler, beyin yüzeyinin ve ilişkili kan damarlarının iltihaplanmasını azaltmaya yardımcı olur ve beyin içindeki basıncı azalttığı ve böylece ölüm riskini azalttığı düşünülmektedir (26). Kortikosteroidlerin ölüm sayısını azalttığı (13) ve TBM'li tüm hastalara hastalık şiddetine bakılmaksızın ek kortikosteroidlerin (deksametazon veya prednizolon) verilmesi gerektiğini ifade eden çalışmalar yanında (30), kortikosteroidlerin rolünün tartışmalı olduğunu ancak özellikle evre III'te başvuran tüm hastalara uygulanması gerektiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (15). Prasad ve arkadaşları kortikosteroidlerin TBM'deki etkisi ile ilgili yapılmış çalışmaları değerlendirdikleri yayınlarında, kortikosteroidlerin, ölüm riskini dörtte bir oranında azalttığını analiz ettiklerini bildirmişler. Bununla birlikte, tüberküloz menenjitini, sakatlığa neden olan beyin hasarıyla atlatan insan sayısında çok az

fark oluşturduğunu veya hiç fark etmediğini bildirmişler, Bu olay nadir olduğu için, kortikosteroidlerle hafif bir risk artışı analizinden en karamsar bir tahmin alınsa bile, bunun ölümlerdeki azalmayla karşılaştırıldığında nicel olarak önemli olmayacağı sonucunu ifade etmişlerdir (26). Thwaites ve arkadaşları çalışmalarında deksametazon ile ek tedavinin, tüberküloz menenjitisi olan 14 yaş üstü hastalarda sağkalımı artırdığını, ancak muhtemelen ciddi sakatlığı önlemediğini bildirmişlerdir (49). Hastalarda tedavi dozu prednizolone 60-80 mg/gün olarak tavsiye edilmektedir. Doz 1-2 hafta sonra tedrici olarak azaltılarak 4-6 haftada kesilir.

Rifampisin, izoniazid ve pirazinamidin plazma ve beyin omurilik sıvısı farmakokinetiğinde yaşa bağlı bir varyasyon vardır. Çocukluk çağı tüberküloz menenjitinin tedavisi için daha yüksek dozlarda rifampisinin güvenliği ve etkinliği araştırılmalıdır (16).

Florokinolonlar, kan-beyin bariyerine iyi nüfuz eden aktif antitüberküloz ajanlardır. Örneğin, BOS'daki levofloksasin konsantrasyonu, plazmadaki konsantrasyonun %70'ine ulaşır ve ilaç, izoniazidinkine yaklaşan erken bakterisidal aktiviteye sahiptir. Tüberküloz menenjitisi olan Vietnamlı yetişkinleri içeren randomize bir çalışma, standart dört ilaçlı bir antitüberküloz rejimine başlangıçta levofloksasinin eklenmesinin, özellikle koma başlangıcından önce tedavi edilen hastalarda sağkalım oranını iyileştirdiğini ileri sürmüştür (50).

TBM olan tüm hastalarda HIV enfeksiyonu için de testler önerilmelidir, HIV ile enfekte olan ya da olmayan TBM hastalarında tedavi prensipleri aynı olmakla birlikte antiretroviral tedavi açısından dikkatli olmak gerekir.

Tedavi yanıtızlığı hidrosefali, tüberküloz veya primer ilaç direncini gösterir. İlaça dirençli suşlar, diğer tüberküloz formlarına kıyasla genel olarak daha yüksek bir vaka-ölüm oranına sahip olan tüberküloz menenjitinin tedavisini daha da zorlaştırır. İlaça dirençli olduğundan şüphelenilen tüberküloz menenjit tedavisi, birçok ikinci basamak anti-tüberküloz ilacının değişken farmakokinetiği ve daha dar terapötik indeksi göz önüne alınarak, terapötik ilaç izleme ile desteklenebilir (51). İlaç rezistansının en sık görülen formu, tekli izoniazid direnci şeklinde görülmüştür (52). Diğer ajanlara dirençli veya dirençsiz hem izoniazid hem de rifampine direnç olarak tanımlanan çoklu ilaca dirençli tüberküloz (MDR-TB) kötü bir prognoza sahiptir (53). Küresel olarak, MDR-TB yeni TB hastalarının %3,8'inde ve daha önce tedavi öyküsü olan hastaların %20'sinde mevcuttur. En yüksek MDR oranları, Doğu Avrupa ve Orta Asya ülkelerinde bulunur. Bazı ülkelerde, MDR suşları, yeni TB vakalarının %20'sine ve daha önce TB tedavisi öyküsü olan hastaların %50'sinden fazlasına tekabül etmektedir (54).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, major antitüberküloz ilaçlara karşı %18 oranında direnç gözlenmiş ve %4 oranında çoklu ilaç dirençli tüberküloz olduğu tesbit edilmiştir (55). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda izoniazid direnci %19.6-8.7, rifampisin direnci %14.7-2.1, streptomisin direnci %6.5-1.9 ve etambutol direnci %5.1-1.5 olarak bildirilmiştir (56, 57, 58, 59)

MDR-TB hastaları, standart birinci basamak tedavi ile pratik olarak tedavi edilemez. MDR-TB tedavisi zordur çünkü ikinci basamak TB ilaçları çoğunlukla zayıf ve toksiktir. İkinci basamak TB ilaçlarının zayıf aktivitesi nedeniyle, MDR-TB tedavisi genellikle 18-24 ay sürer. Etkili olması muhtemel en az dört ikinci basamak anti-TB ilacı MDR rejimine dahil edilmelidir. Tüm rejimler, levofloksasin veya

moksifloksasin gibi yeni nesil bir florokinolon, ikinci basamak enjekte edilebilir bir ilaç ve diğer oral ikinci basamak ilaçları içermelidir (48).

Yaygın ilaca dirençli tüberküloz (Extensively Drug Resistant Tuberculosis; XDR-TB) ise Çoklu ilaç direncine ek olarak herhangi bir florokinolon ve ikinci basamak enjekte edilebilir üç ilaçtan (kapreomisin, kanamisin ve amikasin) en az birine direnç olarak tanımlanır (60). Bu durumda da hastanın daha önceden kullandığı ilaçlar da değerlendirilerek tedavi protokollerinin belirlenmesi lazımdır.

Tüberküloza karşı etkili bir aşının geliştirilmesi, Mycobacterium tuberculosis'e karşı insan bağışıklık tepkisinin daha iyi anlaşılmasına bağlıdır. İlaça dirençli tüberkülozun ortaya çıkması bu patojenin kontrolü için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır ve dirençli suşlara karşı aktif olan ilaçların geliştirilmesi hayati önem taşımaktadır (13).

Vietnam'da TBM'li 120 HIV ile enfekte olmayan erişkinde yardımcı aspirin tedavisinin yakın tarihli bir 2. faz denemesinde gösterildiği gibi, aspirin, TBM ile ilişkili beyin enfarktüslerinin insidansını azaltabilir ve çözülmesini destekleyebilir (61).

Cerrahi prosedürler hidrosefali tedavisine yöneliktir. Fokal lezyonlar, intrakraniyal tüberkülomlar ve tüberküloz apseler genellikle serebral veya serebellar hemisferlerde, nadiren beyin sapında ve çok nadiren omurilikte bulunur. Genellikle cerrahi müdahale gerektirmezler ve kortikosteroidlerle birlikte antitüberküloz tedaviye iyi yanıt verirler (15).

Yükselmiş intrakraniyel basıncın optimal yönetimi belirsizdir; TBM ile ilişkili hidrosefali için önceki beyin cerrahisi müdahale çalışmaları büyük ölçüde çocuklara odaklanmıştır. TBM ile ilişkili obstrüktif hidrosefalide yükselmiş intrakraniyel basıncın kalıcı olarak giderilmesi ventriküloperitoneal şant veya endoskopik üçüncü ventrikülostomi (ETV) yoluyla sağlanabilir, ancak bugüne kadar hiçbir çalışma TBM'de bir tekniğin diğerine sürekli olarak üstün olduğunu göstermedi (62).

9. Sonuç

Tıbbi acil bir durum olan TBM de tedavi gecikmesi ölümlü güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bu yüzden TBM tanısından şüphelenilen tüm hastalarda mikrobiyolojik veya moleküler tanı doğrulamasını beklenmeksizin ampirik anti-tüberküloz tedavisi derhal başlatılmalıdır. Eken tedavi başlanması, yakın gözlem ve takip hastalıkla ilgili mortalite ve morbiditede azalmanın temel taşıdır.

Kaynaklar

1. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Çocukluk çağı tüberküloz menenjitinin tedavi sonuçları: sistematik bir derleme ve meta-analiz . Lancet Infect Dis 2014; 14 :947-957.
2. Wilkinson RJ, Rohlwink U, Misra UK, et al. Tüberküloz menenjit . Nat Rev Neurol 2017; 13 :581-598.
3. Davis AG, Rohlwink UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. J Leukoc Biol. 2019 Feb;105(2):267-280.

4. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia :Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 63-96.
5. Kamholz, S. L. 1996. Pleural tuberculosis, p. 483-491. In W. N. Rom and S. Garay (ed.), Tuberculosis. Little, Brown and Co., Boston, Mass.
6. Mezocho A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: New Insights for an Ancient Foe. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Sep 20;17(11):85.
7. Smith I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2003 Jul;16(3):463-96.
8. Chee CB, Teleman MD, Boudville IC, Wang YT. Contact screening and latent TB infection treatment in Singapore correctional facilities. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 Nov;9(11):1248-52.
9. Chan KH, Cheung RT, Lee R, Mak W, Ho SL. Cerebral infarcts complicating tuberculous meningitis. *Cerebrovasc Dis.* 2005;19(6):391-5.
10. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(2):243-61.
11. Bloom BR, Atun R, Cohen T, et al. Major Infectious Diseases. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 3. Chapter 11.
12. Organization. W.H. Global tuberculosis report. 2016.
13. Galimi R. Extrapulmonary tuberculosis: tuberculous meningitis new developments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Apr;15(4):365-86.
14. Thakur K, Das M, Dooley KE, Gupta A. The Global Neurological Burden of Tuberculosis. *Semin Neurol.* 2018 Apr;38(2):226-237.
15. Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J.* 1999 Mar;75(881):133-40.
16. Pouplin T, Bang ND, Toi PV, et al. Naive-pooled pharmacokinetic analysis of pyrazinamide, isoniazid and rifampicin in plasma and cerebrospinal fluid of Vietnamese children with tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis.* 2016 Apr 2;16:144.
17. Vinnard C, Winston CA, Wileyto EP, Macgregor RR, Bisson GP Isoniazid resistance and death in patients with tuberculous meningitis: retrospective cohort study. *BMJ.* 2010;341:c4451.
18. Marx GE, Chan ED. Tuberculous meningitis: diagnosis and treatment overview. *Tuberc Res Treat.* 2011;2011:798764.
19. Garg RK. Tuberculous meningitis. *Acta Neurol Scand.* 2010 Aug;122(2):75-90.
20. Santral sinir sistemi enfeksiyonları. Androeli TE, Bennet JC, Carpenter CCJ, Plum F. Cecil Essentials of Medicine. 4th edition. 2000.682-692.
21. Sharma P, Garg RK, Verma R, Singh MK, Shukla R. Incidence, predictors and prognostic value of cranial nerve involvement in patients with tuberculous meningitis: a retrospective evaluation. *Eur J Intern Med.* 2011;22(3):289-95.
22. Sengöz G. Sekseniki tüberküloz menenjitli olgunun değerlendirilmesi. *Tuberk Toraks.* 2005;53(1):51-6. Turkish. PMID: 15765287.

23. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *J Infect.* 2000 Jul;41(1):61-8
24. Kennedy DH, Fallon RJ. 1979. Tüberküloz menenjit. *JAMA* 241: 264–268.
25. El Sahly HM, Teeter LD, Pan X, Musser JM, Graviss EA. Mortality associated with central nervous system tuberculosis. *J Infect.* 2007 Dec; 55(6):502-9.
26. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 28;4(4):CD002244.
27. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014 Oct;14(10):947-57.
28. Thao LTP, Heemskerk AD, Geskus RB, et al. Prognostic Models for 9-Month Mortality in Tuberculous Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2018 Feb 1;66(4):523-532.
29. Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017 Mar;5(2).
30. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J; British Infection Society. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect.* 2009 Sep;59(3):167-87.
31. Olgun T, Özçelik G, papatya ED, Çakır D, Ekici M, Demirel A. Tüberküloz Menenjitli Hastaların Erken Tanı İçin Retrospektif Taranması. *ŞEH Tıp Bülteni.* 38(1);24-27, 2004.
32. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2010 Nov;10(11):803-12.
33. Burgess, L.J., Maritz, F.J., le Roux, I., Taljard, J.J. Combined use of Pleural Adenosine Deaminase with Lymphocyte/Neutrophil Ratio. Increased Specificity for the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis. *Chest,* 109: 414-419, 1996
34. Clarridge JE 3rd, Shawar RM, Shinnick TM, Plikaytis BB. Large-scale use of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in a routine mycobacteriology laboratory. *J Clin Microbiol.* 1993 Aug;31(8):2049-56.
35. Bishburg E, Sunderam G, Reichman LB, Kapila R. Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex. *Ann Intern Med* 1986;105:210–3.
36. Metcalf T, Soria J, Montano SM, et al. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF in patients with presumptive tuberculous meningitis. *PLoS One.* 2018 Jun 18;13(6):e0198695.
37. Siddiqi OK, Birbeck GL, Ghebremichael M, et al. Prospective Cohort Study on Performance of Cerebrospinal Fluid (CSF) Xpert MTB/RIF, CSF Lipoarabinomannan (LAM) Lateral Flow Assay (LFA), and Urine LAM LFA for Diagnosis of Tuberculous Meningitis in Zambia. *J Clin Microbiol.* 2019 Jul 26;57(8):e00652-19.

38. Mechai F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Sep-Oct;175(7-8):451-457.
39. Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary TB in Adults and Children: Policy Update. Geneva: World Health Organization; 2013.
40. Garg RK, Malhotra HS, Jain A. Neuroimaging in tuberculous meningitis. *Neurol India*. 2016;64(2):219-27.
41. Smith J, Godwin-Austen R. 1980. Tüberküloz menenjitte bağlı olarak anti-düretik hormonun aşırı salgılanması. *Postgrad Med J* 56: 41-44.
42. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics*. 2007;27(5):1255-73
43. Kalita J, Prasad S, Maurya PK, Kumar S, Misra UK. MR angiography in tuberculous meningitis. *Acta Radiol*.
44. Donovan J, Figaji A, Imran D, Phu NH, Rohlwick U, Thwaites GE. The neurocritical care of tuberculous meningitis. *Lancet Neurol*. 2019 Aug;18(8):771-783.
45. Mai NT, Thwaites GE. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculous meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2017 Feb;30(1):123-128.
46. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009;59:167-187.
47. Snider DE, Rieder HL, Combs D, Bloch AD, Hayden CH. Tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7:271-8.
48. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Ap27;5(9):a017863.
49. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1741-51.
50. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TT, et al. Tüberküloz menenjit için florokinolonların randomize farmakokinetik ve farmakodinamik karşılaştırması. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 ;55: 3244 – 3253.
51. Ramachandran G, Swaminathan S. Safety and tolerability profile of second-line anti-tuberculosis medications. *Drug Saf*. 2015;38(3):253-69.
52. Stagg HR, Lipman MC, McHugh TD, Jenkins HE. Isoniazid-resistant tuberculosis: a cause for concern? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(2):129-39.
53. Vinnard C, Winston CA, Wileyto EP, MacGregor RR, Bisson GP. Multidrug resistant tuberculous meningitis in the United States, 1993-2005. *J Inf Secur*. 2011;63(3):240-2.

54. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk. *Eur Respir J.* 2012 Jun;39(6):1425-31.
55. Karadağ A, Tokaç M, Güvenli A, Sünbül M, Günaydın M, SANIÇ A. Klinik Örneklerden İzole Edilen Tüberküloz Basili Kompleksinin Majör Antitüberküloz İlaçlara Direnç Oranları. *ANKEM Derg* 2004;18(4):189-192.
56. Gani O, Zer Y, Balcı İ, Bayram A, Korkmaz G: Mikobakteriyoloji laboratuvarında incelenen örneklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32(3-4):225-9.
57. Kısa Ö, Albay A, Baylan O, Doğançlı L: Mycobacterium tuberculosis suşlarında antitüberküloz ilaç direnç oranlarının BACTEC 460 TB kültür sistemi ile değerlendirilmesi, *Flora* 2002;7(3):171-6.
58. Kocazeybek B: Tüberküloz tanısında BBL-“Mycobacteria-Growth Indicator Tube (MGIT)” Yönteminin “Löwenstein-Jensen” besiyeri ile karşılaştırılması ve izole edilen suşların dört majör ilaca karşı dirençlerinin değerlendirilmesi, *Flora* 2002;7(2):112-9.
59. Tansel Ö, Yüksel P, Kuloğlu F, Akata F: Mycobacterium tuberculosis suşlarının antitüberküloz ilaçlara direnci: Trakya Üniversitesi Hastanesi'nin iki yıllık sonuçları, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(1):23-6.
60. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Apr 27;5(9):a017863.
61. Mai NT, Dobbs N, Phu NH, et al. A randomised double blind placebo controlled phase 2 trial of adjunctive aspirin for tuberculous meningitis in HIV-uninfected adults. *Elife.* 2018 Feb 27;7:e33478.
62. Donovan J, Thwaites GE, Huynh J. Tuberculous meningitis: where to from here? *Curr Opin Infect Dis.* 2020 Jun;33(3):259-266.

BÖLÜM XI

ŞİZOFRENİ VE DİŞ HEKİMLİĞİ

Schizophrenia and Dentistry

Mustafa Nuray Namlı¹ & Özlem Oflezer²

¹(Uz.Dr.) Sağlık Bakanlığı, İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü,
e-mail:mnnamli@gmail.com

Orcid:0000-0001-9778-4216

²(Doç.Dr.) Sağlık Bakanlığı, İstanbul Bahçelievler Ağız ve
Diş Sağlığı Merkezi, e-mail:zlmgrbz@yahoo.com

Orcid:0000-0002-2966-8866

1. Giriş

Ağız sağlığı, genel sağlığın önemli bir bütünleyicisidir. Bireyin beslenme, konuşma, dış görünüm ve toplumsal ilişkilerini etkileyen yaşam kalitesini de büyük oranda etkiler (1). Ağız sağlığı ile mental sağlık birçok yönden etkileşim içindedir (2-9). Diş hekimi ziyaretlerindeki anksiyete sık karşılaşılan bir durumdur ve bazı vakalarda bu durum, spesifik fobinin bir şekli olan dental fobiye dönüşür. Diş ağrısının algılanması, oral patolojinin derecesine bakılmaksızın, depresyon ya da anksiyete ile şiddetlenebilir. Yanan ağız sendromu sıklıkla depresyon veya anksiyete ile beraber, klinik olarak sağlıklı ağız mukozası olan bireylerdeki somatik bir semptomdur. Psikiyatrik hastalık nedeniyle kötü ağız sağlığının oluşması da mümkündür. Özellikle ciddi mental hastalığı olan bireyler dengesiz beslenme ve kötü ağız hijyeni; şekerli içeceklerin yoğun bir şekilde tüketimi; tütün, alkol veya psikostimülanlar gibi comorbid madde bağımlılığı ve ağız diş sağlığı hizmeti almasını engelleyen hasta ve hizmetle ilgili bariyerler nedeniyle, ağız sağlığı sorunları açısından yüksek risk altındadır. Ağız kuruluğu, ağız sağlığı için majör risk faktörüdür ve sık olarak psikoz veya anoreksia nervoza'ya sekonder oluşan beslenme eksikliklerinin bir sonucu olarak fırsatçı gingivitis ile birleşir. Parotis bezi patolojisine bağlı tükürük sekresyonundaki değişim, bulimiada oluşabilir. Kserostomi ise sıklıkla, psikotropik ilaç yan etkisidir. Psikiyatrik bozuklukların prevalansı, temporomandibular rahatsızlık ve brüksizmi olanlarda yaygındır. Depresyon ve anksiyete, birçok vakada temporomandibular rahatsızlık ve brüksizme eşlik ederken, tedavide kullanılan antidepresanlar da brüksizme neden olabilir (9). Dünya Sağlık Örgütü, mental hastalıkların doğal riskleri nedeniyle, psikiyatri hastalarını ağız-diş sağlığı açısından dezavantajlı olan özel gruplardan biri olarak sınıflandırmıştır (5). Bununla birlikte, ağız sağlığı, psikiyatrik hastalıklarda düşük bir önceliğe sahiptir ve bu popülasyonda diş çürüğü, eksik diş

sayısı ve periodontal hastalık şiddetinin genel popülasyona göre önemli derecede arttığı birçok çalışmanın ortak bulgusudur (6-16). Bu nedenle psikiyatrik hastalıklar ve ağız-diş hastalıklarının birlikteliği hem psikiyatri hemde diş hekimliği alanında ilgi çekici bir konu haline gelmiştir (2).

1.1 Şizofreni nedir?

Şizofreni, süreci hastaya göre değişiklik gösteren, sosyal ve mesleki yetersizliklerine yol açan, düşünce süreçlerinde ve duygusal tepkilerde bozulmalar ile karakterize, alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden ve ciddi kognitif yıkım oluşturan, ciddi kronik bir psikiyatrik hastalıktır (17). Dünya nüfusunun yaklaşık yüzde 1'ini etkileyen yüksek bir prevalansa sahiptir, kadın ve erkeklerde eşit olarak yaygındır. Türkiye'de şizofreni prevalansı, bir analizde 8.9/1000 olarak bildirilmiştir (18). Tipik olarak erkeklerde ergenliğin sonlarında veya 20'li yaşların başında, kadınlarda ise genellikle 20 'li yaşların sonlarında veya 30'lu yaşların başında ortaya çıkar (19). Şizofreninin tek bir nedeni yoktur, genetik, biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin karmaşık bir etkileşiminin sonucu gibi görünmektedir. Etiyolojik olarak genetik, obstetrik anomaliler ve intrauterin enfeksiyonlar, nörogelişimsel ve nörodejeneratif, nörotransmitterler ile ilgili teoriler mevcuttur (20). Şizofreni tanısı, ruhsal durumun öyküsü ve muayene temelinde, klinik olarak konur; teşhis testi veya biyobelirteç mevcut değildir. Klinik olarak hastalık, karakteristik düşünce ve algı bozuklukları, motor anomaliler, bilişsel bozulmalar, avolüsyon ve apati, kısıtlanmış duygusal dışa vurum ve ile tişim güçlüklerini içerir. Rutin işlevlerde dengesizlik ya da sapma olarak bilinen pozitif belirtiler; sanrı, halüsinasyon, konuşmada bozukluk ve davranış sorunlarını içerir. Sıradan işlevlerin azalması ya da kaybı şeklinde tanımlanan negatif belirtiler ise; duygusal tepkilerde azalma, aloji, avolüsyon, toplumsal geri çekilme şeklinde kendini göstermektedir (21). Hastalığın uzun dönem sürecini değerlendirebilmek zor olmasına rağmen; hastalığın işaretleri, sosyal uyum, hastaneye yatışları ve süresi, bilişsel yetiler, intihar eğilimleri, şiddete yönelik davranışlar, genel sağlık durumu gibi faktörler hastalığın sürecini belirler. İyileşme oranları %10-60 olmakla birlikte, genellikle %20-30'luk bir hasta popülasyonunun normal yaşam tısnı devam ettirebildiği farzedilmektedir (22). Şizofreni hastaları, sıklıkla yaşam kaliteleri kadar sağlıklarını ve yaşam sürelerini negatif etkileyen obezite, hipertansiyon, osteoporöz, diabet, gastrointestinal, kardiyovasküler, endokrin, solunum ve ağız hastalıkları gibi çeşitli fiziksel komorbiditelerden muzdariptir (23). Çeşitli psikoterapi modaliteleri, sosyal, yaşamsal ve mesleki beceri eğitimi içeren rehabilitasyon programları yanı sıra çeşitli psikotropik veya nöroleptik ilaçların kullanımı şizofreni tedavisinin temel taşı olmaya devam etmektedir (24). Şizofreninin farmakolojik tedavisi, pozitif semptomları kontrol etmek için öncelikle birinci nesil antipsikotiklere ve ikinci nesil antipsikotiklere dayanır. Antipsikotiklerin etkinliğinin özü, hem postsinaptik hem de presinaptik dopaminerjik reseptörler üzerindeki antagonistik etkilerine dayanır. Antipsikotik ilaçlardan en az biri ile tedavinin başarılı olmaması durumunda ek tedavi için en yaygın olarak lityum, antikonvülzan ve benzodiazepinler gündemdedir. Antidepressanların kullanımı özellikle şiddetli depresif, hatta katatonik semptomlar olduğunda uygundur. Anksiyete düzeyi yüksekse tedaviye anksiyolitikler (benzodiazepin er) ilave edilir (25).

1.2 Ağız Sağlığı ve Şizofreni

Şizofreni hastalığı ve tedavisi, ağız-diş sağlığı sorunları açısından hastalığın doğasından kaynaklanan riskler taşımaktadır. Bununla birlikte, ağız sağlığı, şizofreni sürecinde hakettiği önem ve önceliğe sahip değildir (26,27). Bu nedenle şizofren hastalar sıklıkla klinikte yaygın diş çürükleri, periodontal hastalıklar ve kserostomi şikayeti gibi sorunlarla karşımıza çıkabilir. Şizofren hastalarda kötü ağız hijyeni, psikotrop ilaç kullanımı, diş hekimi kontrolüne gitmeme, düzensiz beslenme alışkanlıkları, karbonhidrattan zengin beslenme, alkol, ilaç bağımlılığı, yoğun sigara alışkanlığı gibi ağız sağlığı için risk faktörleri mevcuttur (26-28). Bilişsel becerilerin bozulması, diş tedavisine karşı motivasyon yetersizliği, çekinme, yatarak tedavi görme süresindeki uzamalar, yakın çevresinin ve toplum desteğinin azalması, toplumda dışlanma sorunu ve bazı hekimlerin bu hastaları tedavi etmekten kaçınması gibi faktörler de bu hastaların ağız-diş sorunlarının artışına katkı sağlar (28). Kötü ağız sağlığı, bu hastalarda ağız kokusu, utanma, düşük özgüven, iletişim bozuklukları ve sosyal izolasyona neden olur (2-4,9,13). Şizofreninin negatif semptomları, hastanın ağız hijyeni sağlama isteğini, uygulama becerilerini ve rutin diş kontrolleri için motivasyonunu bozar (26-30). Negatif semptomlar ile zayıf ağız hijyeni ve çürük-eksik-dolgulu diş sayısı toplam değeri arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (31,32). Şizofren hastaların, özellikle akut epizodlarda birçok psikiyatrik semptomla bağlı düzensiz aktiviteleri sonucu ağız hijyenine ve sağlığına önem vermemesi ve tedavi için koopere olmaması sonucu, dişler sonuçta çekimi gerektirecek safhaya gelmektedir (28). Ağız ilgilendiren hipokondriyak düşünceler gibi pozitif semptomlar, kendine zarar vermeye yol açan glossektomiler, dişlerin kendi kendine çekilmesi ve kendi kendine tırnak, sigara veya başka nesnelere kullanılarak dişeti mukozasında yaralama lar oluşturma gibi davranışları tetikleyebilir. Ayrıca şizofreni hastaları, kişisel hijyenin de azalması nedeniyle genellikle ağız kokusu ve kötü vücut kokusuna sahiptir (28,30). Diğer taraftan, ağız boşluğunda ağrı ile ilgili somatik sanrılar, gereksiz diş tedavilerine de neden olabilmektedir. Bu popülasyondaki ağız sağlığı sorunları, bir yandan hastaların yeme davranışlarını ve konuşma fonksiyonlarını etkileyerek, sosyal ve psikolojik durumlarını etkileyebilirken, şizofreni hastalarının ortalama yaşam süresini 15-20 yıl kısaltabilecek metabolik sendrom, kardiyovasküler, solunum ve diğer sistemik hastalıkların riskini de artırabilir (33). Diğer yandan şizofren hastaların, genellikle uzun bir hastalık süresi vardır ve psikiyatrik semptomları için uzun süreli antipsikotik ilaçlar almaları gerekir. Antipsikotik ilaçların tükürük hacminde azalma, ağız kuruluğu gibi otonomik yan etkilere yol açabilen antikolinergik ve anti-alfa-adrenerjik etkileri söz konusudur. Ayrıca, bu antipsikotik ilaçlar bağışıklık sistemini negatif etkiler ve ağız mikrobiyota ve bazı biyokimyasal göstergeleri değiştirerek sonuç olarak ağız hastalıklarına yol açar (28,30,34). Ayrıca bazı tikler ağız sağlığını olumsuz etkileyen ve tedaviyi zorlaştıran maksillo fasiyal distoni, psödo-parkinson hastalığı ve diskinezi gibi ekstrapiramidal yan etkilerle ilişkilidir (34). Şizofren hastalarda ağız hastalıkları için risk faktörü olan sigara içme oranı da oldukça yüksektir (35). Şizofren hastalarda aşırı sigara içmeye bağlı periodontal hastalık, erozyon, servikal aşınma ve ağız kanseri sıklığında artış mevcuttur (34). Literatürde hem ayaktan hem de yatan şizofren hastaların diş çürükleri, eksik dişler, dolgulu dişler, ağız hijyeni, periodontal durum ve tüm tedavi gereksinimlerinin incelendiği, çeşitli ülkelerde

yapılmış çalışmalarda ağız sağlığının, genel topluma göre daha zayıf olduğu, tedavi ihtiyaçlarının çok olduğu ve tedavinin gerçekleşmesi konusunda bariyerler olduğuna dair ortak bulgular bildirilmiştir (13,26,36-42). Şizofrenideki yüksek çürük prevalansı genel olarak, ilaçlara bağlı tam veya kısmi ağız kuruluğu ile birlikte düzensiz beslenme alışkanlıklarına ve uygun olmayan ağız hijyeni uygulamalarına bağlanmıştır (42). Diş çürüğünün yaygınlığına katkıda bulunan diğer faktörler ise, bu bireylerin tedaviye uyum sağlayamamaları, çekinmeleri veya bu konuda isteksiz olmaları olabilir. Şizofren hastaların kooperasyon sorunları nedeniyle diş hekimlerinin de tedavilerden kaçındıkları ve genel olarak ağırlı dişler için diş çekimini tercih ettikleri bildirilmiştir (11,26,27). Bazı araştırmacılar, bilgisizlik, korku, damgalanma veya diş hekimlerinin olumsuz tutumları nedeniyle, şizofren hastaların yetersiz koruyucu diş tedavi hizmeti aldıklarını vurgulamışlardır (10,39,42). Şizofren hastaların çürük ve eksik diş sayılarının genel popülasyona göre önemli oranda daha fazla, dolgu yapılmış diş sayılarının ise çok daha az bulunması bu verileri desteklemektedir (11,27,32,36). Psikiyatri hastalarına yönelik diş kliniklerinin olmaması, dişhekimliği hizmetlerine erişememe ve psikiyatristlerin ağız diş sağlığına ilgi göstermemesi hizmetle ilgili risk faktörleri arasındadır. Şizofren hastalarda yapılan çalışmalarda genel topluma göre ağız hijyeninin kötü, periodontal hastalık prevalansının ve şiddetinin ise belirgin arttığı bilinmektedir (12,13,15,37,41). Periodontal hastalık akut olarak hayati bir risk taşımamakla beraber, kardiyovasküler hastalık, inme, metabolik sendrom, pulmoner hastalık ve olumsuz gebelik ile ilişkisini destekleyen kanıtlar mevcuttur (43). Şizofrenide dental hijyen, plak ve taş oluşumu genellikle kötüdür. Periodontopatojenik plak, sigara ve kserostomiye bağlı olarak agresif ve yapışkandır (41). Şizofren hastalar da, tükürüğün kalitesi ve miktarının yanı sıra ağız florasının değişmesi, endokrin işlev bozukluğu ve düşük enfeksiyon direnci, periodontal hastalık sıklığını ve şiddetini de artırmaktadır (13,14,44). Psikiyatrik faktörler, periodontal hastalıkların etyopatogenezini etkileyebilir. Periodontal hastalık ve şizofreni arasındaki ilişkinin incelendiği anjiotensin converting enzim (ACE) çalışmaları, şizofrenide dopaminerjik metabolizmayı ve semptomatolojiyi modüle edebilen ve aynı zamanda periodontal yıkımda doku yıkımında aktif olarak sorumlu olan interlökin gibi sitokinlerin rolünü öne sürmüştür, periodontal hastalıkla bağlantısı iyi bilinen sitokinlerin dopaminerjik metabolizmayı ve şizofreni deki semptomatolojiyi modüle edebileceğini ileri sürmüştür. Şizofrenlerdeki zayıf periodontal sağlığın sebebi ağız bakımsızlığı olabilmesine rağmen, şizofreni ve periodontal hastalıklar arasındaki olası bağlantının, hem şizofrenide hem de periodontal hastalıkta bulunan sitokin aktivitesinin varlığı nedeniyle gözden kaçabileceği ve D alelinin bu iki hastalık arasındaki herhangi bir biyolojik bağlantıyı ortaya çıkartmak için bir ipucu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (37). Muhtemelen periodontal hastalığa bağlı olarak devam eden inflamatuvar sitokin varlığının, dopaminerjik metabolizmayı modüle ederek ve böylece ilacın etkilerini ortadan kaldırarak şizofrendeki nörotransmitter mekanizması üzerinde etki oluşturması anlamına gelebilir (43). Ek olarak, şizofren hastalarda psikiyatrik olmayan kontrollere kıyasla tükürük porfiromonas gingivalis prevalansının arttığı ve ayrıca porfiromonas gingivalis hücrelerinin miktarı ile şizofrenideki psikopatolojinin şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu korelasyonun kesin mekanizması açık değildir (37).

1.3 Psikotrop İlaçların Ağız Sağlığına Etkileri

Farmakolojik tedavi için kullanılan ilaçların yan etkileri, şizofren hastalardaki zayıf ağız sağlığını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Şizofreni, kronik bir hastalık olduğundan, farmakolojik tedavisi uzun zaman alır, bu nedenle ağız sağlığı üzerinde olumsuz etki olasılığı fazladır (28,36). Şizofreni tedavisinde kullanılan nöroleptik ilaçlar, hiposalivasyona, ağız içi pigmentasyona, şiddetli extrapiramidal belirtilere ve disfajiye neden olabilirler (44). Klorpromazin ve tiyoridazin gibi klasik antipsikotik ilaçlar, tükürük bezlerinin parasempatik uyarımını bloke ederek şizofren hastalarda hiposalivasyon oluşmasına neden olabilir. Antikolinergik antiparkinson ilaçlar eş zamanlı olarak verildiği takdirde bu etkinin artmasına neden olur. Tükürük bezi fonksiyonlarının antipsikotik, duygudurum düzenleyici ve antidepresan ilaçlar ile bozulması sonucu kserostomi oluşurken, lityum ile valproat kullanımı, karbonhidrat ağırlıklı beslenme isteğine yol açabilir (28,44). Kserostominin ve karbonhidrattan zengin beslenme şeklinin mevcut olması, şekerli içecek kullanımını da artırır (45,46). Kserostomi, periodontal hastalığın şiddetlenmesine ve hızlı çürük oluşumuna ve dil papillalarında atrofiye yol açabilir (28,32,35). Tam veya bölümlü protez kullanan hastalarda ağız kuruluşunun mevcudiyeti, mukozal dokuların mekanik travmalara karşı direncini azalttığı için protez kullanımı ve adaptasyonunda sorunlara neden olarak, sadece beslenmeyi değil, hastanın psikolojik durumunu da negatif etkiler (34). Bu durum, klinikte konuşma, çiğneme, yutkunma zorluğu, ağız ve dudak köşelerinde çatlama, protezlerin retansiyonu ve dengesi ile ilgili sorunlar ve protez vuruğu gibi sorunlarla sık karşılaşmamıza neden olur. Ayrıca, tükürük bileşiminin biyokimyasal, immünolojik veya mikrobiyolojik olarak ilaçlara bağlı olarak değişmesi sonucu azalan tükürük kalitesi, enfeksiyon riskini artırır (47). Kandida tipi enfeksiyonlar, tükürüğün ağız içi mekanik temizleme ve nem oluşturma etkisinin azalması sonucu oluşabilir. Diş çürükleri, periodontal hastalıklar, glossit ve stomatit gibi ağız içi enfeksiyonlar ve ilerlemiş vakalarda tükürük bezlerinin akut enflamasyonu, kserostominin sonuçları arasındadır (47 -49). Kök çürüğü oluşumuna ağız kuruluşu olan hastaların daha fazla hassas olduğu bildirilmiştir (50). Salya akışına ve ağrıya neden olabilen sialore ise şizofreni tedavisinde sık kullanılan klozapin ilacının yan etkisidir ve tükürüğün aşırı artışı hasta açısından rahatsız edicidir (45). Klozapine bağlı agranülozitoz ve lökopeni ise buccal mukozada ülseratif lezyonlar ve mantar enfeksiyonları olarak semptom oluşturabilir (3,28,45). Antipsikotik ilaçlar nadiren tat duyusunda bozulma ve stomatit, benzodiazepinler ise hem ağız kuruluşuna hem de tükürük artışına neden olabilir (3,28,30,44). Lityum tedavisinde kserostomi ve tat duyusunda bozulma, ortaya çıkabilirken, antikonvülsan ilaçlar ile tedavi sırasında ağız kuruluşu ve glossit likenoid benzeri lezyonlar, nonspesifik stomatit bulguları, ağızda metalik tat oluşabilir (28). Likenoid stomatitin, lityuma karşı immunregülasyondaki değişimler sonucu oluştuğu düşünülmektedir (28,30,45). Birçok antidepresan ilaç kserostomi, glossit ve stomatit oluşumuna zemin hazırlayabilirken, bazı antidepresanlar ise sialadenit, gingivitis ve dil ödemeine sebep olabilirler. Antidepresan ilaçlardan, bupropionun oluşma mekanizması tam olarak açıklanamayan trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller hiperestezisine sebep olduğu bildirilmiştir (45). Antikonvülsan ilaçlar da tat alma bozukluğu ve glossit ve dişeti hipertrofileri gibi yan etkiler ortaya koyabilir (28,30,45).

Protez adaptasyon sürecini ve ağız hijyeni uygulamalarını zor hale getirebilen ekstrapiramidal sistem yan etkileri de psikotrop ilaçların önemli yan etkilerindedir (3,4). Bu tür ekstrapiramidal etkiler akatizi, diskinezi, distoni ve parkinsonizmi içerir. Uygulanan ilacın kullanım süresine bağlı olarak, ekstrapiramidal etkiler şu şekilde sınıflandırılabilir: akut, genellikle ilaca başladıktan sonra saatler veya günler içinde veya daha az yaygın olarak dozları değiştirirken, tedavi sırasında ortaya çıkar; subakut, kullanımdan haftalar sonra ortaya çıkar, ancak genellikle ilaç geri çekildiğinde durma oluşur ve tardif, kullanımdan aylar sonra meydana gelebilir, tipik olarak kronik tedaviyi takiben başlar ve sıklıkla ilacın kesilmesinden sonra geri dönmeyiz (59). Ayrıca bu ekstrapiramidal yan etki için kullanılan antikolinergik ilaçlar da hiposalivasyona neden olurlar. Diskinezi ve distoni, anormal çene hareketleriyle birlikte, dilin protrüzyonu ve retraksiyonu ile yüzün buruşması gibi ağız dış sağlığı tedavisinde zorluk oluşturan dil ve yüz kaslarının istemsiz kasılması ile karakterize olup, antipsikotik kullanımıyla beraber ortaya çıkar (46). Diskinezi, idiyopatik olarak kendiliğinden veya ilaçla başlatılan, tardif diskinezi olarak ortaya çıkabilir. Orofasiyal spontan diskinezi istem dışı, ritmik, yinelenen, belirli bir amacı ve fonksiyonu olmayan yüz, dil ve ağırlı olabilen çene hareketleridir (51). Retantif protezlerin yapımına engel olarak protez kullanımını zorlaştırırken, ayrıca protetik stereotipler olarak isimlendirilen uyumsuz hareketli protezler, ağız ağrısı ve zayıf ağız hijyeni hissiyatı sonucu olarak da oluşabilir (52,53). Diş hekimleri, dişlerde aşınma ve kırılma, protez kırıkları, dişsiz alveol kretlerinde kemik kaybı, orofasiyal ağrı, temporomandibular eklem (TME) dejenerasyonu, dil ve yanak ısırmağa bağlı ülserler, disartri, disfaji, çiğneme zorlukları, yetersiz beslenme ve kilo kaybı ve yüzdeki estetik bozulması neticesinde ortaya çıkan toplumsal izolasyon gibi orofasiyal diskinezinin sonuçları hakkında bilgi sahibi olmalıdır (51,54). Tardif diskinezi ile beraber olan alt çene hareketleri, protezlerin retansiyonun bozulmasına, mukozal kaynaklı orofasiyal ağrıya ve çene kaslarında yorulmaya, çiğneme alışkanlıklarının değişmesine, konuşmanın bozulmasına ve yüzde tiklere sebep olarak sosyal izolasyonla sonuçlanabilir (54). Oromandibular distoni ise çiğneme, fasiyal veya lingual kasların yineleyici veya sürekli spazmlarıyla devam eden, istem dışı ve ağırlı çene hareketleriyle sonuçlanan, TME disfonksiyonu veya dişlokasyonu ile karıştırılabilen fokal distonidir (55). Klasik antipsikotik ilaçların kullanımı, TME dislokasyonu, öğürme refleksinin bozulması ve obstrüktif disfajiye bağlı çiğneme kaslarının spazmlarını da oluşturabilir (34). Artiküler disk boşluğunun kollapsı olan TME dislokasyonu, kondilin biyomekanik sınırından daha fazla rotasyon yapması ile disk eminens ile direkt ilişkide olan kondile doğru itilerek, geniş açılmış ağızda prognatik pozisyonda kilitlenme olarak alt çenenin kapanış pozisyonuna gelememesi ve dikey yönde hareketin kısıtlanması ile kondiller preauriküler bölgede baskılara yol açar (35).

1.4 Bruksizm ve Temporomandibular Rahatsızlıklar

Temporomandibular bozukluk (TMB), çiğneme kasları, TME ve bu eklemi çevreleyen yapıların etkilendiği klinik bir tablodur. Şizofreni ve TMB arasındaki ilişki hakkında az veri mevcuttur. Bununla birlikte, şizofren hastaların TMB belirtileri ve bruksizme karşı daha yatkın oldukları çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (6,16,56-59). TMB'nin

etyolojisinde yer alan psikososyal faktörlerin genellikle depresyon, anksiyete bozuklukları ve somatizasyonla ilişkilendirilmesi bunun temel nedenlerinden birisidir (59). Şizofreni hastalarında sıklıkla görülen uyku bozuklukları, alkol kullanımı, başta depresyon olmak üzere eşlik eden psikiyatrik hastalıklar ve ciddi ilaç yan etkileri, hastalardaki parafonksiyonel aktivitelerin artışına da neden olabilir (58). Şizofren hastalarda duyarlılık eşiği, ağrı eşiği ve ağrı toleransının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (60). Şizofreni hastaları gerek hastalığın doğası, gerekse tedaviler gereği bruksizm ve TME bozukluklarına karşı hassas olabilmelerinin yanısıra bu hasta grubundaki ağrı duyarsızlığı, var olandan daha düşük oranda bruksizm ve TMB semptomu rapor edilmesine, tanı ve tedavide gecikmelere yol açarak daha uzun süreli ciddi klinik sonuçlara yol açabilir (57). Diğer yandan, şizofren hastalarda ortaya çıkan tinnitus kulak çınlaması ve TMB, işitsel halüsinasyonlarla karıştırılabilir (61). TMB, kas-iskelet sistemi bozukluklarının alt sınıflaması içinde kabul edildiği için bazal gangliyonları ve diğer beyin alanları ile iletişimini içeren, merkezi aracılı patolojik durumlar olan orofasiyal hareket bozukluklarından ayırıcı tanı konulmalıdır. Örneğin ilaca bağlı ekstrapiramidal etkiler, dilin, dudakların, çene kaslarının orofasyal kasılmalarını ve temporomandibular eklem yer değiştirmesini tetikleyen hareket bozuklukları olarak sunulabilir (59). Bu nedenle, ciddi hareket bozukluğu vakaları, çene ağrısı, dizartri, diş ve temporomandibular travmalarına neden olabileceğinden, hareket bozukluklarının sürekli ortaya çıkması TMB gelişiminde önemli faktörler olabilir. Antipsikotik ajanların kullanımıyla dopamin D2 reseptörünün bloke edilmesi ilaca bağlı hareket bozukluklarının ana nedenidir. “Ekstrapiramidal semptomlar” olarak da adlandırılan bu istemsiz, ilaca bağlı motor semptomlar, ilacın D2 reseptörünü provoke etme gücü ile ilişkilidir. Bu ekstrapiramidal etkiler arasında akatizi, diskinezi, distoni ve parkinsonizm yer alır (59,62-64). Klasik antipsikotik ilaçların sıkça görülen ekstrapiramidal yan etkiler, dopamin reseptörlerine daha düşük bağlanma afiniteleri nedeniyle, yeni kuşak antipsikotiklerde daha az görülür (62-64). Bruksizm dişleri sıkma ve/veya gıcırdatma ile karakterize olup, popülasyonun yaklaşık % 8-21’ini etkileyen ve sık görülen bir klinik durumdur. Bruksizm başlıca tekrarlayıcı çene kasları kasılması ile oluşan ritmik çene kası aktiviteleri ile ilişkilidir. Günümüzde bruksizm ile ilgili nörokimyasal mekanizmalar net olarak anlaşılmamakla birlikte, patofizyolojisinde sıklıkla dopaminerjik ve serotonerjik sistem arasındaki dengesizliğin rol oynayabileceği düşünülmektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda dopaminerjik, serotonerjik ve adrenerjik sistemi etkileyen çeşitli moleküllerin bruksizmi iyileştirdiği veya kötüleştirdiği öne sürülmüştür (65). Bruksizm, bir nörolojik hastalık veya psikiyatrik bozukluk sırasında ya da bir ilaç kullanımı ile ortaya çıkıyorsa “ikincil bruksizm” olarak isimlendirilir. Bruksizm, gece ve/veya gündüz ortaya çıkabilir (66). Geçmiş yıllarda, okluzal-anatomik faktörler gibi periferik faktörlerin bruksizm nedeni olduğu düşünülürken, bugün merkezi sinir sistemindeki çeşitli nörotransmitterlerin, dopaminerjik sistem bozukluklarının, duyuşal ve motor talamik ve/veya striatopallidal yollardaki fonksiyonel düzensizliklerinin, işlevlerin düzenlenmesinde etkili olan bazal gangliyonların etkisine dikkat çekilmektedir (65-67). Bu verilere dayanarak, bruksizmin merkezi sinir sistemi bozukluğu olduğu, periferik faktörlerin bruksizm etyopatogenezinde az rol oynadığı (68), merkezi sinir sistemi ile ilgili mediatörlerin ise çok daha fazla öneme sahip olduğu (67), ve bu nedenle,

muhtemelen mental hastalıklar ve bruksizm arasında doğal bir ilişki mevcut olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, mental bir bozukluğun varlığı, merkezi sinir sistemi düzenlemesindeki düzensizliklerin tetikleyicisi olabilir (69). Psikiyatrik bozukluklar ile bruksizm arasındaki nedensel ilişkiyi anlamak için, bruksizm hastalarında psikolojik sorunları değerlendirmek kadar psikiyatri hastalarında bruksizm sıklığını bilmek de önemlidir (59). Bruksizm ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi açıklayan olası hipotezlerden biri de psikotrop ilaçlardır (62,64). Güncel bir meta-analiz (63), antidepresanların uyku bruksizmi ile ilişkili olduğunu göstermiş, ancak duygudurum dengeleyici, antikonvülsanlar veya benzodiazepinler ile bruksizm arasında anlaşılır bir ilişki kurulmamıştır. Dopamin antagonisti olan antipsikotik ilaçların bruksizm başlatıcı veya var olan bruksizmi şiddetlendirdiği yönünde düşünceler bulunmaktadır. Bununla birlikte, antipsikotik ilaçlar bir yandan dopamini nigradan striatuma aktaran nigrostriatal yolu bloke ettiklerinde motor kontrol kaybı sonucu iyatrojenik bruksizme neden olurken, diğer yandan psikostimülanların mezokortikal yoldaki duyarlılık fenomeni olarak prefrontal kortekste presinaptik dopamin (D2) reseptörünün aşırı duyarlılığının bir sonucu olarak, mezokortikal dopaminerjik innervasyonu azaltan ters bir etki yaratabilirler (62). Psikotrop ilaçların bruksizm üzerindeki etkilerine ilişkin yapılmış çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır ve genellikle vaka raporları ile sınırlıdır (62,64). Venlafaksin ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kullanan hastalarda bruksizmin arttığı vaka bildirimleri vardır. Bu ilaçlar serotonin seviyelerini artırarak ve böylelikle bu motor kontrol hareketlerinin dopaminerjik yollarını baskılayarak bruksizm oluşturabilirler. Stresin bruksizmin etyolojisinde yeri olduğuna dair genel kanıya karşın, anksiyolitik etkili ilaçların bruksizm üzerindeki etkisi ile ilgili birbirleriyle çelişen veriler mevcuttur. Klonazepam ile ilgili bazı çalışmalarda TME hastalıklarına etkili olduğu, ancak bruksizme etkisi olmadığı bildirilmesine karşın, benzodiazepinlerin bruksizmi artırabileceği de unutulmamalıdır (62,65). Ekstazi kullanımının, ağız sağlığına etkisinin incelendiği çalışmada, ekstazinin nöromusküler uyarılmayı arttırdığı, kaslarda rijidite, çiğneme kaslarında ağrı ve hassasiyet oluşturduğu kullanım sonrasında hastaların önemli bir kısmında çene sıkması olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle TMB ve şizofreni birlikteliğinde madde kullanımı da sorgulanmalıdır (70). Ciddi sorunları olan psikiyatri hastalarında özellikle şizofreni hastalarında, TMB'nin tanı ve tedavisi zor bir konudur, bunun nedeni hastaların çok çeşitli ilaçlara maruz kalmasıdır ki bu durum da, TMB oluşumunun artmasına katkıda bulunur. TMB belirti ve semptomlarının değerlendirilmesi dikkatli klinik yaklaşımı gerektirir. Şizofren hastalar TMB'un belirgin semptomu olan ağrıdan çok az şikayet ederler. Ağız sağlığı için uygulanacak klinik stratejiler ve duygusal stresi hafifletmek için koruyucu tedbirler bu popülasyondaki TMB insidensini azaltmaya yardımcı olur (59).

1.5 Şizofrenide Minör Fiziksel Anomaliler

Şizofrenide ve diğer gelişimsel bozukluklarda ortaya çıkan minör fiziksel anomaliler (MFA), fetal gelişimin kalıcı kanıtlarını temsil edebildikleri ve ayrıca beyin gelişimini etkileyen erken olayların belirteçleri olarak hizmet edebildikleri için ilgi çekicidir. MFA'lar başın, yüzün, ağzın, parmakların, ellerin ve ayak parmaklarının şekil ve

oranlarındaki değişiklikleri ve anormal dermatoglifikleri içerir. Bu nedenle, erken gelişim döneminde MFA'ların değerlendirilmesi, şizofreni gibi bu nörogelişimsel bozuklukların potansiyel ipuçlarını sunabilir (71-79). Kraniyofasyal anomalilerin şizofren hastaları diğer hasta gruplarından ayıran baskın fiziksel anomaliler olduğu görüşü yaygındır (73). Ağız bölgesinde ve özellikle damaktaki daha yüksek MFA skorlarının, şizofreni gelişimine de katkıda bulunan gelişimsel kusurların belirteçleri olabileceği düşünülmektedir (74). Şizofreni hastalarının ağız bölgesinde bulunan küçük fiziksel farklılıkların, şizofreninin sadece nörogelişimsel bir bozukluğa bağlı olarak değil, daha ziyade küçük anatomik anomalileri olan genel bir gelişimsel bozukluk olabileceği görüşleri mevcuttur (76). McGrath ve ark. (75) şizofreni hastalarında kafa tabanı genişliği ile damak arasındaki anatomik ilişkiyi değerlendiren ilk araştırmacılardan biridir. Psikozlu hastaların Down sendromunda olduğu gibi V şeklinde dar damak yerine, U şeklinde, daha geniş damaklara sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Damak yüz ve beyinle birlikte geliştiği için, damaktaki yapısal anormalliklerin şizofreninin altında yatan embriyolojik dismorfonegezi temsil eden spesifik bir belirteç olabileceğini düşündüren, damağın şizofreni ile ilişkili MFA'ların tipik bir örneği olabileceğine dair veriler vardır (73,76,78). Kirkpatrick ve ark. (76) erkek şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha geniş damaklara sahip olduğunu ve ayrıca diastema, rotasyon, çapraşıklık, konik lateraller gibi diş gelişimsel anormalliklerin insidansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Tanasievich ve ark. (77) ise, damak ve diş boyutlarının ve diş anomalilerinin şizofren hastalarda, genel popülasyona göre anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirdiler. Delice ve ark. (78), kadın ve erkek şizofren bir popülasyonda, kontrollere kıyasla daha fazla damak genişliği, furrowed (çatık) damak şekli ve elipsoid üst çene şekli olduğunu bildirdiler. Güncel bir çalışmada ise (79), şizofren erkeklerdeki damağın morfolojik özelliklerini, derin damak ve parabolik dental ark şeklinin temsil edebileceği ileri sürülmüştür.

2. Şizofren Hastalarda Dental Yaklaşım

Ağız-diş sağlığı tedavilerinin planı, şizofreni hastalığı olan bireyin, rahatsızlığının şiddetine bağlıdır ve bu amaçla şizofreni gelişiminin evrelerinin anlaşılması ve tedavilerin buna yönelik planlanması klinik olarak faydalı olacaktır. Diş hekiminin, öz-değer duygularına ve bu bireylerin genel psikoterapötik yönetimine katkıda bulunma yeteneği önemlidir ve ağız diş sağlığı tedavisindeki uyumlu etkileşime katkıda bulunur (80). Diş hekimleri ve psikiyatristler arasındaki işbirliği de şizofren hastanın tedavisine fayda sağlayacaktır (2). Tedavi planlaması hem esnek hem de gerçekçi olmalı ve koruyucu tedaviler açısından etkili olmalıdır. İlaçların olumsuz oral yan etkilerinin bilinmesi, bu sorunları ele alabilecek bir tedavi planının oluşturulmasına yardımcı olacaktır. Hasta ve aile üyelerinin eğitimi, şekerli maddelerin ve yüksek karbonhidratlı öğünlerin azaltılmasını teşvik eden beslenme ve diyet danışmanlığını içermelidir. Diş hekimi, tıbbi ve diş geçmişleri, sözlü değerlendirme raporları, teşhis raporları, ağız bakım planları, değerlendirme bildirimleri ve acil müdahale planları dahil olmak üzere tüm belgelerin güncel olduğundan emin olmalıdır (2). Örneğin, hastaneye yatışlar için

hemşirelik bakım planları, psikotrop ilaçlar ve tütün veya madde kullanımı gibi ağız sağlığına neden olduğu bilinen faktörlerin kaydının yanı sıra diş fırçası ve protez banyolarının teminini içermelidir (81). Hastalara tükürüklerinin azalmış gibi görünüp görünmediği, yutma, konuşma veya kuru gıdaları yemede sorun yaşayıp yaşamadıkları sorulmalıdır. Ağız kuruluşunu tedavi etmek için yapay tükürük ve şekersiz sakız gibi tükürüğü uyarıcı ürünler önerilebilir. Sık su yudumlanması da kuru ağız semptomlarını hafifletir. Alkollü, kafeinli içeceklerden uzak durulması, hem dişlerdeki aşındırıcı etkilerini hemde ağız kuruluşu semptomlarını hafifletecektir. Hastalara asitli içecekler ve narenciye alımının yanı sıra tütün kullanımını azaltmaları tavsiye edilmelidir (34,35). Ayrıca, ağız boşluğunun nemini iyileştirmek için yapay tükürük kullanımı konusunda eğitim almalıdırlar. Kserostomisi olan hastalarda çürük indeksinin yüksek olması nedeniyle beslenmenin kontrol edilmesi önem taşır. Yumuşak gıdalarla beslenme şekli bakteri plağı ve dıştaşı birikimini tetikler. Öğün aralarında atıştırma şeklinde şeker kullanılmaları için hastalar uyarılmalıdır. Florürlü ağız gargaraları, florür jelleri, florürlü diş macununun günlük kullanımı ve florür vernikleri remineralizasyonu katkıda bulunur ve diş çürüğünün önlenmesi için tavsiye edilir. Klorheksidin glukonat içeren ağız gargaraları gingivitis şiddetini azaltmada etkili olabilir. Dişli hastalarda ve hareketli tam protez kullanan dişsiz hastalarda ağız kuruluşunun geçici olarak hafiflemesini sağlamak için farklı formlarda ticari tükürük ürünleri mevcuttur (28-30). Diş hekiminin lokal anestezi kullanıldığında vazomotor konstriktörlerin etkilerini bilmesi, şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlar ve yan etkileri konusunda bilgili olması önemlidir. Asetaminofen, amid içeren lokal anestezi ve kodein dahil olmak üzere dişhekimliği uygulamalarında kullanılan maddeler kanama riskinde artışa, gecikmiş yara iyileşmesine, enfeksiyon riskinde artışa ve ilaç metabolizmasında bir değişikliğe zemin hazırlayarak, karaciğer fonksiyonunun değişmesine yol açabilir (28,29). Örneğin, geç diskinezi, perioral ve çiğneme spazmları ve kan diskrazileri, antipsikotiklerin kullanımından kaynaklanabilir. Nöroleptik malign sendrom gibi ilaca bağlı yan etki öyküsü olan veya elektro konvülsif tedavi görmüş şizofreni hastalar hakkında da dişhekiminin dikkatli olmasıdır (30,35). Benzodiazepinler gibi yatıştırıcı etkileri olan diğer ilaçların kullanımı lökopeni, agranülositoz ve trombositopeni gibi ciddi kan bozukluklarına da neden olabilir. Bu kan anormalliklerinden herhangi biri meydana geldiğinde, dental işlemler ancak beyaz kan hücreleri veya trombositler için normal seviyelerin doğrulanmasından sonra başlatılmalıdır. Hematolojik problemler, cerrahi prosedürler sırasında olağan dışı kanamalar, kronik oral ülserler ve tekrarlayan oral kandidiyazis olarak kendini gösterebilir (35). Klozapin gibi bazı antipsikotik ilaçlar kemik iliği fonksiyonunu baskılayarak kan hücresi sayısını azaltır bu nedenle normal sınırlara dönene dek diş tedavisi ertelenebilir. Nöroleptik ilaçlar epinefrin ile etkileşerek şiddetli hipertansiyona neden olabilir ve atropin kullanımı artmış antikolinerjik etki ile sonuçlanabilir. Bu nedenle epinefrin ve atropin kullanımı sınırlandırılmalıdır. Fenotiyazinler doza bağlı hipotansiyona neden olabilir ve sıcaklık regülasyonunu etkileyebilir. Genel anestezi, özellikle intravenöz barbitüratlar ile şiddetli hipotansiyona yol açabilir ve bu nedenle mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (30,35).

3. Sonuç

Şizofreni hastalığı olan bireyler, ağız hastalıkları, çürük, periodontal hastalık, temporomandibular bozukluklar ve brüksizm açısından yüksek risk altındadır. Bu özel popülasyonun ağız sağlığını inceleyen tüm araştırmacılar, şizofren hastalarda esas amacın, “önlemek” olması gerektiği konusunda hemfikirdir. Koruyucu dişhekimliği uygulamalarıyla diş çürüklerin önlenmesi, tedavisi ve ağız hijyeninin iyileştirilmesine odaklanılmalıdır. Brüksizm ve TMB’un, bir psikotrop ilaç kullanımı veya mental hastalığın psikopatolojisinin bir sonucu olarak ortaya çıkması mümkün olduğu için, psikiyatristlerin brüksizmi ve diğer TMB belirtilerini akılda tutmaları önemlidir. Mental hastalık kaynaklı semptomlar nedeniyle yapılabilecek gereksiz diş tedavilerini azaltabilmek için, ağız-diş sağlığı ekibi hastalığın süreci hakkında donanımlı olmalıdır. İyi bir ağız hijyeni ve diş tedavisi için hastanın motive edilmesi önemlidir. Psikiyatri kliniklerindeki rehabilitasyon programları ile ağız-diş sağlığı eğitimi arasında kurulacak bağlantı çok yararlı olacaktır. Ruh sağlığı uzmanı, ağız hijyeninin şizofren hastaların bireysel bakım planlarına dahil edilmesini sağlamalıdır. Genel toplum ile aynı standartlarda ağız diş sağlığı bakımını hak eden şizofren hastaların ağız sağlığını etkileyen tüm faktörlerin ve ağız-diş sağlığı ekibi işgücü sorunlarının detaylı bir şekilde incelenerek özel ağız diş sağlığı programlarının oluşturulması faydalı olacaktır. Bu programlar ruh sağlığı hemşirelerinin ve çalışanların eğitimi, erken ağız diş sağlığı taramaları, diş tedavisine daha iyi erişim, hastaların ve ailelerinin terapotik eğitimi ve multidisipliner tedaviyi içermelidir. Gelecekteki çalışmalar şizofren hastaların ağız-diş sağlığı durumunu sistematik olarak izlemeye ve mevcut kaynakların, bu hastaların ağız diş sağlığı seviyesini yükseltecek şekilde planlanması için gereken yöntemleri araştırmaya odaklanmalıdır.

Kaynakça

1. Nordenram G, Ronnberg L, Winblad B. The perceived importance of appearance and oral function, comfort and health for severely demented persons by relatives, nursing staff and hospital dentists. *Gerodontology*. 1994;11(1):18-24.
2. Sarac Z, Zovko R, Curlin M, Filakovic P. Dental medicine and psychiatry: The need for collaboration and bridging the professional Gap. *Psychiatr Danub*. 2020;32(2):151-158.
3. Gürbüz Ö, Altınbaş K, Kurt E. Psikiyatrik hastalarda ağız sağlığı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2011;3(4):628-646.
4. Grinshpoon A, Zusman SP, Weizman A, Ponizovsky AM. Dental health and the type of antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Isr J Psychiatry Related Sci* 2015; 52(2):114-118
5. Petersen PE. The world oral health report 2003: Continuous improvement of oral health in the 21st century - the approach of the WHO global oral health program. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003;31(1):3-23.
6. Rekha R, Hiremath SS, Bharath S. Oral health status and treatment requirements of hospitalized psychiatric patients in Bangalore city: a comparative study. *J Ind Soc Pedod Prev Dent*. 2002;20(2):63-67.

7. Bernaud-Gounot V, Kovess-Masfety, Perrus C, Trohei G, Richard F. Oral health status and treatment needs among psychiatric inpatients in Rennes, France: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2013; 13:227. doi: 10.1186/1471-244X-13-227.
8. Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ, Cordoba-Arenas S, Jimenez-Guerra A, Monsalve-Guil L, Lopez-Lopez J. A comparison of the dental status and treatment needs of older adults with and without mental illness in Sevilla, Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013; 18(1):71-75.
9. Kisely S. No mental health without oral health. *The Canadian J Psychiatry*. 2016; 61(5):277-282.
10. Stiefel DJ, Truelove EL, Menard TW, Anderson VK, Doyle PE, Mandel LS. A comparison of the oral health of persons with and without chronic mental illness in community settings. *Spec Care Dent*. 1990;10(1):6-12.
11. Gurbuz O, Alataş G, Kurt E, Doğan F, İşsever H. Oral health and treatment needs of institutionalized chronic psychiatric patients in Istanbul, Turkey. *Community Dent Health*. 2010;27(3):151-157.
12. Kisely S, Baghaie H, Lalloo R, Siskind D, Johnson NW. A systematic review and meta-analysis of the association between poor oral health and severe mental illness. *Psychosom Med*. 2015;77(6):83-92.
13. Hu KF, Ho PS, Chou YH, Tsai JH, Lin CR, Chuang HY. Periodontal disease and effects of antipsychotic medications in patients newly diagnosed with schizophrenia: a population-based retrospective cohort. *Epidemiol Psychiatric Sci*. 2020;29: doi: 10.1017/S204579601900043X.
14. Turner E, Berry K, Aggarwal VR, Quinlivan L, Villanueva T, Palmier-Claus J. Oral health self-care behaviours in serious mental illness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychitrica Scand*. 2021; doi: 10.1111/acps.13308.
15. Gurbuz O, Alatas G, Kurt E, Dogan F, Issever H. Periodontal health and treatment needs among hospitalized chronic psychiatric patients in Istanbul, Turkey. *Community Dent Health*. 2011;28(1):69-74.
16. Morales-Chavez MC, Rueda-Delgado YM, Pena-Orozco DA. Prevalence of bucco-dental pathologies in patients with psychiatric disorders. *J Clin Exp Dent*. 2014; 6(1):7-11.
17. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
18. Binbay T, Ulas H, Elbi H, Alptekin K. Türkiye’de Psikoz epidemiyolojisi: yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Derg*. 2011;22:40-52.
19. Christoph U Correll, Nina R negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020; 16: 519-534.
20. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016; 38(10039):86-97.
21. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12(3):271-287.

22. Öztürkü, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım. 2008;11:242-316.
23. Flipcic IS, Flibcic I. Schizophrenia and physical comorbidity. *Psy Danub*. 2018;30(4):152-157
24. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry - 9th edition. Lippincott Williams and Williams, 2009.
25. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB. American Psychiatric Association Practice Guidelines; Work Group on Schizophrenia. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):1-56.
26. McCreddie RG, Stevens H, Henderson J et al. The dental health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(4):306-310.
27. Wey MC, Loh S, Doss JG, Abu Bakar AK, Kisely S. The oral health of people with chronic schizophrenia: a neglected public health burden. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(7):685-694.
28. Friedlander AH, Marder SR. The psychopathology, medical management and dental implications of schizophrenia. *J Am Dent Assoc* 2002;133(5):603-610.
29. Tredget J, Sze TW. Raising awareness of oral health care in patients with schizophrenia. *Nursing Times*. 2019;115(12):21-25.
30. Friedlander AH, Liberman RP. Oral health care for the patient with schizophrenia. *Spec Care Dentist*. 1991; 11(5):179-183.
31. Azodo C, Ezeja E, Omoaregba J, James B. Oral health of psychiatric patients: the nurse's perspective. *Int J Dent Hygiene*. 2012;10(4):245-249.
32. Arnaiz A, Zumarraga M, Diez-Altuna I, Uriarte JJ, Moro J, Perez-Ansoarena MA. Oral health and the symptoms of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011;188(1):24-28.
33. Lee EE, Liu J, Tu X, Palmer BW, Eyler LT, Jeste DV. A widening longevity gap between people with schizophrenia and general population: a literature review and call for action. *Schizophr Res*. 2018;196:9-13.
34. Clark DC. Dental care for the patient with schizophrenia. *Canadian J Dent Hygiene*. 2008;42:17-24.
35. Yaltırık M, Kocaeli H, Yargıç I. Schizophrenia and dental management. Review of the literature. *Quintessence Int*. 2004; 35(4):317-320.
36. Denis F, Milleret G, Wallenhorst T, Carpentier M, Rude N, Trojak B. Oral health in schizophrenia patients: A French Multicenter Cross-Sectional Study. *Presse Med*. 2019;48(2):89-99.
37. Shetty S, Bose A. Schizophrenia and periodontal disease: an oro neural connection? A cross sectional epidemiological study. *J Ind Soc of Periodontol*. 2014;18(1):69-73.
38. Sun XN, Zhou JB, Li N. Poor oral health in patient with schizophrenia. a meta analysis of case control studies. *Psy Quarterly*. 2021;92(1):135-145.
39. Denis F, Goueslard K, Siu-Paredes F, et al. Oral health treatment habits of people with schizophrenia in France: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15:0229946.

40. Yang M, Chen P, He M-X, Lu M, Wang H-M, Soares JC. Poor oral health in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2018;201:3-9.
41. Đorđević V, Jovanović M, Stefanović V, et al. Assessment of periodontal health among inpatients with schizophrenia. *Vojnosanit Pregl.* 2019;76(2):1139-1146.
42. Nielsen J, Munk-Jorgensen P, Skadhede S, Correll CU. Determinants of poor dental care in patients with schizophrenia: a historical, prospective database study. *J Clin Psychiatry.* 2011; 72(2):140-143.
43. Ganguli R, Yang Z, Shurin G, , et al. Serum Interleukin-6 Concentration in Schizophrenia: Elevation Associated With Duration of Illness. *Psychiatry Res* 1994;51(2):1-10.
44. Jackson E. Psychiatry and dentistry. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 5th edition (Eds. HI Kaplan, AM Freeman, BJ Saddock):2069-2077. Baltimore, Lippincott, Williams Wilkins, 1980.
45. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs*, 15th edition. San Diego, Elsevier, 2009.
46. Scully C. *Medical Problems in Dentistry*, 6th edition. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010.
47. Lucas VS. Association of psychotropics drugs, prevalence of denture-related stomatitis and oral candidosis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993; 21(5):313-316
48. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: The international agency for research on cancer multi center study. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(23):1772-1783.
49. Stevens HE. Oral candidiasis secondary to adverse anticholinergic effects of psychotropic medications. *J Adolesc Child Psychopharmacol.* 2007; 17(1):145-146.
50. Papas AS, Joshi A, MacDonald SL, Maravelis-Splagounias L, Pretara-Spanedda P, Curro FA. Caries prevalence in xerostomic individuals. *J Can Dent Assoc.* 1993; 59(2):171-174.
51. Bassett A, Remick RA, Blasberg B. Tardive dyskinesia: an unrecognized cause of orofacial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 61(6):570-572.
52. Owens DG, Johnstone EC, Frith CD. Spontaneous involuntary disorders of movement: their prevalence, severity, and distribution in chronic schizophrenics with and without treatment with neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry.* 1982; 39(4):452-461.
53. Delwaide PJ, Deseilles M. Spontaneous buccolinguofacial dyskinesia in the elderly. *Acta Neurol Scand.* 1977; 56(3):256-262.
54. Blanchet PJ, Rompre PH, Lavigne GJ, Lamarche C. Oral dyskinesia: a clinical overview. *Int J Prosthodont.* 2005; 18(1):10-19.
55. Jankovic J. Etiology and differential diagnosis of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Adv Neurol.* 1988; 49:103-116.
56. Velasco-Ortega E, Monsalve-Guil L, Velasco-Ponferrada C, Medel-Soteras R, Segura-Egea JJ. Temporomandibular disorders among schizophrenic patients: A case-control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(4):315-322.

57. Winocur E, Hermesh H, Littner D, Shiloh R, Peleg L, Eli I, Signs of bruxism and temporomandibular disorders among psychiatric patients *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(1):60-63.
58. Gurbuz O, Alatas G, Kurt E. Prevalence of temporomandibular disorder signs in patients with schizophrenia. *J Oral Rehabil.* 2009;36(12):864-871.
59. DeAraújo AN, Do Nascimento MA, De Sena EP, Baptista AF. Temporomandibular disorders in patients with schizophrenia using antipsychotic agents: a discussion paper. *Drug Healthc Patient Saf.* 2014;10:21-27.
60. Potvin S, Marchand S. Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: a systematic quantitative review of experimental studies. *Pain.* 2008;138(1):70-78.
61. Nam EC. Is it necessary to differentiate tinnitus from auditory hallucination in schizophrenic patients? *J Laryngol Otol.* 2005;119(5):352-355
62. Fallisi G, Rastelli C, Panti F, Maglione H, Quezada Arcega R. Psychotropic drugs and bruxism. *Exp Opin Drug Saf.* 2014; 13(10):1319-1326.
63. Melo G, Dutra KL, Rodrigues Filho R et al. Association between psychotropic medications and presence of sleep bruxism: A systematic review. *J Oral Rehabil.* 2018;45(7):545-554.
64. Reyad AA, Girgis E, Ayoub A, Mishriky R. Bruxism and psychotropic medications. *Progress Neuro and Psychiatry.* 2020; 24(2):31-35.
65. Winocur E, Gavish A, Voikovitch M, Emodi-Perlman A, Eli I. Drugs and bruxism: a critical review. *J Orofac Pain.* 2003;17(2):99-111.
66. Kuloğlu M, Ekinci O. Psikiyatride bruksizm. *Yeni Symposium.* 2009; 47(3):218-224.
67. Lobbezoo F, Naeije M. Bruxism is mainly regulated centrally, not peripherally. *J Oral Rehabil.* 2001;28(12):1085-1091.
68. Kato T, Thie N, Huynh N, Miyawaki S, Lavigne GJ. Topical review: sleep bruxism and the role of peripheral sensory influences. *J Orofac Pain.* 2003;17(3):191-213.
69. Feu D, Catharino F, Quintao CC, Almeida MA. A systematic review of etiological and risk factors associated with bruxism. *J Orthod.* 2013;40(2):163-171.
70. Brand HS, Dun SN, Nieuw Amerongen AV. Ecstasy (MDMA) and oral health. *Br Dent J.* 2008; 204(2):77-81.
71. Green MF, Satz P, Ganzell S, Kharab, F. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1989;15(1); 91-99.
72. Waddington JL, Lane A, Larkin CO, Callaghan E. The neuro-developmental basis of schizophrenia: clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis and roots of a lifetime trajectory of disease. *Biol Psychiatry.* 1999;46(1);31-39.
73. McGrath J, El-Saadi O, Grim V, et al. Minor physical anomalies and quantitative measures of the head and face in patients with psychosis. *Archive Gen Psychiatry.* 2002;59(5):458-464.
74. Compton MT, Walker EF. Physical manifestations of neurodevelopmental disruption. Are minor anomalies part of the syndrome of schizophrenia? *Sch Bull.* 2009;35(2):425-436

75. Aksoy-Poyraz C, Poyraz BC, Turan S, Arıkan MK. Minor physical anomalies and neurological soft signs in the patients with schizophrenia and their siblings. *Psychiatry Res.* 2011;190(1); 85–90.
76. Kirkpatrick B, Hack GD, Higginbottom E, Hoffacker D, Fernandez-Egea E. Palate and dentition in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 2007;91(1-3):187-191.
77. Tysiac-Mista M, Tanasiewicz M, Gorczyca P, Skucha-Nowak M, Arkadiusz D, McDowell A. Anatomical anomalies in the oral environment of the patients suffering from schizophrenia. *Pol J Environ Stud.* 2015;24(6):84-89.
78. Delice M, Gurbuz O, Oflezer C, Kurt E, Mandali G. Palate size and shape in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2016;244:273-278.
79. Mobile RZ, Rousseng AC, Araujo MR, Sbalquerio R, Maciel JWB, Lima AAS. The characteristics of palate and upper dental arch can be an anatomical marker for men with schizophrenia. Case- control study. *Spec Care Dent.* 2020;40(5):412-417.
80. Gupta S, Pratibha PK, Gupta R. Necessity of oral health intervention in schizophrenic patient. A review. *Nepal J Epidemiol.* 2016;6(4):605-612.
81. Griffiths J, Jones V, Leeman I, et al. Oral health care for people with mental health problems: guidelines and recommendations. London: British Society for Disability and Oral Health; 2000.

BÖLÜM XII

PANDEMİDE SAĞLIK OKURYAZARLIĞININ ETKİSİ

The Effect of Health Literacy in The Pandemic

Abdullah Emre GÜNER

*(Dr.Öğr.Üyesi) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AB,
İstanbul, Türkiye, e-mail:abdullahemreguner@hotmail.com*

Orcid: 0000-0001-8624-4468

1. Giriş

Toplumsal yaşama katılım sağlayabilmeyi ve bireysel edinimlerimizi artırabilmeyi sağlayan beceriler arasında sayılabilecek faktörlerden en önemlisi okuryazar olmaktır. Ülkelerin ekonomik ve sosyal anlamda kalkınmalarına katkı sağlayan temel unsurlardan biri olan okuryazar oranının yüksekliği, hastalıkların yaygınlaşması ve bu hastalıklar ile mücadelede eğitimin öncelikli müdahalelerden biri haline gelmesiyle, sağlık ve sağlık harcamalarıyla da ilişkilendirilmeye başlamıştır. Toplumların okuryazarlık oranı, sağlık okuryazarlık seviyesinin de belirleyicisi konumundadır (1).

Sağlık Okuryazarlığı, (SOY) ‘‘ Sağlıkın korunması ve sürdürülebilmesi için bireylere kendi sağlık kararlarını verebilme yetisini kazandırarak toplumda sağlık bilincinin oluşturulması’’ olarak tanımlanabilir. Sağlık okuryazarlığı, bireyin hayat tarzını ve yaşama şartlarını değiştirerek onun hem birey, hem de toplum sağlığını iyileştirecek olan davranışa sevk edecek bilgi, bireysel beceri ve özgüven düzeyini elde etmesini sağlar (2,3).Mevcut sağlık hizmetlerinin daha etkin kullanılmasını, sağlık hizmetlerinde kalite koşullarının oluşturulmasını, bireyin kendi sağlığının ve toplum sağlığının üzerinde yetkin olmasını güçlendirir (4,5). Yetersiz sağlık okuryazarlık düzeyi; sağlıkla ilgili bilgi ve mesajların anlaşılmasında zorluklara, bireylerin koruyucu sağlık hizmetlerini daha az kullanmasına, sağlık hizmetlerine erişimde problemlere, prosedür ve talimatları yerine getirmede zorluklara, ilaçların düzgün kullanılmasında sıkıntılara, acil servis hizmetlerinin daha fazla kullanılmasına, bireylerin hastalanma düzeyinin yüksek olmasına, kronik hastalık insidansında ve hastaneye yatışlarda artışlara, özellikle yaşlılarda daha kötü bir sağlıkdüzeyi ve yüksek mortaliteye ve bunların sonucu olarak sağlık hizmetlerinin maliyetinin artmasına neden olmaktadır (6,7). Yetersiz sağlık okuryazarlığı, liseden daha az eğitim seviyesine sahip, sosyoekonomik düzeyi düşük, yaşlı, anadili ülkede konuşulandan farklı olan göçmen bireyler, ırksal ve etnik azınlıklar arasında daha yaygındır (8,9).

Sağlığın teşviki ve hastalık önleme faaliyetleri yeterli sağlık okuryazarlığı gerektirmektedir. Pandemi sürecinde koruyucu sağlık hizmetlerinin ön plana çıkması, toplumun büyük çoğunluğunun sağlık okuryazarı olmaması, sağlıkla ilgili temel terimlerin bilinmemesi, sağlık bilgisinin toplumda sadece gerektiği zaman öğrenilmeye çalışılması ve çoğu zaman da anlaşılabilmesi, bu sebeple zaman kaybedilmesi, sağlık

okuryazarlığının ön plana çıkmasına neden olmuştur.

Toplumumuzda her yaşta, her hastalık tedavi sürecinde ve vaka yönetimlerinde bireylerin sağlık okuryazarlığı seviyesi birçok yönden belirleyicidir. Özellikle bireylerin hem kendi sağlıkları hem de toplum sağlığı açısından aldıkları kararlar ve bu kararları uygulamaları, salgın hastalıkların yönetiminde belirleyici unsurlardandır. Çünkü salgın hastalıkların yönetiminde toplumun her bir bireyinin doğru davranış sergilemeleri hastalıkların daha hızlı kontrol altına alınmasını sağlar. Bu sebeple toplumu oluşturan her bir bireyin sağlık okuryazarlık seviyesinin yüksek olması bu çarkın dönmesini kolaylaştırır.

2. Sağlık Okuryazarlığının Önemi

Sağlık Okuryazarlığı; bireysel olarak sağlık hizmetlerinde sağlıklı yaşam yılının ve kalitesinin artırılması ve sağlık eşitsizliklerinin giderilmesi açısından son derece önemlidir (10). Pandemi sürecinde sağlık okuryazarlığının bireysel faydası ile beraber toplumsal faydasının da önemi ortaya çıkmıştır. Toplumun doğru kararları aynı anda alabilmesi, doğru tutum ve davranışları sergileyebilmesi, kısıtlamalara ve kurallara karşı tutarlı olmaları, sağlık okuryazarlığı seviyesi ile ilişkilendirilir ki bu da salgın hastalıklarla mücadelede sağlık profesyonellerinin işlerini kolaylaştırır. Ayrıca salgınların yönetiminde sağlık profesyonelleri için mesleki tatmin ve motivasyon, sağlık yöneticileri için sağlık politikalarını daha kolay ve kontrollü uygulayabilme, sağlık hizmeti alanlar için ise daha anlaşılır olabilmek, karara katılımında daha fazla aktif rol almak, daha kaliteli sağlık hizmetinden yararlanabilmeyi sağlar.

2016 yılında Şangay’da gerçekleştirilen “9. Küresel Sağlık Geliştirilmesi Konferansı” sonrasında SOY kapsamında tüm dünya için;

Sağlık okuryazarlığının sağlığın kritik bir belirleyicisi olarak tanınması ve geliştirilmesi, Tüm toplumda ve tüm eğitim düzeylerinde sağlık okuryazarlığını geliştirmeye yönelik stratejilerin geliştirilmesi, uygulanması ve değerlendirilmesi, Dijital teknoloji potansiyelinin kişilerin kendi sağlıklarını ve belirleyicilerini kontrol etmelerinin sağlanması, Fiyatlandırma politikalar, şeffaf bilgilendirme, anlaşılır etiketleme aracılığıyla tüketimle ilişkili düzenlemelerin sağlıklı seçimleri desteklemesinin sağlanması önerilmiştir (11).

2.1. Sağlık Okuryazarlığını Etkileyen ve İlişkili Faktörler

Bireysel Özellikler (Yaş, cinsiyet vb.)

Sağlık Sistemi ile ilgili önceki deneyimleri

Temel Okuryazarlık Okuma-Yazma-Hesap

Kültür, dil, inanç, değerler vb.

Sosyal Destek

Demografi, Sosyoekonomik düzey

Bireysel faktörler ile doğrudan ilişki içinde olan sağlık okuryazarlığı, bireylerin tıbbi bilgileri anlaması ve bu bilgileri kullanması sağlık eğitimi ve sağlık iletişiminin

bir sonucu olarak görülmektedir. Gelir düzeyi, eğitim düzeyi düşük olan, sağlık durumunu kötü olarak algılayan, sağlık problemi nedeniyle aktivite sınırlaması olanlar, yaşlılar ve yaşadığı ülkenin dilini konuşamayanlar dezavantajlı gruplardır (12,13).

Sağlık okuryazarlığını en çok bireysel faktörler etkilese de toplumsal faktörlerin etkisi de oldukça önemlidir. Bireylerin sağlık okuryazarlık bilgi ve becerileri, buldukları toplumun kültürü, inanç ve değerleri, toplumun ekonomik durumu ve bireylerin sağlık ve sağlık eğitimi konusunda desteklenmelerinden direkt olarak etkilenir. Bireylerin eğitim sistemleri, sağlık sistemleri, kültürel ve sosyal faktörler ve bu faktörlerin sağlık okuryazarlığı üzerindeki potansiyel etkileşimi sağlık ve sağlık maliyetleri çıktılardan anlaşılabilir (7).

Sağlık okuryazarlığına nelerin potansiyel etkisi olduğunu anlamak için insanların sağlık bilgisini nasıl edindiğini ve kullandığını anlamak önemlidir. Sağlık ile ilgili bilgiler hükümet, gıda ve ilaç sanayi dahil olmak üzere birçok kaynaktan üretilir ve medya tarafından dağıtılır. İnternet giderek daha önemli bir kaynak haline gelmiştir. Her geçen gün internet kullanımının artmasıyla da dijital okuryazarlık ve e- sağlık okuryazarlığı gibi kavramlar ortaya çıkmıştır (14).

2.2. Türkiye’ de Sağlık Okuryazarlığı

Bireylerin/hastaların güçlendirilmesi yönünde ülkemizde yapılan kamusal düzenlemelerin ilki Hasta Hakları Yönetmeliği’nin yayınlanması ile söz konusu olmuştur (15). Bireylerin kendi sağlığı ile ilgili bilgileri edinmeyi isteme hakkının verilmesi söz konusu yönetmelikte belirtilmektedir. Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen bir çalışma ile SOY düzeyi ulusal düzeyde ortaya konmuştur. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı (TSOY-32) ölçeği geliştirilmiş ve toplumun sağlık okuryazarlığı seviyesi ölçülmüştür. TSOY- 32 ölçeği ile saptanan sağlık okuryazarlığı düzeyine bakıldığında, toplumun %30,9’unun yetersiz, %38,0’inin sorunlu-sınırlı, %23,4’ünün yeterli, %7,7’sinin ise mükemmel düzeyde olduğu görülmektedir (16). 23 Avrupa Birliği üyesi sekiz ülkeyi kapsayan Avrupa Sağlık Okuryazarlığı çalışmasında %12,4 yetersiz, %35,2 sorunlu, %36 yeterli ve %16,5 mükemmel sağlık okuryazarlığı düzeyi saptanmıştır. ABD’de ulusal erişkin okuryazarlığı çalışmasına göre ise %12 yeterli, %53 orta düzeyde, %22 temel düzeyde, %14 temel düzeyin altında sağlık okuryazarlığı saptanmıştır. Türkiye %30,9 yetersiz sağlık okuryazarlığı ile bu iki bölgedeki yetersiz sağlık okuryazarlığı düzeyinin yaklaşık iki katına sahiptir. Türkiye sonuçları Avrupa sağlık okuryazarlığı kapsamındaki ülkelerle karşılaştırıldığında ise Türkiye’nin bu grupta en kötü durumdaki ülke olan Bulgaristan’ın da gerisinde kaldığı görülmektedir (17,18) . Dağcıoğlu B,F ve Keskin A.’nın yaptığı ‘‘Covid-19 Pandemisi Sürecinde Türkiye, Avrupa ve Amerika Verilerinin Karşılaştırılması’’ konulu çalışmada Türkiye, Avrupa Birliği ülkelerin ortalaması ve Amerika Birleşik Devletlerinin sağlık okuryazarlık verilerinin karşılaştırılması aşağıdaki tabloda yer almaktadır. (Tablo 1)

Tablo. 1. Türkiye, Avrupa Birliği Ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'ne ait Sağlık Okuryazarlığı Verilerin Karşılaştırılması

Sağlık okuryazarlığı Seviyesi %	Türkiye	Avrupa birliği ortalaması	ABD
Yetersiz	30.9	12.4	14
Sorunlu	38.0	35.2	22
Yeterli	23.4	36	53
Mükemmel	7.7	16.5	12

3. COVID-19 Pandemisi ve Sağlık Okuryazarlığı

Sağlık Okuryazarlığı eğitimi yaşamın erken dönemlerinde başlayan ve uzun vadeli sürdürülebilir davranış değişikliklerinin oluşmasına sebep olması gereken bir kavramdır. Bulaşıcı olmayan hastalıkları önleme ve kontrol etmede çok önemli bir araç olarak görülen sağlık okuryazarlığının pandemi döneminde de bulaşıcı hastalıkların yönetilmesinde ne kadar önemli olduğu anlaşılmıştır. Sağlık okuryazarlığının bulaşıcı hastalıklara etkisinin incelendiği bir meta analiz çalışmasında, 1999 ve 2015 yılları arasında tüberküloz, sıtma ve grip gibi enfeksiyonların aşılama ve el hijyeni gibi enfeksiyonla ilişkili davranışlarla SOY ilişkisi hakkında yayınlanan makaleler çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre sınırlı veya yetersiz SOY; bağışıklık kazandırma gibi koruyucu davranışların daha az benimsenmesi ve ilaç kullanımının yeterli bir şekilde anlaşılması ile ilişkili olduğu, ancak ilişkinin tutarlı veya doğrusal olmadığı bulunmuştur. (19). SOY seviyesi bağışıklama ile de ilgilidir. SOY ve influenza aşı alımı arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur (20).

Çin'in Wuhan şehrinde Aralık 2019' da COVID-19 vakaları bildirilmeye başlamıştır. Kısa sürede birçok ülkeye yayılmış ve uluslararası halk sağlığı kurumlarını yüksek alarmla geçiren küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından resmen pandemi ilan edilmiştir (21).

COVID-19 pandemisi ile birlikte insanlar anlamını bilmediği birçok kelimeler tanışmışlardır. Kısıtlamalar insanları davranış değişikliği yapmak zorunda bırakmış, pandemi konusunda hızlıca bilgi sahibi olmak için basın yayın organları, internet gibi birçok iletişim araçları kullanılmaya başlanmıştır. İnsanlara COVID-19 enfeksiyonun önlenmesi ve korunma yöntemleri konusunda bilgi verebilmek için sağlık iletişimi yaygınlaşmıştır. Ancak bu süreçte bir bilinmez ile mücadele edilirken ve sürecin nasıl ilerleyeceği öngörülemezken bilimsellikten uzak, halkı yanlış yönlendirebilecek ve pandemi yönetimini zorlaştırabilecek bilgiler de aktarılmıştır. Bu gibi bilgiler özellikle sağlık okuryazarlık seviyesi düşük toplumlarda insanların yanlış yönlendirilmesine sebep olur ki Covid-19 pandemisinde de bu durum yaşanmıştır. Pandeminin psikolojik ve sosyolojik etkilerine de maruz kalan bireyler, işlerine gelen bilgileri doğru kabul edip uygulamaya çalışmışlardır. Bu durum sağlık çalışanlarını ve sağlık yöneticilerini epeyce yormuştur. Bireyler hayatlarına giren yeni bilgileri nasıl davranışa dönüştürecekleri konusunda zorlanmışlardır. Bazı bireyler aşırı abartılı bazı

bireyler ise aşırı vurdumduymaz davranışlar sergilemişlerdir. Çünkü öğrendikleri bilgileri yeterince yorumlayamamışlardır. Doğrusu ve olması gereken uygulamalar birbirine karışmıştır. Salgınların kontrol altına alınabilmesi için en önemlisi alınan tedbirlerin toplum tarafından öneminin anlaşılması ve sonrasında doğru bir şekilde uygulamaya geçilmesi olduğu unutulmamalıdır. Gelişen teknolojinin avantajları bu yönde kullanılmalıdır.

Bu süreçte dijital dünyanın hayatımızda büyük ölçüde yer kaplaması elektronik sağlık kaynaklarına ve bilgiye ulaşmayı kolaylaştırmıştır. Bununla beraber ulaşılan bilgilerin doğruluğu ve bu konuda herhangi bir kontrol mekanizmasının bulunmaması bireylerin yanlış yönlendirilmesine sebep olmaktadır. Pandemi ile beraber daha çok kullanmaya başladığımız elektronik sağlık kaynakları bir çok yönden (elektronik sağlık kayıtları, tele sağlık girişimleri, mobil sağlığı teşvik eden uygulamalar, etkileşimli sağlıkla ilgili sosyal medya ve birçok çevrimiçi sağlık bilgi web sitesi) sağlık ve sağlığın geliştirilmesinin yönünü değiştirirken, dijital sağlık okuryazarlığı, sağlık okuryazarlığı açısından giderek daha önemli hale gelmiştir (22).

SOY işlevsel, eleştirel ve interaktif olmak üzere üç seviyeden oluşmaktadır. İşlevsel okuryazarlık, günlük karşılaşılan sağlık sorunlarına etkili bir şekilde çözüm bulmayı sağlayan okuma, yazma ve temel iletişim becerilerini içerir. Eleştirel okuryazarlık, bilgiyi eleştirel olarak analiz etmeyi ve yaşam olayları ve durumları üzerinde daha fazla kontrol sağlamak ve yönetmek için bilgiyi kullanmayı içerir. İnteraktif okuryazarlık, bilgiyi ortaya çıkarmak ve farklı iletişim biçimlerinden yorumlamak ve değişen koşullarda bu yeni bilgileri uygulayabilmek demektir (23). Pandemi dönemlerinde sadece sağlık bilgilerini okumak ve anlamak yeterli değildir. Bilgileri yorumlamak, analiz etmek ve içinde bulunduğu şartlara göre kullanmak ve davranışa dönüştürmek gerekir. COVID-19 salgınında bu durumun eksikliği oldukça hissedilmiştir. Bireyler ya aşırı panik ya da sorunu umursamamak gibi davranışlar sergileyerek risk analizini doğru yapıp ve uygun davranışlar geliştirememişlerdir.

Sağlık Okuryazarlığı seviyesi düşük toplumlarda kişilerin evlere kapanması ile birlikte kullanımı yaygınlaşan sosyal medya üzerinden bilgiler edinmeye çalışmışlardır. Bu bilgilerin halkı yanlış yönlendirmeye sebep olma ihtimaline karşı ülkemizde de Sağlık Bakanlığı sosyal medya ve geleneksel iletişim araçları yoluyla halkın doğru bilgilendirilmesini sağlamıştır ve sağlamaya da devam etmektedir. Özellikle salgın dönemlerinde toplumlara bilgilendiren kaynakların kolay ulaşılması, her seviyeden insanlara hitap etmesi, anlaşılır olması ve vermek istenen mesajı net olarak ortaya koyması çok önemlidir. Böylece bilgilerin doğru anlaşılması ve uygulanması sağlanmış olur. Sağlık okuryazarlığı seviyelerine göre kişiler sağlık bilgi ve hizmetlerini edinme, okuma, anlama, yorumlama ve uygulama aşamalarını gerçekleştirirler. Ne kadar doğru anladıkları ve uyguladıkları sağlık okuryazarlık seviyelerine bağlıdır. Bu sebeple sağlık okuryazarlık seviyesi düşük toplumlarda verilmek istenen mesajların çok net olması gerekir. Covid-19 pandemisi döneminde sağlık çalışanları ve sağlık otoriteleri bu duruma özen göstermişlerdir. Ancak pandemi dönemlerinde sağlık okuryazarlık seviyesi düşük toplumlarda bu durum zaman kaybı demektir.

Türkiye’de toplumda her 10 kişiden 7 ‘sinin yetersiz ya da sorunlu sınırlı sağlık okuryazarlığı seviyesinde olduğu bilinmektedir. Kronik hastalıkların daha

sık görüldüğü ve COVID-19 mortalitesinin daha yüksek olduğu 65 yaş ve üzeri yaş grubunda her 10 kişiden 9'unun sorunlu- sınırlı sağlık okuryazarlığı bulunmaktadır (16). Yaşlı popülasyonun yanı sıra, Türkiye barındırdığı göçmen sayısı nedeniyle de bulaşıcı hastalıkların yayılımı açısından risk içermektedir. Göçmenlerin ekonomik durumları, yaşam koşulları, (çoğu toplu ve kalabalık aile şeklinde yaşamaktadır) sağlığa uygun şartlarda yaşamamaları, temizlik kurallarını yeterince uygulayamamaları ve dil problemleri SOY seviyelerini olumsuz etkilemektedir. Bu durumun önemi pandemi döneminde daha da ortaya çıkmıştır.

Toplumların SOY seviyesi ve yaşam kalitesi arasında doğrusal bir bağlantı vardır. Sağlık okuryazarlığının yüksek olması bireylerin zihinsel sağlığının ve hayat kalitesinin korunmasına yardımcı olabilecek bir durum olarak tespit edilmiştir (24). Covid-19 pandemisi döneminde SOY seviyesi sadece hastalıktan korunmak konusunda değil vakaların ve temaslının durumu yönetebilme konusunda da etkili olmuştur. Hastaların nasıl izole olmaları gerektiği, tedavi aşamasında ilaçların kullanımı, temaslının dikkat etmesi gerekenler ve aşı uygulamasına karşı tutum ve davranışlarında da SOY seviyesi belirleyici olmuştur.

Dağcıoğlu B,F ve Keskin A. nın yaptığı çalışmada Covid-19 ile ilgili verilerinin incelendiği tarih olan 04/05/2020 itibariyle Avrupa birliğinde en çok vaka görülen 3 ülke sırasıyla İspanya (248.301), İtalya (211.938) ve Birleşik Krallık (190.584), en çok COVID19 sebepli ölüm görülen 3 ülke ise sırasıyla İtalya (29.079), Birleşik Krallık (28.734) ve İspanya (25.428) olarak belirtilmiştir. Yaşlı nüfus oranı en yüksek üç ülkenin sırasıyla İtalya (%22,68), Yunanistan (%21,89) ve Portekiz (%21,67) olduğu , en az yaşlı nüfusa sahip üç ülkenin ise Türkiye (%8,65), İrlanda (%13,86) ve Lüksemburg (%14,35) olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada belirtilen ülkelerin nüfuslarına oranlanmış çeşitli pandemi verileri ve genel sağlık göstergeleri Tablo 2' de yer almaktadır (25).

Tablo 2. Türkiye, Avrupa birliği ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'ne ait Covid-19 ve Genel Sağlık Göstergeleri İle İlgili Bazı Verilerin Karşılaştırılması

	Türkiye	Avrupa birliği ortalaması	ABD
Toplam Covid-19 vakası / 1 milyon nüfus (insidans)	1.514	1.811	3.664
ToplamCovid-19 kaynaklı ölüm/1 milyon nüfus	41	150	211
Toplam test / 1 milyon nüfus	13.886	30.168	22.545
Yaşlı nüfus oranı (%)	8,65	19,16	16,03
Covid-19 mortalite oranı (%)	2,71	6,57	5,77

Covid-19 iyileşme oranı (%)	53,40	45,94	15,50
Covid-19 ciddi hastalık oranı (morbidite) (%)	1,08	1,08	1,32

Ülkemizde ve tüm dünyada pandemi henüz bitmemiştir. Ne kadar süreceği ve bundan sonraki yıllarda başka pandemiler olup olmayacağı da bilinmemektedir. SOY yetersizliğinin pandemi yönetiminde ne kadar etkili olduğu anlaşılmıştır. Bütün bunların sonucunda sağlık yöneticilerinin sağlık okuryazarlığı konusuna daha fazla eğilmesi gerektiği kabul edilmelidir. Toplumlarda yetersiz, sorunlu sağlık okuryazarlığının yaygın olması hastalıklara mücadeleyi her zaman zorlaştırır ve salgınlarda zamana karşı yarışıldığı için salgınların kontrol altına alınmasını geciktiren en önemli faktörlerdendir.

3.1. Sağlık Okuryazarlığı ve Pandemide Yaşananlar

Çin'in Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmeye başladıktan sonra tüm dünya ülkeleri gibi Türkiye'de de hazırlıklar başlamıştır. 24.01.2020 tarihinde ilk COVID-19 Bilim Kurulu rehberi yayınlanmış ve olası vaka tanımı yapılmıştır. DSÖ'nün salgını pandemi olarak tanımladığı 11 Mart 2020'de Türkiye'de de ilk COVID-19 olgusu bildirilmiştir.

Covid-19 tüm dünya ve ülkemizde etkili olmaya başladıktan sonra toplum hayatına yeni kurallar, yeni terimler ve yeni uygulamalar dahil olmuştur. Bunların bireyler tarafından farklı anlaşılmalara sonucunda farklı uygulamalar ortaya çıkmıştır. İlerleyen süreçte bu duruma kısıtlamalar ve yasaklar dahil olmuş, yeni hayat düzenine geçilmiştir. Başlangıçta bu durumun kısa süreceği düşünülerek bireyler daha dikkatliken süre uzadıkça zaten tam anlaşılabilen bir çok bilgi, yerini bireylerin anlamak istediği şekle bırakmıştır. Bu durumun oluşmasında pandeminin sosyolojik, psikolojik ve ekonomik etkisi de olmakla birlikte toplumun sağlık okuryazarlık düzeyinin etkisi oldukça büyüktür.

Pandemi sürecinde sağlık çalışanlarını hastalığın kaynağına inmek (birinci halka) oldukça zorlamıştır. Çünkü vakaların bir kısmı belirti göstermeden hastalığı geçirmişler ancak virüsü yaymaya devam etmişlerdir. Başlangıcında Covid-19 virüsüne etkili aşı da (üçüncü halka) bulunmadığı için bulaşma yoluna (ikinci halka) yönelik tedbirler almaya yönelmiştir.

Bu tedbirler bütün ülkelerde bazı küçük farklılıklarla aynen uygulanmaya çalışılmıştır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından "MASKE-MESAFE-TEMİZLİK" sloganıyla "14 önlem" başlığı altında şu maddeler sıralanmıştır: (26)

1. Ellerinizi sık sık, su ve sabun ile en az 20 saniye boyunca ovarak yıkayın.

Su ve sabun ile el yıkamak sadece pandemi döneminde Covid-19 hastalığına karşı özel olarak uygulanması gereken bir davranış değildir. Bu davranış toplumda alışkanlık haline gelmesi gereken bir davranış şeklidir. 2012 yılında Sağlık Bakanlığı Sağlık Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü tarafından yapılan " Türkiye El Yıkama

Araştırması “ çalışmasında katılımcılar hastalıkların önlenmesinde el yıkamanın önemi ile ilgili tutumların yüzde dağılımında % 78,0 oranında çok yüksek derecede önemli olduğunu belirtmişlerdir (27). Pandemi döneminde bu tutum ve davranış şeklinin tam anlaşılmanmış olduğu veya davranışa dönüştürülemediği fark edilmiştir. Toplumumuzda dışardan geldikten sonra, yemek yemeden önce ve sonra, tuvalete gitmeden önce ve sonra vb. durumlarda ellerin yıkanma oranlarının yüksek olmasına rağmen bireylerinin çoğunun ellerini yıkama amacının kirlendiği için temizlemek olduğu anlaşılmıştır. Göz ile görünür bir kirlenme olmasa dahi hastalıklardan korunmak için sadece su ve sabunla 20 saniye doğru bir şekilde el yıkamanın özellikle bulaşıcı hastalıklardan korunmak için çok önemli olduğu bir çok birey tarafından bilinmesine rağmen davranış olarak benimsenmemiştir. Bunun aksine el yıkamayı abartanlar, su ve sabunun dışında dezenfektan , kolonya, alkol vb. araçlarla ellerini sık sık yıkamak suretiyle doğru bir davranış sergilediğini düşünenlerin de bu süreçte yer aldıkları gözlemlenmiştir. Bu tutum ve davranış da yine bilgilerin eksik ya da yanlış anlaşılması ve yorumlanmasının bir sonucudur.

WIN Gallup International’ın ülkelere göre tuvalet sonrası el yıkama oranlarıyla ilgili yaptığı araştırma sonucuna göre dünya ülkeleri içinde Çin’de tuvalet sonrası el yıkama oranının %23 olması ve dünya ülkeleri içinde son sırada yer alması pandeminin çıktığı nokta olarak anlamlı mıdır tartışılır (28).

2. Soğuk algınlığı belirtileri gösteren kişilerle aranızda en az 3-4 adım mesafe koyun.

Pandemi döneminde sıkça kullandığımız kavramlardan bir tanesi de sosyal mesafedir. Edward Hall kişiler arası mesafeleri dört sınıfa ayırmış ve 125 cm - 370 cm arası sosyal mesafe olarak tanımlanmıştır. Bu durum daha çok birbirine yabancı olan insanların kullanması gereken mesafedir (29).

Pandemiden önce bu mesafelere ne kadar dikkat edilirdi bilinmez ama Covid-19 pandemisiyle bulaşıcı hastalıklardan korunmak için sosyal mesafenin korunması gerektiğini, insanlar bu süreçte öğrenmişlerdir. Hayatlarına giren birçok kavram ve kuralların içine yeni bilgiler ve doğru bilinen yanlışlar da dahil olmuştur. İstanbul gibi kalabalık ortamların çok olduğu şehirlerde sosyal mesafe kuralına uymak oldukça zor olmuştur. İnsanlar, ya bulaşıcı hastalıklarda sosyal mesafenin önemini kavrayamadıkları için ya da mecburiyetten ya da kültür olarak mesafenin yakınlığı samimiyet, güven gibi kavramlarla anlamlandırıldığı için ya da yakın mesafelerden ilişki kurmaya alışık olan bir toplum olduğumuz için sosyal mesafe kuralları da genellikle ihlal edilmiştir.

3. Öksürme ve hapsirme sırasında ağızınızı, burnunuzu tek kullanımlık mendille kapatın. Mendil yoksa dirsek içini kullanın.

Solunum yoluyla bulaşan hastalıklarda ağız ve burnu kapalı tutmak hastalığın bulaşmasını önlemek için vazgeçilmez kuraldır. Pandemiye hayatımıza bu kuralla birlikte maske dahil olmuştur. Maskeyi kullanma amacı ve doğru maske kullanımı bireyler tarafından tam olarak bilinmediğinden bu konuda da toplum maalesef zorlanmıştır. Maske takmanın amacı solunum yoluyla bulaşı önlemek olmasına rağmen yaklaşık 1.5 yıldır maske ile yaşamak zorunda olan toplumda çoğu birey,

özellikle sıcak havalarda sadece ceza yememek için aksesuar olarak taşımışlardır. Maskeyi çenesine indirenler, sadece ağızını kapatıp burnunu açık bırakanlar, kollarına takanlar, maskenin lastiğini sadece bir kulağına takanlar, farklı kumaşlardan üretilmiş maske kullananlar, aynı maskeyi günlerce kullanan bireylerle de sıkça karşılaşmıştır. Hatta toplu taşıma araçlarında maske yüzünden tartışmalar çıkmıştır. Maske takmama cezası almamak için kolluk kuvvetlerine türlü bahaneler ile açıklama yapmaya çalışanlar çoğu zaman komik duruma düşmüşlerdir. Bu yaşananların aksine diğer bulaşıcı hastalıklardan korunma yöntemlerinde olduğu gibi bu durumu da abartanlar olmuştur.

4. Tokalaşma, sarılma gibi yakın temaslardan kaçının.

Tokalaşma, sarılma gibi davranışlar toplumda sevgi, saygı, ilgi ve samimiyet göstergesi gibi algılandığı için toplumun bu tutum ve davranışları kontrol etmesi de biraz zor olmuştur. Zaman geçtikçe dirsekleri değdirme, yumruk tokuşturma gibi tokalaşma ve el sıkmanın yerine geçebilecek hareketler ortaya çıkmıştır. Bu davranış şekilleri sarılma ve tokalaşma gibi yakın mesafeden uygulanmasa da pandemi döneminde hiç olmaması tercih edilir.

5. Ellerinizle gözlerinize, ağızınıza ve burnunuza dokunmayın.

Eller çok önemli bulaş yoludur. Eller vasıtasıyla virüsün göz, ağız ve burna taşınması oldukça kolaydır. Pandemi sürecinde topluma bu bulaş yolunun önemi ve dikkat edilmesi gereken kurallar anlatılmaya çalışılmıştır. Görülmüştür ki, hastalıkların bulaşmasında ellerin çok önemli bir taşıyıcı olduğu bilgisi toplumda tam anlayılamamıştır. Bulaşmayı önlemek için ellere eldiven takılmıştır. Ancak aynı eldiven ile her yere dokunmanın taşıyıcılıkta önemli olduğu bilinmediğinden bireyler kendilerini koruduklarını zannetmişlerdir. Ellerin temizliği için dezenfektanlar, alkol, kolonya, ıslak mendil, sirkeli su ve çamaşır suyu vb. kullanılmıştır. Bilinçsizce kullanılan bu sıvıların ne kadar yararı ne kadar zararı olduğu ilerleyen yıllarda anlaşılacaktır.

6. Yurt dışı seyahatlerinizi iptal edin ya da erteleyin.

Yurt dışı uçuşları birçok ülke tarafından durdurulduğu için yurt dışı seyahatleri zorunlu olmadıkça yapılmamıştır. Tarih boyunca salgınların yönetiminde ilk uygulanan kural sınırların kapatılmasıdır. Covid- 19 Pandemisinde de böyle olmuştur. Ancak kademeli normalleşmeye geçildiğinde uçak seyahatlerinin başlaması ile beraber yoğun bir taleple karşılaşmıştır. Bu yoğunluk hava alanlarında ve uçak içerisinde sosyal mesafenin korunmasını zorlaştırmıştır. Bu durumda insanlar uçuşlar olmadığı için mi seyahat etmedi yoksa kendileri seyahatlerini ertelediği için mi uçuşlar azaldı tartışılır.

7. Yurt dışından dönüşte ilk 14 günü evinizde geçirin.

Yurt dışından ülkeye giriş yapan kişilerin sınır geçişleri ile virüsü taşıma ihtimalleri olması sebebiyle 14 gün evde kalmaları gerektiği bildirilmiştir. Hiç bir hastalık belirtisi ve pozitif numunesi olmayan sağlıklı kişiler için bu durum zor bir

süreç halini almıştır. Yurt dışı giriş çıkışı yapan kişilerin maalesef izolasyon kurallarına uymadıkları hatta itiraz ettikleri görülmüştür. Bu kişilerin bir çoğunun sosyoekonomik seviyesinin yüksek olduğu düşünüldüğünde yetersiz sağlık okuryazarlığının her kesimden bireyleri etkilediği görülmektedir. Sağlık okuryazarlığı kişilerin bireysel tutum ve davranışları ile belirlenir. Olumsuz şartlar sadece sağlık okuryazarlığını güçleştirir. Ama imkansız kılmaz.

8. Bulduğunuz ortamları sık sık havalandırın.

Kapalı mekanların havalandırılması son derece önemlidir. Özellikle bulaşıcı hastalıklardan korunmak için ortamın sık sık havalandırılması gerekir. Ortamı havalandırmanın amacı her birey tarafından doğru anlaşılmadığından kapalı mekanlarda aynı anda bulunan kişilerin farklı görüşlerde olması bu kuralın da uygulanmasını zorlaştırmıştır. Sağlık konularında toplum tarafından bilgilerin farklı yorumlanması ve anlaşılması tutum ve davranışları etkileyeceğinden yine sağlık okuryazarlığı seviyesinin yetersiz olduğunun göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır.

9. Kıyafetlerinizi 60-90 derecede normal deterjanla yıkayın.

Kıyafetlerin yıkanması virüsün taşınmamasında önemli bir ayrıntıdır. Pandemi döneminde bireyler hergün kıyafetlerini yıkayamadığı için kıyafetlerin havalandırmayı tercih etmişlerdir. Bu nedenle kıyafetlerini havalandırmak için balkonlara askılıklarını taşıyanlar olmuştur. Bunun aksine dışarıdan geldikten sonra kıyafetlerini poşetlere koyup kapalı dolaplarda sabaha kadar bekletenler de olmuştur. Birbirinin tam tersi olan bu iki davranış şeklinde de amaç aynı olmasına rağmen uygulama tam zıttır. Hangi uygulamanın kıyafetler aracılığı ile virüslerin taşınmasında etkili olduğu toplumda hala tartışılmaktadır.

10. Kapı kolları, armatürler, lavabolar gibi sık kullandığınız yüzeyleri su ve deterjanla her gün temizleyin.

Kalabalık yerlerde kapı, pencere kolları, tuvaletler ve lavabolar, masa sandalyeler, toplu taşımalarda tutunma yerleri vb. bulaştırıcılığın sıkça olduğu araçlardır. Bu yerlerin temizliği çok önemlidir. Temizlik için yüzey temizliğinde kullanılan temizlik maddelerinin kullanılması yeterlidir. Bu temizlik alışkanlığı sadece pandemi döneminde değil her zaman yapılması gereken bir davranış şeklidir. Bu süreçte ev ve yüzey temizliği için çamaşır suyu, dezenfektan, alkol, kolonya, sirke gibi maddelerin kullanımını abartanlar olmuştur. Virüs bulaşından korunmak isterken bir takım solunum yolu hastalıkları ve cilt hastalıklarına maruz kalma riski artmıştır. Marketten gelen poşetler dezenfektanlarla silinmiştir. Hatta alınan ürünler ve yiyecekler dezenfektanlarla, çamaşır suyuyla yıkanmıştır. Bu davranış şekli de yine toplumun sağlık okuryazarlığı seviyesinin düşük olmasının bir sonucudur.

11. Soğuk algınlığı belirtileriniz varsa yaşlılara ve kronik hastalığı olanlarla temas etmeyin ve maske takmadan dışarı çıkmayın.

Ülkemizde ebebeynleri ile yaşayan aile sayısı küçümsenemeyecek kadar fazladır. Anadolu'nun birçok şehrinde ataerkil aile yapısı hakimdir. 65 yaş ve üstü bireyler

evden çıkmadıkları halde hastalanmış ve çoğunluğu da kaybedilmiştir. Bu kişilere virüsü birlikte yaşadıkları aile bireyleri taşımışlardır. Pandemilerde salgınların önüne geçebilmek için sadece kendimizi değil etrafımızdaki insanları da korumalıyız. Aldığımız bütün tedbirler bireysel korunmak için değil toplumun korunması içindir. Yaşlı ve kronik hastalığı olan bireyler ile birlikte yaşayan kişilerin bulaşı önlemek için evde de maske takmaları gerekir. Bu konunun uygulanması da maalesef insanlara hem zor geldiği için hem de evdeki yaşam şartları uygun olmadığı için davranışa dönüştürülemediği için.

12. Havlu gibi kişisel eşyalarınızı ortak kullanmayın.

Toplum olarak özellikle her birey için ayrı el ve yüz havlusu kullanma alışkanlığı bir çok ailede yoktur. Evlerde her lavaboda bir tane havlu asılıdır. Virüsün vücuda el, ağız ve burun yoluyla girdiği göz önünde bulundurulduğunda hiç değilse salgın dönemlerinde el ve yüz için kullanılan havluların ayrı olmasına dikkat edilmelidir. Bu konunun önemi özellikle topluma hatırlatılmıştır. Bilgilerin tutum ve davranışa dönüşmesi zaman alır. Genel olarak el ve yüz havlularının ayrı ayrı kullanılması daha önceden alışkanlık haline gelmemiş olan ailelerde bu konuda zorlanmıştır. Bir çok kişisel ve sosyal sebepler de etkili olsa da bu konu da yine bireylerin sağlık okuryazarlık seviyesi ile ilişkilendirilebilir.

13. Bol sıvı tüketin, dengeli beslenin, uyku düzeninize dikkat edin.

Hastalıklardan korunmak için en önemli kurallardan birisi de dengeli beslenmek ve yeterinde uyumaktır. Bağışıklık sisteminin güçlü olması için bu gereklidir. Kısıtlamalar sebebiyle evde uzun süre vakit geçiren insanlar gerektiğinden fazla yemek yemeğe başlamışlardır. Çoğu insanın kilo aldığı bu dönemde sağlıklı ve dengeli beslendiği söylenemez. Hareket kısıtlılığı da üzerine eklendiğinde insanlar aldıkları kaloriyi kullanamaz hale gelmişlerdir. İnsanlar can sıkıntısından veya bağışıklık sistemlerini güçlendireyim derken yemek yeme olayını abarttığı gibi bir de bilinçsizce vitamin takviyesi kullanmaya başlamışlardır. Bir dönem C vitaminleri bir dönem D vitaminleri rağbet görmüştür. Her iki tutum ve davranış şekli kişilerin bağışıklığı ne kadar yükseltti ya da hastalıklardan ne kadar korudu bilinmez ama bir çok insanın pandemi sürecinde kilo aldığı bir gerçektir.

14. Düşmeyen ateş, öksürük ve nefes darlığınız varsa, maske takarak bir sağlık kuruluşuna başvurun.

Düşmeyen ateş, öksürük, nefes darlığı Covid-19 un belirtileri olduğu için bu semptomları olan kişilerin en yakın sağlık kuruluşuna vakit kaybetmeden gitmesi toplumu korumak adına oldukça önemlidir. Toplumun büyük çoğunluğu şikayetleri arttıktan sonra sağlık kuruluşlarına başvurmayı tercih etmişlerdir. PCR testi vermekten çekinmişlerdir. Pozitif vakalarla olan temaslarını gizlemişlerdir. Çünkü vaka ve temashıların sisteme kaydedilmesinden sonra izolasyon süreci başlayacaktır ki bunu birçok kişi hayatlarının kısıtlanması olarak algılamışlardır. Özellikle temashılar için hiçbir semptomu yokken izole olmak boşu boşuna zaman kaybı gibi düşünülmüştür. Bu sebeple evlerine kadar gelen filyasyon ekiplerinden çoğu insanlar özellikle yaşlılar çok memnun olurken bazı insanlar sorun çıkarmışlardır.

Test sonucunun pozitif olduğunu öğrendiği sağlık kuruluşundan ayrılırken eve gitmek için toplu taşıma araçlarını kullananlar olmuştur. Toplu taşıma araçlarını pozitif vakaların kullanmaması için araçlarına binişte HES kodu uygulaması başlatılmıştır. Bazı kişiler bu uygulamayı da aşarak başkasının toplu taşıma kartlarını kullanmışlardır. Bu durumda olan kişiler tespit edildiğinde kalacak yeri olmayan vatandaşlar için hazırlanan yurtlara yerleştirilmişlerdir. Maalesef bu yurtlardan da kaçma teşebbüsünde bulunanlar olmuştur.

Bu süreçte kalabalık ortamları azaltmak için asker uğurlaması, düğün ve nikah, cenaze törenleri gibi bazı faaliyetlere kısıtlamalar getirilmiştir. Çoğunlukla uyulan bu kısıtlamalarda sokakta davullu zurnalı düğünlerin yapıldığı, asker uğurlamalarının eskisi gibi yapılmaya çalışıldığı, cenazelerde evlerde taziyelerin kabul edildiği ve aile ziyaretlerinin de yatılı olarak yapılması gibi bir çok durumlarla da karşı karşıya kalınmıştır. Tüm bunlar salgın yönetimini olumsuz etkilerken sağlık çalışanlarını da zor durumda bırakmıştır.

Tarih boyunca yaşanan pandemiler aşı ile önlenmiştir. Covid-19 pandemisinde de durum böyle olmak zorundadır. Ancak 21.yüzyılda tüm dünyayı sadece hastalık olarak değil sosyolojik, psikolojik ve ekonomik yönden de etkileyen covid-19 pandemisinde aşı olma konusunda tereddütleri olan kişiler ile karşılaşmaktadır. Toplum bağışıklığı sağlanmaz ise salgınlar sona ermez. Aşılamada bireysel değil halk sağlığı düşünülerek kararlar almak gerekir. Bu durum da yine toplumun sağlık okuryazarlık seviyesi ile ilişkilendirilebilir.

4. Sonuç

Tüm dünyayı etkisi altına alan ve büyük ölçüde mortalite ve morbiditeye neden olan COVID-19 salgınında hastalıkla mücadelenin en önemli adımı sosyal mesafe, hijyen ve maske kullanımınıdır. Hızla gelişen salgın sürecinde sağlıklı kaynaklardan doğru bilgilerin alınabilmesi ve bu bilgilerin doğru uygulanabilmesi, hastalıktan korunmak kritik öneme sahiptir. Özellikle sosyal medyadan edinilen yanlış bilgiler insanları yanlış yönlendirerek yanlış uygulamalara sebep olmaktadır. SOY seviyesi düşük olan toplumların bilgi eksikliği nedeniyle bulaşıcı hastalıklardan daha çok etkilendiği, tedaviye uyumda zorlandığı, ek kronik hastalıkların olması da hastaneye yatış oranını artırdığı ve morbidite ve mortalite sayılarının daha fazla olmasına sebep olduğu görülmüştür. Bu durum pandemi sürecinde sağlık sistemi üzerinde yeterince yük varken fazladan yük oluşturmuştur. Salgınların önlenmesinde en önemli görev toplum bireylerine düşmektedir. Sağlık Çalışanları tek başına mücadele ederek salgınları önleyemez.

Pandemi ile birlikte hayatımıza giren karantina, filyasyon, izolasyon, sosyal mesafe, hijyen, dezenfeksiyon, dezenfektan vb. bir çok kelimenin anlamı bu süreçte anlaşılmaya ve anlatılmaya çalışılmıştır. Yeterince anlaşılmadığı için örneğin ‘‘ hijyen ‘‘ kelimesinin yerine daha sonra ‘‘ temizlik’’ kelimesi kullanılmaya başlamıştır. Bir ülkede SOY seviyesi bulaşıcı hastalıkların ve kronik hastalıkların yönetiminde oldukça etkilidir. Covid-19 sürecinde görülmüştür ki, sağlık konuları ile ilgili bilgiler anlaşılmamış ve uygulamaya geçilememiştir. Temel sağlık konularının kronik veya

salgın hastalıklar başlamadan anlaşılması gerekir. Sadece ülkemizde değil tüm dünya da SOY un yetersizliği pandemi sürecinde daha net anlaşılmıştır. Pandemi ile mücadelede slogan haline gelen “ Maske, Mesafe, temizlik” denilerek neyin kastedildiği ve bu uygulamaların amaçları pandemi sürecinden önce toplumun büyük çoğunluğu tarafından anlaşılması, benimsenmiş ve davranış şekline dönüşmüş olsaydı sürecin yönetilmesine çok önemli katkı sağlanmış olacaktı. Tüm bunların uygulanması sadece kural olarak koyulduğu için uygulandığından hiçbir zaman amacına tam olarak ulaşamamıştır.

Kişilerin en doğru ve güvenilir bilgiye ulaşacakları kaynakları bilmesi bile şüphesiz ki mücadele sürecine büyük katkı sağlar. Bu süreçte sanal ortamda bilgi kirliliğinin de çok olması zaten yetersiz SOY olan toplumun kafasını iyice karıştırmaktadır.

Covid-19 pandemisinde Avrupa’ da en çok vakaların görüldüğü ülkeler İspanya ve İtalya olmuştur (25). İspanya’ nın yeterli sağlık okuryazarlık seviyesi % 42 iken, (30) Avrupa Birliği Sağlık Okuryazarlığı Projesi kapsamında yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyi Bulgaristan ve Türkiye’de % 23,5, Almanya’da % 23,8, İtalya’da % 39,2 saptanmıştır (31). Yaşlı nüfus oranı en yüksek üç ülkenin sırasıyla İtalya (% 22,68), Yunanistan (%21,89) ve Portekiz (% 21,67) olduğu , en az yaşlı nüfusa sahip üç ülkenin ise Türkiye (%8,65), İrlanda (%13,86) ve Lüksemburg (%14,35) olduğu belirtilmiştir. (25) Vaka sayılarını nüfus ve yapılan test sayısı da etkilerken İspanya’ nın ve İtalya’ nın sağlık okuryazarlık seviyesi Türkiye’ den daha yüksektir. Yaşlı nüfus oranı Avrupa Birliği ortalaması (%19,16), ABD (% 16,03) Türkiye (% 8,65) olarak sıralanırken, Covid-19 mortalite oranı Avrupa Birliği ortalaması (% 6,57), ABD (% 5,77) Türkiye (% 2,71) olarak sıralanmıştır. Yaşlı nüfus ile doğru orantılı olduğu görülmüştür.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de SOY üzerinde çalışılması gereken bir konudur. Bunun için özellikle göçmenler, 65 yaş ve üzeri yaş grubunda olanlar ve kronik hastalığı olan dezavantajlı grupların SOY seviyesinin yükseltilmesi COVID-19 salgını mücadelesinde büyük ölçüde etkili olacaktır.

Sağlık Okuryazarlığı bireylerin okuduğunu anlamaya, dinlediğini yorumlamaya ve alışkanlıklar kazanmaya başladığı yaşlarda bireylere kazandırılması gereken bir kavramdır. Erken yaşlarda sağlık konularında bireylerde gelişen doğru tutum ve davranışlar kronik ve salgın hastalıkların önlenmesinde, hastalık oluşmuşsa da mücadelesinde zaman, iş gücü, insan gücü ve ekonomik kayıpların önlenmesinde son derece önemlidir. Bütün bunların sonunda sağlık yöneticilerinin yükünün azalmasına ve sağlık ekonomisine büyük katkı sağlanmış olacaktır. Pandemi sürecinde toplumun her bir bireyinin aynı ve doğru tutum ve davranış sergilemesi süreçteki başarıyı önemli ölçüde etkiler. Bunun için de sağlık okuryazarlığına şarttır.

Kaynakça

1. Kanj, M. ve Mitic, W. “Working Document for Discussion at the 7th Global Conference on Health Promotion ‘Promoting Health and Development: Closing the Implementation Gap’, Nairobi, Kenya, 26-30 October 2009”
2. Dukic, N. Blecich, A.A. ve Cerovic, L.(2013). Economic Implications of Insufficient Health Literacy,

3. Grossman, M., (1972). On the Concept of Health Capital and the Demand for Health, *The Journal of Political Economy*, Vol. 80, No. 2. (Mar. - Apr., 1972), 223-2
4. Bilir, N., (2014). Sağlık Okuryazarlığı, *Turk J Public Health*, 12 (1), S. 61-68
5. Yıldırım, F. ve Keser, A. (Ed.), *Sağlık Okuryazarlığı*, (s.15-28), Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yayın No:3, Ankara.
6. Friedland, R. ve O'Neill, G., (1998). Understanding Health Literacy: New Estimates of the Costs of Inadequate Health Literacy, *National Academy On Aging Society*, Washington D.C.
7. Association Between Health Literacy and Medical Care Costs In An Integrated Healthcare System, *BMC Health Services Research*, 15:249 , doi: 1186/s12913-015-0887-z
8. Eichler, K., Weiser, S. ve Brügger, U., (2009), The Cost of Limited Health Literacy: A Systematic Review, *Int. J Public Health*, 54: 313-324 doi: 1007/s00038-009-0058-2.
9. Haun, J.N., Patel, N.R., French, D.D., Campbell, R.R., Bradham, D.D. ve Lapcevic, W.A., (2015).
10. Tanrıöver, M.; Yıldırım, H. H.; Ready, N. D.; Çakır, B. & Akalın, E. (2014). Türkiye sağlık okuryazarlığı araştırması. *Sağlık-Sen Yayınları Aralık*, 25,
11. Organization WH. Promoting health in the SDGs: Report on the 9th Global conference for health promotion, Shanghai, China, 21–24 November 2016: all for health, health for all. World Health Organization; 20
12. Avcı E, Özkan S. (2019). Dünyada ve Türkiye'de sağlık okuryazarlığı düzeyi ve etkileyen faktörler. Özkan S, editör. *Sağlık Okuryazarlığı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;. p.16-
13. Schillinger D, Grumbach K, Piette J, Wang F, Osmond D, Daher C, et al. Association of Health Literacy With Diabetes Outcomes. *Amerikan Medical Association*, 2002; 288(4): 475-4)
14. Ertaş, H. Kıraç, R. Demir, R. N. (2019) Dijital Okuryazarlık ve E-Sağlık Okuryazarlığı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, *Sakarya Üniversitesi*, 3. Uluslararası Ulusal Sağlık Ve Hastane İdaresi Kongresi.
15. Hasta Hakları Yönetmeliği, R.G. Tarihi: 1998, R.G. Sayısı: 23420, Erişim: <http://www.mevzuat.gov.tr/>
16. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ve İlişkili Faktörleri Araştırması Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü; 2018 [cited 2020 Sep 22]; Available from: <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/31374,turkiye-saglik-okuryazarligi-duzeyi-ve-iliskili-faktorleri-arastirmasipdf.pdf?0>.
17. Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *European journal of public health*. 2015;25(6):1053-8.
18. Kutner M, Greenburg E, Jin Y, Paulsen C. The Health Literacy of America's Adults: Results from the 2003 National Assessment of Adult Literacy. NCES 2006-4National Center for Education Statistics. 2006

19. Lorini C, Santomauro F, Donzellini M, Capecchi L, Bechini A, Boccalini S, et al. Health literacy and vaccination: A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(2):478-
20. Ren L-L, Wang Y-M, Wu Z-Q, Xiang Z-C, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese medical journal*. 20
21. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020: WHO; [cited 2020 Sep 22]; Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-20>
22. Ölcer S, Yılmaz-Aslan Y, Brzoska P. Lay perspectives on social distancing and other official recommendations and regulations in the time of COVID-19: a qualitative study of social media posts. *BMC Public Health*.
23. Wolf MS, Serper M, Opsasnick L, O'Connor RM, Curtis L, Benavente JY, et al. Awareness, Attitudes, and Actions Related to COVID-19 Among Adults With Chronic Conditions at the Onset of the U.S. Outbreak: A Cross-sectional Survey. *Ann Intern Med*. 2020;173(2):100-9.
24. Özkan S, Tüzün H, Dikmen AU, İlhan MN. Salgınlarda Toplum Davranışı ve Sağlık Okuryazarlığı. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*.4:105-
25. Dağcıoğlu B,F, Keskin A. Covid-19 Pandemisi Sürecinde Türkiye, Avrupa Ve Amerika Verilerinin Karşılaştırılması, *Ankara Med J*, 2020;(2):360-369
26. Öztekin Z, Pandemi Mücadelesi ve Yan Kazanımlar. *Sağlık ve Toplum Özel Sayı*. Temmuz, 20
27. Türkiye El Yıkama Araştırması, "T.C Sağlık Bakanlığı, Sağlıkın Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü, Ankara, 893, 20
28. Kharlamov , A, Ülkelerin El Yıkama Oranları, WINN/Gallop International, <https://staticswww.bva-group.com/wp->
29. Altman, I. (1976). *Environmental Psychology and Social Psychology*, PSBP, Vol:2, No:2, 96-113
30. Yılmaz , M., Tiraki, Z., Sağlık Okuryazarlığı Nedir? Nasıl Ölçülür? *DEUHFED* 2016, 9(4), 142-147
31. Ozkan S, Dikmen AU, Altunsoy M, Health Literacy Awareness for Healthy Europe (HEAL EU),Baltimore, USA, October 2017

BÖLÜM XIII

MOBBİNG VE HEMŞİRELERDE MOBBİNG

Mobbing and Mobbing in Nurses

Nurgül GÜNGÖR TAVŞANLI

*(Doç.Dr.), Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
e-mail: nurgul.gungor@hotmail.com*

Orcid: 0000-0002-1831-2171

1. Giriş

Türkçe karşılığı “mobbing”, “Psikolojik taciz” gibi kavramlarla tanımlanabilir. Mobbing, zorbalık ve taciz terimlerinin eş anlamlı olarak kullanılabilceği bir terim olarak ifade edilmektedir. Mobbing terimi İngilizceden dilimize geçmiştir ve psikolojik şiddet, baskı kurma, taciz, rahatsız etme veya sıkıntı verme olarak tanımlanmaktadır (Laçiner 2020).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2003) veya Uluslararası Çalışma Ofisi'ne (ILO, 1998) göre mobbing, “bir bireyi veya çalışan gruplarını küçük düşürmek veya baltalamak için kinci, zalim veya kötü niyetli girişimler yoluyla sürekli ve tekrarlı saldırgan davranış” olarak tanımlanmaktadır.

Mobbing teriminin tarihçesine baktığımızda 1960’larda hayvan gruplaşmalarını ifade etmek için biyolog Konrad Lorenz tarafından kullanılmıştır. Daha sonra 1970’lerde İsveçli Dr. Heinzmann tarafından çocuklardaki gruplaşmaları ve saldırgan davranışları tanımlamada kullanılmıştır. 1980’li yıllarda mobbing iş yaşamında da kullanılmaya başlanmıştır. Heinz Leymann, biyologlar ve psikologlar tarafından ilk olarak hayvanlarda daha sonra çocuklarda gözlemlenen bu saldırgan davranışların, iş yaşamında da var olduğunu ve kurumlarda yaşanan bu psikolojik tacizi mobbing terimi ile ilk ifade eden akademisyen olmuştur (Laçiner 2020, Leyman 2020, Zeylan 2020).

İşyeri mobbing eylemleri arasında sosyal izolasyon yani yalnız bırakılma, mahremiyete izinsiz girme, sözlü saldırılar veya gözdağı vermenin yanı sıra yetkinliklerden yoksun bırakma veya düşük dereceli iş görevlerinin tahsisi gibi örgütsel önlemler yer almaktadır (Kostev et.al, 2014). Leymann’ın mobbing tanımında, bu davranışın sık sık (en az haftada bir) ve uzun bir süre boyunca (en az 6 ay) gerçekleşmesi gerektiği ifade edilmiştir. Mobbingin tüm sosyodemografik sınırları aştığı; yaş, cinsiyet, etnik köken, akademik başarı ve mesleki çevre gibi tüm kategorilerde gözlemlenebileceği bildirilmektedir, ancak özellikle sağlık sektöründe daha yaygın görüldüğü ifade edilmektedir (Kostev et.al, 2014)

Konuyla ilgili Zeylan'ın yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre Türkiye'de mobbing mağdurlarının oranı %42 olduğu bildirilmektedir. Bu oran Avrupa ülkelerinde daha yüksektir. Avrupa Birliğine (AB) üye ülkelerde 2000 yılı çalışmasında, çalışanların %9'unun bir önceki yıl mobbing'e maruz kaldıkları belirlenmiştir. Aynı kapsamda spanyol Alcal de Henares Üniversitesi'nin çalışmasında bu oran %15 olarak bildirilmiştir (Zeylan 2020).

Tablo 1. Mobbing Oranları AB (1998)

Gözlenen	n	%
Fiziksel Şiddet	6 000 000	4
Cinsel Taciz	12 000 000	8
Mobbing	12 000 000	8

Kaynak: ILO Report 1998 (ILO 1998).

Almanya'da 2003-2012 yılları arasında 10 yıllık bir süreci kapsayacak şekilde yapılan çalışmada hastalık analiz veri tabanı kullanılmıştır. Veriler, Almanya'daki 199 genel tıbbi uygulamadan toplanmıştır. İşyerinde mobbing deneyimine ilişkin ilk hasta sayısı 2003'te 24 kişiye kadar sürekli olarak artış göstermiştir, 2011'de 441 bireyle zirveye ulaşmıştır ve 2012'de 429 bireyde kalmıştır. Cinsiyet dağılımının 10 yıllık süre boyunca önemli ölçüde değişmediği; ortalama dağılım incelendiğinde erkeklerin %33'nün ve kadınların %67'sinin mobbingten etkilendiğini göstermiştir. Hastaların yaş ortalaması 41,2 ± 13,5 olarak saptanmıştır. Mobbing hastalarında açık ara en yaygın bozukluklar solunum sistemi, kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıklarıydı (Kostev et.al, 2014).

Mobbing, son yıllarda çalışan nüfusta küresel bir fenomen olarak ortaya çıkmıştır ve işyeri performansının bozulması, işten uzun süre ayrılma veya etkilenen personelin değiştirilmesi şeklinde önemli sosyoekonomik sonuçları da doğurmaktadır. Ayrıca hastalık nedeniyle işyerinden uzun süre uzak kalan bireylere iş arkadaşlarının yükünün artması nedeniyle de mobbing uygulanmaktadır ve mobbing mağduru birey sosyal izolasyona maruz kalmaktadır. Kreiner ve ark. (2008) tarafından önceden bir psikiyatrik hastalığı olan mobbing mağdurlarında stres ve depresyon belirtilerine eğilimde artış ve daha düşük yaşam kalitesine sahip oldukları bildirilmiştir.

1.1. Mobbing Türleri

Mobbing kavramını tanımlayan Dr. Dr. Heinz Leymann 45 farklı mobbing davranışı tanımlayarak bu davranışları özelliklerine göre beş başlık altında sınıflamıştır (Leyman 1990).

1. Psikolojik hiper-tepkiler; endişe, konsantrasyon güçlüğü vb.
2. Psikosomatik stres semptomları; kronik yorgunluk, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu, obsesyon vb.

3. Stres hormonlarının üretimi ve otonom sinir sistemi aktiviteleri ile bağlantılı olarak ortaya çıkan semptomlar; nedensiz korkular, çok şiddetli panik atak nöbetleri, ölüm duygusu ve aynı zamanda öz kontrolünü yitirme ile birlikte kendini gösteren bir sendromdur
4. Kas gerginliği semptomları; gerilim tipi baş ağrıları, sırt ve bel ağrıları, kramp ve kasılmalar vb.
5. Uyku sorunları üreten güçlü stresörlerin bilişsel etkilerini gösterir.

1.3. Mobbing Nedenleri

1.3.1 Kişisel Nedenler: Mobbing uygulacılarının başkalarını kontrol etme ve üstünlük kurma isteği, öfke ve intikam duygusu, güç gösterisi ve gelişmiş benlik imajı yer almaktadır. Einarsen ve ark.larının çalışmasında (1998) mobbinge maruziyetin nedeninin kıskançlık olduğu bildirilmiştir (Einarsen ve ark., 1998). Mobbinge maruz kalan kurbanların özgüvenlerinin yüksek olması ve çevresindekiler tarafından ulaşılamayacak kişiymiş gibi algılanmasının mobbing nedeni olduğu belirtilmektedir. Mobbing uygulayan bireyler incelendiğinde ise agresif ve zayıf kişilikte oldukları görülmektedir (Randall 1997).

1.3.2 Örgütsel nedenler: Örgütlerde yaşanan liderlik yarışı, kurum kültürünün olmaması, işin tamamlanması için yapılan baskı, işin organizasyonu, zaman baskısı, yüksek stres örgütsel nedenler arasında yer almaktadır. Mobbing yaşanan örgütlerde, mobbingin maliyeti hem örgüt hem de çalışanlar açısından yüksektir. Örgütsel mobbing nedeniyle yaşanan stres çalışanlarda hastalıklara neden olmakta dolayısıyla iş gücü kaybı yaşanmakta hem çalışan hem de örgüt zarara uğramaktadır (Zapf 1999).

1.4. Mobbing Süreci

“Mobbing” kısaca işyerinde yaşanan sistematik bir terör çeşidir. Yapılan tüm araştırmalar, en çok sayıda mağduru olan taciz türünün mobbing olduğunu göstermektedir.

Bir kişiye karşı yapılan bu organize saldırılar genellikle şu aşamalardan geçmektedir:

1. Dışlama: Artık yemeğe çıkarken sizi çağırıyorlar, hatta gizlice gidiyorlar!
2. Küçük tacizler: İsteklerinizin yerine getirilmesi gittikçe gecikiyor ve istekleriniz yanlış yapılmış şekilde size dönüyor; hakkınızda dedikodular başlıyor.
3. Kritik nokta/Ciddi suçlamalar: Gereksiz harcama yaptığımız veya işinizi iyi yapmadığımız söyleniyor; herkesin ortasında eleştiri veya aşağılamayla uyarılar yapılıyor; hatta size karşı küçük toplantılar düzenleniyor.
4. Hüküm verme: Yönetime durum anlatılıyor, yargıya gidiliyor ya da duruma müdahale ediliyor.
5. Ayrılık: Yönetim bireye istediğini verse de çoğu zaman o kuruluşla ilişkinin kesilmesi en çok tercih edilen yoldur (Dangaç 2008).

1.5. Mobbingçi Tipleri

Mobbingçi tipleri altı çeşit olarak belirlenmiştir. Narsisist mobbingçi, hiddetli, bağırannobbingçi, iki yüzlü yılan mobbingçi, megaloman mobbingçi, eleştirici mobbingçi, hayal kırıklığına uğramış mobbingçi (Tınaz 2006, Zeylan 2020).

1.6. Mobbing Uygulayıcılarının Özellikleri

Mobbing uygulayıcılarının; mobbing kurbanını oluşturdukları grubun kurallarına uymaya zorlamak, düşmanca davranışlardan mutlu olmak, bencil olmak, diğerlerinden farklı ve özel olduğuna inanmak ya da sahip olmadıklarının acısını çıkarmak gibi özellikler yer almaktadır (Tınaz 2006, Zeylan 2020).

1.7. Mobbing Yaşayan Bireylerin Özellikleri

Baltaş (2003), mobbing kurbanlarının özelliklerini şu şekilde tanımlamıştır; başarılı, üstün yetenekli, yaratıcı, çalışkan ve dürüst bireylerdir. Bu özelliklere sahip bireyler örgüt içindeki diğer bireyleri rahatsız edebilmektedir. Mobbing kurbanları, güven duyguları yüksek, iyi niyetli, politik davranmayan, örgütlerine bağlı ve çalışkanlıkları ile özdeşleşmişlerdir. Mobbing nedeniyle işlerini kaybetmeleri mobbing yaşayan bireyleri derinden etkilemektedir. Bu bireyler, stresle başa çıkamadıkları için aile ve arkadaş ilişkileri de bozulmaktadır. Sonunda sağlık sorunları yaşamaktadırlar (Baltaş 2003).

1.8. Mobbing Yaşayan Bireylerde Görülen Sorunlar

Mobbing yaşayan bireylerde; anksiyete, korku, öz güven yetersizliği, uyku problemleri, konsantrasyon olmada zorluk, depresyon, kronik yorgunluk, sindirim sistemi hastalıkları (gastrit, ülser, konstipasyon, ülseratif kolit vb.), baş ve bel ağrısı, güvensizlik, sinirlilik, tükenmişlik sendromu, umutsuzluk, travma sonrası stres bozukluğu, panik atak krizleri, deri üzerinde döküntüler, intihar gibi sorunlar görülebilmektedir (Baltaş 2003).

2. Mobbingin En Çok Görüldüğü Kurumlar

Mobbingin en çok görüldüğü kurumlar; üniversiteler, sağlık kurumları ve gönüllü kuruluşlardır (Leymann 1990).

2.1. Mobbingin Etkileri

Mobbingin kurumlara psikolojik ve ekonomik etkileri ile aileye olan etkileri aşağıda Tablo 1’de görülmektedir (Leymann 1990).

Tablo 1. Mobbingin Etkileri

Mobbingin kurumlara Psikolojik Etkileri	Mobbingin kurumlara Ekonomik Etkileri	Mobbingin Aileye Etkileri
<ul style="list-style-type: none"> • Bireyler arası anlaşmazlık ve çatışmalar, • Olumsuz örgüt iklimi, • Örgüt kültürü ve değerlerinde çöküş, • Güvensizlik ortamı, • Genel saygı duygularında azalma, • Çalışanlarda isteksizlik nedeniyle yaratıcılığın azalması. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hastalık izinlerinin artması, • Yetişmiş işgücünün örgütten ayrılması, • İşten ayrılmalar nedeniyle yeni çalışan/ların alım maliyeti, • İşten ayrılmalar nedeniyle yeni çalışan/lara verilecek eğitim etkinliklerinin maliyeti, • Genel performans düşüklüğü, • İş kalitesinde düşme, • Çalışanlara ödenen tazminatlar, • İşsizlik maliyetleri, • Yasal işlem ve mahkeme masrafları, • Erken emeklilik ödemeleri. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aile içi huzursuzluk, • Yön değiştirme, • Aile içi fiziksel şiddet, • Boşanma.

2.2. Sağlık Kurumlarında Mobbing

Mobbing tüm organizasyonlarda görülebilirken, sağlık sektörü yoğun bir şekilde mobbinge karşı karşıya kalma riski taşımaktadır. Sağlık sektöründe mobbing görülme sıklığının en önemli nedenleri arasında hastanelerin güçlü ve stresli bir çalışma ortamı olmasıdır. Hastane ortamında; uzun çalışma saatleri, yetersiz maaş ve bazı eşitsizliklerin olması ayrıca kadınların sağlık sektöründe yoğun olarak çalışması sağlık sektöründe mobbingin daha yüksek olma nedenleri arasında yer almaktadır (Karasavuran&Kaya, 2015). Birçok araştırmaya göre mobbing mağdurlarının çoğu hemşirelerin olduğu belirtilmiştir (Kingma, 2001; Randle, 2003; Hegney et.al., 2003).

Sağlık ve Sosyal Hizmet Emekçileri Sendikası'nın (SES) asistan, pratisyen, uzman doktor, ebe ve hemşirelerin yer aldığı toplam 1771 kadın sağlık çalışanı ile yaptığı çalışmada (2008), sağlık kurumlarında çalışan kadınların psikolojik baskı

ve fiziksel şiddetten yoğun olarak şikayetçi olduğunu ortaya koymuştur (Mobbing Türkiye 2020).

3. Hemşirelerin İşyerinde Karşılaştıkları Şiddet ve Mobbing

SES' in çalışmasında (2020), çalışmaya katılan kadınların % 58.8 işyerinde sorunla karşılaştığını, % 35.8'i bazen karşılaştığını, % 5.4 hiç sorunla karşılaşmadığını belirtmiştir. Çalışmaya katılanların % 25'i sorunun kaynağı olarak görev tanımının belirsizliğini belirtirken, hiyerarşi, çalışma saatleri, sağlık sisteminin bozukluğu da önemli bir sorun kaynağı olarak görülmektedir (Mobbing Türkiye 2020).

Yine kadınların % 41.5'i işyerinde kadın çalışan olmaktan kaynaklı sorun yaşadığını, %29.1'i kadın olmaktan kaynaklı bazen sorun yaşadığını belirtmiştir. Kadın çalışan olmaktan kaynaklı sorunlar aşağıdaki gibi sıralanmaktadır:

Annelik/aile hayatı.....%30
Kadına bakış%20
Çalışma /aile hayatı.....%16.4
Çalışma hayatı/aile%12.1

Sağlık ve Sosyal Hizmet Emekçileri Sendikasına kayıtlı kadınların %40.6'ı işyerinde şiddete maruz kaldığını bildirmiştir. Şiddete maruz kaldığını bildirenlerin %43.9'u Eğitim ve araştırma hastanelerinde, % 43.3 devlet hastanelerinde, %38.7 ihtisas hastanelerinde, % 35.2 SHÇEK kuruluşlarında, % 28.2 sağlık ocaklarında çalışanlardır. Şiddetle en çok, mesai+nöbet sistemiyle çalışanlar (%48.5) ve nöbet/vardiya (%42.9) sistemiyle çalışanlar karşılaşmaktadır (Mobbing Türkiye 2020).

Sağlık işyerlerinde karşılaşılan şiddeti yönelten gruplarda birinci sırayı % 45.1 ile hasta ve hasta yakınları, ikinci sırayı da idari amirler almaktadır. Yöneltilen şiddetin türü %51.1 tehdit- psikolojik ve ekonomik baskı, %30.9'u hakaret, %10.5'i fiziksel şiddet-taciz, %7.6'ı sözlü taciz olarak bildirilmektedir. Çalışanların hasta ve hasta yakınlarından bu kadar çok şiddet görmesinin nedeni, Sağlık ve Sosyal Hizmet alanında uygulanan politikalar ve kadına yönelik şiddetin toplumsal olarak genel kabul görmesidir. Sağlık hizmeti almak için hastaneye veya sosyal hizmet kurumuna başvuran vatandaş, hizmete ulaşmada yaşadıkları sıkıntılar nedeniyle öfkesini karşısında ilk gördüğü sağlık elemanına yöneltmektedir. Genelde de hastayı karşılayan ilk sağlık elemanı hemşire olmaktadır, dolayısıyla şiddete en çok maruz kalan kişide hemşire olmaktadır (Mobbing Türkiye 2020).

İşyerinde yaşanan şiddet sonrası kadınlar; öfke-çaresizlik-korku yaşadıklarını, işyerinde yaşanan şiddet sonrası % 37.9'u hiç bir şey yapmadığını bildirmiştir. Şiddet yaşayanların %26.4'ü resmi şikayette bulunduğunu bildirmiştir. Fiziksel şiddet ve taciz sonrası resmi şikayet oranı %47.1'dir. Resmi şikayete başvurulmamasının önemli bir nedeni resmi şikayetten sonuç alınamamasıdır. Bu bağlamda resmi şikayette bulunanların %56.9'u sonuç alınamadığını, şikayetlerin cevapsız kaldığını belirtmiştir (Mobbing Türkiye 2020).

Tayvan'da (2008) Psikiyatri hastalarına bakım verilen devlet hastanesinde çalışan hemşirelere uygulanan iş yerinde şiddet çalışmasında, ILO/ICN/WHO/PSI

tarafından geliştirilen soru formu kullanılmış. Soru formu; son 12 ayda yaşadığı fiziksel şiddet, psikolojik şiddet, mobbing, cinsel taciz, ırksal taciz gibi 5 alt bölüm içermektedir. Araştırmada hemşirelerin %60'ının çalışma süreleri boyunca en az bir kez şiddete maruz kaldıkları, %55'inin iş yerinde şiddet nedeniyle yüksek anksiyete deneyimlediği, %15.8'inin (222 hemşireden 35 hemşirenin) mobbinge maruz kaldığı bunlardan %40'nın mobbinge karşı bir girişimde bulunduğu, %11.7'sinin mobbinge iş arkadaşı tarafından maruz kaldığı saptanmıştır (Chen ve diğ. 2008).

Kroshid ve Akın (2006) "Hemşirelikte meslektaş şiddeti" isimli yazılarında hemşireler arasında en çok yaşanan ya da gözlemlenen meslektaş şiddetinin sözel şiddet olduğunu ve özellikle hemşirelerin şiddeti sorumlu hemşireler, yönetici hemşireler, supervizör hemşireler tarafından deneyimledikleri belirtilmektedir. Hemşirelikte yaşanan şiddetinin baskı altına alınmış bir meslek olması, genel ve hiyerarşik anlamda suistimal, hemşirelerin çalışma yaşamlarında haklarının çiğnenmesi, düşük benlik saygısı, yeni mezun hemşireler gibi kolay hedeflerin seçilebilmesi, hemşirelerin yaşadıkları şiddeti meslek yaşamlarının bir parçasıymış gibi düşünüp tanımlayamamaları ile açıklanmıştır (Khorshid ve Akın 2006).

Şenuzun ve Karadakovan'ın (2005), "Türkiye'nin bir şehrinde acil servis hemşirelerinin karşılaştığı şiddet" isimli çalışmalarında, 66 hemşire çalışmaya katılım sağlamıştır. Hemşirelerin %34.8'i 0-5 yıl arası iş deneyimine sahip olduğunu, %71.2'si 5 yıldan daha kısa süredir acil serviste çalıştığını bildirmiştir. Hemşirelerin %83.5'nin sözlü şiddet, %19.7'sinin fiziksel şiddet yaşadığı saptanmıştır. Hemşirelerin %83.5'nin yaşadığı şiddeti rapor etmediği, rapor edilen şiddet olaylarından %63.7'sinin yasal olarak sonuçsuz kaldığı belirtilmiştir. Hemşirelerin neredeyse yarısının, daha az deneyimli oldukları için yetkilerinin de az olmasından dolayı deneyimi fazla olan arkadaşlarına göre daha fazla şiddet olayı ile karşılaştığına inandığı saptanmıştır (Şenuzun ve Karadakovan 2005).

Yıldırım ve Yıldırım'ın (2007), Grup Üyelerince ve Yöneticilerce Uygulanan İşyerinde Şiddet: Türkiye'de Sağlık Bakım Hizmetlerinde Çalışan Hemşirelerce Deneyimlenen Mobbing ve Hemşireler Üzerine Etkisi isimli, 325 devlet hastanesinde, 180 özel hastanede (toplam 505) çalışan hemşirenin katıldığı çalışmalarında mobbing davranışları, mobbing olaylarına verilen reaksiyon ve mobbingten kaçış hareketlerini içeren ve araştırmacılar tarafından geliştirilen soru formu kullanılmıştır. Hemşirelerin %86.5'nin son 12 ay boyunca işyerinde mobbingle yüzleştikleri saptanmış. Devlet hastanesinde çalışan hemşirelerin özel hastanede çalışan hemşirelerden daha fazla mobbing ile karşılaştıkları belirlenmiş. Mobbingle yüzleşen hemşirelerin çalışmakta zorlandıkları ve eleştirilere karşı dikkatli davrandıkları saptanmıştır. Hemşirelerin %10'nun "bazen intihar üzerinde düşündükleri"ni ifade ettikleri belirlenmiştir (Yıldırım ve Yıldırım 2007).

Yıldırım ve Yıldırım'ın (2008) İşyerinde Psikolojik Şiddet Davranışları Aracının Geliştirilmesi ve Psikometrik Değerlendirmesi isimli çalışmalarında, 476 hemşire'de iş yerinde yaşadıkları (mobbing açısından) fiziksel, duygusal ve sözel şiddeti saptamak amacıyla geliştirdikleri soru formu 33 madde ve dört alt alanı (işyerinde bireylerin izolasyonu, profesyonel durumlarına saldırı, kişiliklerine saldırı ve doğrudan saldırı) içermektedir. Çalışmada, hemşirelerin işyerinde psikolojik şiddete maruz kaldıkları tanımlanmış ve işyerindeki psikolojik baskının kurbanlar üzerinde olumsuz etkilerinin

olduğu ve hem kurumsal hem de bireysel uygulamalarla psikolojik şiddetten bireysel ve kurumsal korunmanın olasılıkla kurumlarca yapılabileceği belirlenmiştir (Yıldırım ve Yıldırım 2008).

Öztürk ve ark.larının (2007) “Akademik hemşirelerin mobbing deneyimlerinin ölçülmesi: Mobbing ölçeğinin geliştirilmesi” isimli çalışmalarında 162 akademisyen hemşireye 60 maddeli 5’li likert tipi mobbing ölçeğini uygulamışlardır. Ölçeğin geçerlilik cronbah alfası 0.97, güvenilirliği Barlett’s testiyle 0.72 olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda da akademik hemşirelerin beşte birinin mobbingi deneyimledikleri ve üniversitelerdeki hemşirelik okullarında mobbingin varlığınının kanıtlanmış olduğunu saptamışlardır (Öztürk ve diğ. 2007).

4. Sonuç

Mobbing tüm sektörlerde yaygın olarak yaşanmasına karşın en yüksek oranlarda sağlık sektöründe görüldüğü ve sağlık sektörü içinde de kadın nüfusunun yoğun olduğu hemşirelik mesleğinde daha yüksek oranlarda yaşandığı çalışmalarla tespit edilmiştir. Hemşirelerin çalıştıkları kurumlarda hem hastalar hem yönetim hem de meslektaşları tarafından mobbinge maruz kaldıkları ve bu maruziyetten dolayı hemşirelerin çalışmakta zorlandıkları bazen de intihar üzerinde düşündükleri belirtilmiştir. Mobbingin önlenmesi ve mobbingten korunmak için mobbing belirtilerini tanımak, psikolojik sağlamlığı korumak, özgüven ve özsaygıyı yükseltmek, kontrolü elde tutmak, iletişimde mesafeyi korumak, sosyal destek ve uzman desteği almak, yasal yollara başvurmak gibi önlemlerin alınması gerekmektedir. Mobbing bireysel olarak üstesinden gelinecek bir durum değildir aynı zaman da kurumlar düzeyinde de önlemler alınması gerekmektedir. Bunun için; kurum içinde görev tanımları yapılmalı, etik ilkeler gözetilmeli, yönetimde şeffaflık sağlanmalı, kararlara katılmaya önem verilmeli ve katılma ortamı yaratılmaya teşvik edilmesi önerilmektedir (Sayar 2020).

Kaynakça

1. Baltaş A. Adı yeni konmuş bir olgu: işyerinde mobbing [Electronic version]. Erişim Tarihi: 05.02.2008 ,<http://www.baltasbaltas.com>, 2003 .
2. Cemaloğlu N. Mobbing, ppt. [Electronic version].Erişim Tarihi: 05.02.2020. www.sbeotk.hacettepe.edu.tr/duyuru/mob_pps.ppt
3. Chappel D, Di Martino V. “Violence at work”, Asian-pacific Newsletter On Occupational Health And Saffety, April, 1999;(6):1.
4. Chen WC, Hwu HG, Chin HJ, Wang JD. Prevalence and determinants of workplace violence of health care workers in a psychiatric hospital in taiwan. J Occup Health 2008;50(3):288-93. doi: 10.1539/joh.17132.
5. Dangaç G. İş yerinde psikolojik mobbing (Mobbing). Erişim Tarihi:05.02.2019.http://www.mobbingturkiye.net/index.php?option=com_content&task=view&id=71&Itemid
6. Einarsen S, Matthiesen SB. ve Skogstad A. Bullying, Burnout and well-being among assistant nurses. Journal of Occupational Health and Safely - Australia and New Zealand, 1998; 14;563-568.

7. Hegney, D, Plank, A, Parker, V. Workplace violence in nursing in Queensland, Australia: a self-reported study. *International Journal of Nursing Practice* 2003; 9: 261–268.
8. ILO Report 1998. Mobbinge ilgili istatistikler AB, [Electronic version] Erişim Tarihi:10.02.2019 www.ilo.org/public/english/bureau/inst/download/world08.pdf.
9. Karsavuran S., Kaya S.,The relationship between burnout and mobbing among hospital managers. *Nursing Ethics*, 2017; 24(3):337-348.
10. Khorshid L, Akin E. Hemsirelikte meslektaş şiddeti. *Hastane Yönetimi Dergisi*, 2006; Temmuz, 14–18.
11. Kingma, M . Workplace violence in the health sector: a problem of epidemic proportion. *Int Nurs Rev* 2001; 48: 129–130.
12. Kreiner B, Sulyok C, Rothenhäusler HB. Does mobbing cause posttraumatic stress disorder? Impact of coping and personality. *Neuropsychiatr*: 2008;22(2):112–123.
13. Kostev K., Rex J., Waehlert L., Hog D., Heilmaier C. Risk of psychiatric and neurological diseases in patients with workplace mobbing experience in Germany: a retrospective database analysis. *Ger Med Sci*. 2014; 12: 1-9 Doc10.doi: 10.3205/000195
14. Laçiner V. Mobbing (İş yerinde psikolojik taciz), Erişim Tarihi:10.02.2020 <http://www.turkishweekly.net/turkce/makale.php?id=98>.
15. Leymann H. Erişim Tarihi: 10.02.2020, The defintion of mobbing at workplaces (leymann.se)
16. Leymann H. “Mobbing and psychological terror at workplaces”. *Violence and Victims* 1990; 5:119-126.
17. Mobbing Türkiye. Sağlıkçı kadın şiddet mağduru. Erişim Tarihi:05.02.2020,http://www.mobbingturkiye.net/index.php?option=com_content&task=view&id=81&Itemid
18. Öztürk H, Sökmen S, Yılmaz F, Çilingir D. Measuring mobbing experiences of academic nurses: Development of a mobbing scale, *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2007; 20: 435–442.
19. Randall P. *Adult bullying: Perpetrators and victims*. London: Roudledge 1997:134-48.
20. Randle, J . Experience before and throughout the nursing career. *Bullying in the nursing profession*. *J Adv Nurs* 2003; 43(4): 395–401.
21. Sayar ÖÖ. Mobbing-iş yerinde duygusal şiddet. Erişim Tarihi: 10.02.2020 <http://www.sosyalhizmetuzmani.org/mobbing.htm>
22. Senuzun Ergün F., Karadakovan A. Violence towards nursing staff in emergency departments in one Turkish city. *International Nursing Review* 2005;52:154–160.
23. Tınaz P. İşyerinde psikolojik taciz. Beta Yayınları, 2.Baskı, 2006, ISBN: 978-975-295-913-2, İstanbul.
24. WHO-World Health Organization 2003. Raising awareness of Protecting Workers’ Health Series N° 4, WHO Library Cataloguing in Publication Data, ISBN 92 4 159052 1, p: 1-38. *Libro Psychological Harass* 2003 (who.int).

25. Yıldırım A, Yıldırım D. Mobbing in the workplace by peers and managers: mobbing experienced by nurses working in healthcare facilities in Turkey and its effect on nurses. *J Clin Nurs.* Aug, 2007;16(8):1444-53.
26. Yıldırım D, Yıldırım A. Development and psychometric evaluation of workplace psychologically violent behaviours instrument. *Journal of Clinical Nursing,* May 2008;17(10):1361-1370.
27. Zapf D. Organizational, work group related and personal causes of mobbing / bullying at work. *International Journal of Manpower,* 1999;1:70-85.
28. Zeylan UA. İşyerinde duygusal tacize uğradınız mı? Erişim Tarihi: 10.02.2020, <http://www.mobbingturkiye.net> Risk of psychiatric and neurological diseases in patients with workplace mobbing experience in Germany: a retrospective database analysis

BÖLÜM XIV

DENGELİ BESLENME VE MANTAR TÜKETİMİ

Balanced Nutrition and Mushroom Consumption

Aydın Şükrü BENGÜ¹ & Handan ÇINAR YILMAZ²

¹ (Doç.Dr.) Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, abengu@bingol.edu.tr,
Orcid:0000-0002-7635-4855

² (Dr. Öğr. Üyesi) Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, h.platanus@gmail.com
Orcid:0000-0001-7215-7822

1. Beslenmenin Tanımı ve Biyokimyası

Her canlı doğar, büyür ve ölür. İşte insanoğlunun anne rahmine zigot olarak yerleşmesinden ölümüne kadar geçen ömrünün her aşamasında beslenmeye ihtiyacı vardır. Beslenme; enerji üretimi, canlıların büyüüp gelişmeleri, sağlıklı bir yaşam sürdürebilmeleri ve hastalıklara karşı dirençli olabilmeleri için dışardan mikro ve makro besinler almasıdır. Mikro besinler; vitaminler, su ve çeşitli mineral ve eser elementleri kapsarken makro besinler de protein, karbohidrat ve yağ gibi karmaşık bileşiklerdir. Hayatın devamı bu bileşiklerin metabolizmada karmaşık ama bir o kadar da uyum içindeki reaksiyonlarına bağlıdır.

Beslenme durumu dengeli ise vücudun yaraları daha hızlı iyileştirdiği gözlenir. Ayrıca enfeksiyonlarla savaşması ve güçlü bir bağışıklık sistemi sebebiyle başlangıçta enfeksiyonlardan korunması muhtemeldir. Bunlara ek olarak, vücut besinleri dolaştırabilecek, beyaz hücreleri (alyuvar) ve antikorları vücudun ihtiyacı olan bölgelerine yönlendirebilecektir. Bunların tersine, zayıf beslenme durumunda vücudun, direnci zayıflayarak enfeksiyonu önleme ve hastalıkların gelişiminin önlenme kapasitesinin bozulmasına yol açar.

Beslenme durumu, fizyolojik ihtiyaçlar için besinlerin karşılanma derecesini ifade eder; besin alımı ile gereksinimi arasında hassas bir dengedir ve birçok faktörden etkilenir. Beslenme tarzı ve besinler, günümüz toplumunda hastalığın etiolojisi ve yönetiminde önemli bir unsurdur. Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, anemi ve osteoporoz gibi hastalıklarda beslenme tarzının etkisi ve önemi yadsınmaz.

Vücuttaki tüm faaliyetler için enerji gereklidir. Canlı bedeni tüm işlevleri için gereken günlük ATP ve indirgeyici güç olarak kullanılan proton taşıyıcıları üretmek için, serbest enerji sağlayacak yeterli miktarda besin almaya ihtiyaç duyar. Karbohidrat ve yağlar diyetteki başlıca enerji kaynaklarıdır. Proteinler uzun süren açlık dönemi sonunda ancak enerji üretimi için metabolize olurlar. Kişinin enerji harcamasını etkileyen birçok faktör olmakla birlikte temelde dört etkene bağlıdır.

1. Bazal metabolik hız, standart koşullarda temel fizyolojik işlevlerin devamı için

ihtiyaç duyulan enerji miktarını ifade eder. Kişi uyanık ve istirahat halinde olmalı, sıcak bir ortamda iken yemekten 12 saat geçtikten sonra ölçülerek hesaplanabilir. Bazal metabolik hız yağsız vücut ağırlığı ve yüzey alanı ile orantılıdır. Erkeklerde kas kütlesi kadınlardan daha fazla olduğu için bazal metabolik hız daha yüksektir. Yine küçük çocuklarda, ateş ve hipertroidizmi vakalarda daha yüksektir. Tersine hipotroidizm ve açlık durumlarında da daha düşüktür.

2. Diyetle alınan besinlerin özgül dinamik etkisi toplam enerji harcanmasının yaklaşık %5-10 una karşılık gelir. Bu da sindirim ve metabolizmanın yeni substrat akışı ile uyarılmasına bağlı enerji sarfı ile ilişkilendirilir.
3. Fiziksel faaliyetler, enerji harcanmasını etkileyen en önemli faktördür. İstirahat hali ile aktif fiziksel etkinlik (egzersiz gibi) arasındaki fark on kattan fazladır.
4. Ortam sıcaklığı azaldıkça vücudumuz sıcaklığını sabit tutmaya çalışacak ve ekstra enerji (ATP) harcamaya başlayacaktır.

Günlük kalori ihtiyacı kişinin cinsiyeti, yaşı, mesleği, boy ve kilo, mevsim vb. faktörlerinden etkilenir. Artık akıllı mobil cihazlar bile günlük adımlarımız üzerinden tahmini olarak yakılan kalori hesabı yapmaktadır. Basit bir anlatımla alınan kalori harcanandan az ise kilo veririz. Bunun tersi alınan kalori harcanandan fazla ise kilo alırız. Ki çağımızın en önemli sağlık ve psikolojik sorunlarından biri haline gelen obezite (aşırı şişmanlık) tüm dünyayla beraber ülkemizde de artmaktadır. Pandemi boyutunda desek abartmış olmayız. Obezite, vücutta biriken yağ yüzdesinin fazla olması biçiminde tanımlanabilir. Objektif olarak obeziteyi tanımlamak için kg cinsinden kilonun metre cinsinden boyun karesine oranlanması (kg/m^2) ile elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır. Buna göre yetişkinlerde (VKİ)'nin 20-25 arası normal, 25'in üzerinde olduğu kişiler aşırı kilolu, 30'un üzerinde olanlar obez olarak tanımlanır. Batı tarzı beslenme, şehir hayatının hareketsizliği, ekran karşısında geçirilen sürenin artması, genetik yatkınlık, psikolojik durumlar gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Obezite ile hareketsizleşen yaşam tarzı ikilisi birbirini besleyen bir kısır döngü oluşturmaktadır.

Beslenme bozukluğu (malnutrisyon) bir veya birden fazla hayati besinin (ki onlar proteinler, vitaminler, mineraller ve eser elementlerdir) eksikliği veya dengesizliğinden kaynaklanır. Günümüz dünyasında milyonlarca (belki milyarlarca) insanın beslenme bozukluğu ile karşı karşıya olduğu düşünülmektedir. ABD'de hastaneye başvuranların %30-50'sinin beslenme bozukluğu semptomları taşıdığı tespit edilmiştir. Beslenme eksikliklerinin gelişmesine yönelik risk faktörleri arasında yaş, kötü gıda seçimleri, düşük sosyoekonomik durum, sıvı ve besin kaybına yol açan kronik hastalık, postoperatif komplikasyonlar ve depresyon sayılabilir. Hem fizyolojik hem de psikolojik değişiklikler, yaşlılık ile artan oranda suboptimal beslenme durumu riskini artırır.

Beslenme bozukluğu dört aşamada kendini gösterir. Birinci aşamada; yetersiz besin alımı, vücut tarafından kullanımda kayıp veya bunların kombinasyonu ile gözlenir. İkinci aşamada besin depoları tükenir. Üçüncü aşamada biyokimyasal reaksiyonlar ve fizyolojik işlemler etkilenir. Bu aşama subklinik veya marjinal malnutrisyon olarak adlandırılır ve laboratuvar bulguları ile de tespit edilebilir. Yetersiz beslenme bu aşamada tespit edilmez ve ele alınmazsa, semptomatik yetersiz

beslenmenin son aşamasına ilerleyecektir. Dördüncü aşama olan bu son aşama, uzun süreli yetersiz besin alımı veya aşırı kayıp durumuna bağlı olarak hücresele veya doku hasarının varlığı ile karakterize edilir.

Bu bölümde sağlıklı beslenmenin nasıl olması gerektiği yani kişiden kişiye değişiklik göstermekle beraber alınması gereken maddelerin neler olduğu, hangi miktarda alınması gerektiği, besin maddelerinin vücuttaki işlevleri, eksikliklerinde ve/veya fazlalığında karşılaşılan anomaliler incelenecektir. Ayrıca mantar tüketiminin dengeli ve sağlıklı beslenme açısından önemi değerlendirilecektir.

Vücutun sentezleyemeyip canlılığın devamı için mutlaka dışardan alması gereken bileşiklere esansiyel besinler adı verilir. Aşağıdaki tabloda insan vücudu için gerekli esansiyel besinler verilmiştir.

Tablo 1. Esansiyel Besin Gereksinimleri [1]

Besin türü	Gereksinimleri
Amino asitler	Histidin, lösin, izolösin, lizin, metiyonin(sistein), fenilalanin(tirozin), treonin, triptofan, valin
Yağ asitleri	Linoleik asit, linolenik asit, araşidonik asit
Suda çözünen vitaminler	Askorbik asit, biyotin, kobalamin, tiyamin, niyasin, pantotenik asit, piridoksin, riboflavin
Yağda çözünen vitaminler	A, D, E, K vitaminleri
Makromineraler	Kalsiyum, klorür, magnezyum, fosfor, potasyum, sodyum
Mikromineraler (eser elementler)	Demir, Bakır, Çinko, iyot, krom, mangan, molibden, selenyum
Posa (lif)	Boşaltım sisteminin optimum sağlığı için gerekli
Su	Beslenmenin en kritik ve telafisi olmayan bileşeni
Enerji	Karbohidrat, yağ ve proteinlerin hatta keton cisimlerinin değişen oranlarda kullanımı

Vücutun amino asit havuzu ve özgül aminoasit ihtiyacını normalde proteinler karşılar. Diyet ile alınan protein sindirilir ve dolaşıma bireysel amino asitler olarak girer. Doku ve organlar, spesifik proteinlerini, Nükleik asit metabolizması için gerekli olan pürin ve pirimidinleri ve hem gibi diğer azotlu bileşikleri sentezlemek amacıyla 20 çeşit amino aside ihtiyaç duyulur (Tablo1).

Esansiyel amino asitler vücut tarafından sentezleneyen ve mutlak suretle dışardan (diyetle) alınması mecburi olan besin öğeleridir. İnsanda 9 tane esansiyel amino asit vardır; histidin, izolösin, lösin, lizin, metiyonin, fenilalanin, treonin, triptofan ve valin. Sistein ve tirozin gibi diğer iki amino asit sırası ile metiyonin ve fenilalanin den sentezlenebilir.

Diyette yeterli miktarda esansiyel amino asit varsa, protein sentezi ve diğer amaçlar için gereken geri kalan amino asitler, aminasyon ve diğer reaksiyonlarla sentezlenebilir.

Başta protein olmak üzere nükleik asitlerinde yapısında bulunan azot (N) idrar, dışkı, tükürük, deri döküntüleri, kıl ve tırnaklarla yitilir. Azot dengesi kaybedilenin yerine diyet girdisiyle mümkündür. İnsan için günlük total protein ve esansiyel amino asit ihtiyacı aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 2. İnsanda Hesaplanmış Protein ve Amino Asit ihtiyacı ve Alımı [1]

	İhtiyaç (mg/kg vücut ağırlığı/gün) Yetişkin	Girdi (g/gün) Yetişkin (70 kg) Önerilen
Protein	800	56
Esansiyel Amino Asitler		
Fenil alanin (ve tirozin)	14	0.98
Histidin	10	0.70
İzolösin	10	0.70
Lizin	12	0.84
Lösin	14	0.98
Metiyonin (ve sistein)	13	0.91
Treonin	7	0.49
Triptofan	3.5	0.25
Valin	10	0.70

Bu tablo yetişkinler için hazırlanmış olup bebek ve çocuklar büyüme çağı boyunca bu değerlerin çok üzerinde ihtiyaç duyarlar. Ayrıca gebelik, emzirme, hastalıktan iyileşme dönemlerinde ve artmış fiziksel aktivite durumlarında diyetle daha fazla oranda protein bulunması elzemdir. Normal şartlarda enerjisinin %12'sinin proteinlerden sağlanması sağlıklı birey için yeterlidir. Protein içeren başlıca besin maddeleri; et ve et ürünleri, süt ve süt ürünleri, yumurta, beyaz et, balık, baklagiller, mantar vb. sayılabilir. Günlük hayatta en sık karşılaştığımız bazı besinlerin yüzde protein içerikleri tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Bazı Hayvansal ve Bitkisel Besinlerin % Protein İçerikleri

Besinler	Protein	Besinler	Protein
Peynir	25	Tam buğday ekmek	9
Yağsız Sığır eti	20	Beyaz ekmek	8
Balık	17	Mercimek	8
Yumurta	12	Pirinç	7
Yağlı sığır eti	8	Taze bezelye	6

Süt, yoğurt	3	Patates	2
Soya unu	40	Lahana, muz	1
Elma	0.8	Kuru Mantar	20-35

Bu tablodaki mantar örneğine kitabın ilerleyen bölümlerinde ayrıntılı değinilecektir. Burada da belirtmek isteriz ki mantar çok kaliteli bir protein kaynağıdır.

Glukoz, beyin ve alyuvarlar gibi bazı dokular tarafından spesifik olarak gereksinir. Buna ilaveten diyetteki diğer karbohidratların hem sindirim hemde sonrasında karaciğerde glukozu çevrilebildiği için diyetle glukoz bulunması elzem değildir. Ayrıca glukoz, yağların gliserol biriminden ve glukoneogenez yoluyla glukogenik amino asitlerden de sentezlenebilir. İnsanda kas proteinlerinin kullanılmasını ve keton cisimlerinin oluşumunu önlemek için günlük 50-100 g karbohidrat alımı tavsiye edilir. Karbohidrat içeren başlıca besin maddeleri; brokoli, havuç, yeşil yapraklı ve lif oranı yüksek sebzeler, elma, muz, çilek, böğürtlen gibi meyveler, fasulye, bezelye, mercimek gibi bakliyatlar, badem, ceviz, fındık, yer fıstığı gibi yemişler, yulaf, esmer pirinç gibi tam tahıllar, kabak çekirdeği gibi tohumlar, patates, tatlı patates gibi kök bitkilerdir.

Sindirim prosesinde monosakkaritlere kadar hidroliz olan karbohidratlar kana geçecektir. Besinlerle alındıklarında, karbohidrat çeşitlerinin tümü bağırsaklarda aynı hızda sindirilemez ve emilemezler. Bazı karbohidratlar yenilmelerinden sonra kan glukozunu hızla artırırken bazıları ise çok daha yavaş şekilde kan glukozunu artırır. Karbohidrat içeren bir besinin glisemik indeksi, o besinin yenilmesinden sonra kan glukoz miktarını hangi hızda arttırdığının bir göstergesidir. Beyaz ekmeğin glisemik indeksi prensip olarak 100 kabul edilmiş ve maltoz ve glukozun glisemik indeksinin bu ölçekte sırası ile 152 ve 140 olduğu aşağıdaki tablo 4’de görülmektedir. Glisemik indeks bilgisi besin diyetlerinde, diyabetin kontrolünde ve profesyonel sporcu beslenmesinde yararlı olacaktır.

Tablo 4. Bazı Besinlerin Glisemik İndekslerinin Beyaz Ekmek 100 Alınarak Hesaplanması [4]

Besin	Glisemik İndeks	Besin	Glisemik İndeks	Besin	Glisemik İndeks
Maltoz	152	Pirinç	85	Bulgur pilavı	65
Glukoz	140	Muz	84	Portakal	59
Mısır gevreği	140	Sükroz	83	Laktoz	57
Bal	126	Kaynamış patates	80	Yoğurt	52
Beyaz ekmek	100	Patates cips	77	Elma	52
Tam un	98	Kuru fasulye	75	Taze bezelye	50

Kuru bezelye	85	Barbunya	75	Süt	45
Kuru üzüm	85	Buğday kepeği	70	Früktoz	26
Çavdar, yulaf	85	Makarna	67	Soya fasulyesi	20

Sağlıklı bir hayat için sayılan tüm makro ve mikro besinlere ilaveten posalı diyet gereklidir. Bilindiği gibi posalar bitkisel besinlerden sağlanır ve insanlar tarafından sindirilemez. Fakat intestinal bakterilerce kısmen hidrolizlenebilirler. Diyetteki posalar, insanın enzimleri ile sindirilemeyen selüloz, hemiselüloz, lignin, zamklar, pektinler ve pentozanlar gibi bitki hücre çeperinin yapıtaşlarından oluşur. Bunlar tablo 5’de gösterilmiştir. Posadan zengin bir beslenme, gıdaların bağırsaktan geçişini ve su tutulmasına yardımcı olarak boşaltımı kolaylaştırır. Posadan zengin bir diyet, kolon kanseri, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetes mellitus insidansında azalmaya eşlik eder. Posalı yiyeceklerin, kan kolesterolünü azaltıcı, yemek sonrası insülin salınımını hafifletici etkileri de bilinmektedir. Bu etkileri ile diyet yapanlarda ve diyabetlilerde özellikle posalı beslenme tavsiye edilir. Tablo 6 posalı besinler hakkında bilgi vermektedir.

Tablo 5. Başlıca Posa Tipleri ve Bunların Fizyolojik Etkileri [4]

Posa tipleri	Fizyolojik etkileri
Selüloz Tüm tahıllarda bulunur ve sindirilmez. Buğday kepeğindeki suda çözünmez.	Dışkı hacmini arttırmak; ince bağırsak geçiş zamanını ve kalın bağırsak basıncını azaltmak
Hemiselüloz Tüm tahıllardaki kısmen sindirilir Bazı meyvelerdeki suda çözünmez Bazı sebzelerdeki suda çözünmez	Selüloz ile aynı etkilere sahiptir
Lignin Sebzelerin ağaçsı yapılarındakiler sindirilemez ve suda çözünmez, organik maddeleri absorbe ederler	Dışkı hacmini arttırmak; kolesterolü ve kanserojenleri tutmak
Pektin Meyvelerdeki sindirilebilir, suda çözünebilir, musilajlıdır	Gastrik boşalma hızını, şeker alım hızını, serum kolesterolünü azaltmak
Zamklar Kuru baklagillerdekiler sindirilebilir Yulaftakiler suda çözünür ve musilajlıdır	Şeker alım hızını ve serum kolesterolünü azaltmak

Tablo 6. Başlıca Taze Besinlerdeki % Gram Posa İçeriği [4]

Besin	Posa	Besin	Posa	Besin	Posa
Buğday kepeği	9	Kivi	1.7	Marul	1.0
Yulaf kepeği	4	Şeftali	2.0	Taze soğan	2.0
Tam pirinç	0.5	Erik	1.5	Patates	1.0
Tam ekmeç	1.5	Kuru üzüm	1.5	Ispanak	1.6
Elma	3	Bezelye	1.8	Domates	1.0
Kayısı	2	Pancar	1.8	Turp	4.0
Avokado	1.5	Bürüksel lahanası	3.8	Mercimek	5.0
Kuru hurma	1.0	Brokoli	2.4	Susam tohumu	1.0
Kuru incir	1.0	Havuç	1.5	Çilek	3.0
Greyfurt	1.5	Enginar	1.7		
Kavun	1.0	Salatalık	1.0		

Afrikalılarda kolon kanseri görülme oranının çok az olması tıp dünyasının ilgisini çekmiş ve sebebini araştırmışlardır. Ortalama bir Avrupalı günde 20 gr posalı besin alırken, bir afrikalı 200 gr aldığı tespit edilmiştir. Bu örnek bile tek başına posa alımının önemini göstermektedir. Bu konudaki artan çağdaş görüş, diyetle posa miktarını arttırmaktır.

Akademik yayınlar incelendiğinde az posalı beslenme sonucunda şu olumsuzluklar gözlenmiştir; kolonun divertiküler hastalığı, Hiatus hernisi, hemoroidler, variköz venler, appendisit, kolon ve rektum kanserleri vb. hastalıklar.

Tablo 7. Günlük Diyetle Yer Alan Başlıca Posa Çeşitleri ve Besin Kaynakları [4]

Adlandırma	Besin kaynağı
Suda çözünmeyenler	
Selüloz	Kepek, lahana, bezelye, taze fasulye, Brüksel lahanası, brokoli, taze biber, elma, havuç
Hemiselüloz	kepek, tam tahıllar, Brüksel lahanası
Lignin	Kepek, çilek, patlıcan, bezelye, taze fasulye, turp
Suda çözünenler	
Pektinler	Yulaf ezmesi, kuru fasulye, nohut, çilek, taze fasulye, karnabahar
Reçineler	Keten tohumu

Yağların sıklıkla besinsel enerji gereksiniminin kayda değer bir kısmını oluşturmasına karşın bu olay, yağların asıl görevi değildir. Besinlerin lezzetini artırma ve tokluk duygusunu oluşturmanın yanı sıra diyetle yağların insan beslenmesinde iki önemli işlevi vardır. Bunlar yağda çözünen vitaminler için besinsel bir taşıma

ortamı sağlamak ve vücudun sentezleyemediği esansiyel yağ asitlerini sağlamaktır. Bazı hayvanlar için esansiyel olarak üç tane yağ asidi tanımlanmıştır. Bunlar linoleik asit (C18:2, ω -6), linolenik asit (C18:3, ω -3) ve araşidonik asit (C20:4, ω -6) tir. Bu yağ asitleri bitkisel ve hayvansal yağlarda bulunur. İnsanda araşidonik asit, linoleik asitten sentezlenebilir. Bu sebeple diyetle yeterince linoleik asit varsa araşidonik asit insan için esansiyel kabul edilemez. Esansiyel yağ asitlerinin majör işlevi '**yerel hormonlar**' olarak görev yapan lökotrienler, lipoksinler, prostaglandinler ve tromboksanlar için hammadde olarak görev yapmaktır.

Esansiyel yağ asitleri hücre membranının akışkanlığını koruması ve eikozanoidlerin sentezi için gereklidir. Membran akışkanlığının stabilitesinde kolesterolün de rolü vardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) günlük enerjinin %5-8 ini omega-6, %1-2 sini omega-3 yağ asitlerinden karşılanmasını önermektedir.

Hindistan cevizi yağı hariç, bitkisel yağların çoğu esansiyel yağ asitlerinden zengin, doymuş yağ asitlerinden fakir olup kolesterol içermez. Balık yağı hariç diğer hayvansal yağlar ise esansiyel yağ asitlerinden fakir, doymuş yağ asitleri ve kolesterolce zengindir. Doymuş yağların başlıca kaynağı kırmızı et, süt ürünleri ve katı margarinlerdir. Katı margarinler bitkisel yağlardaki yağ asitlerinin sahip olduğu çift bağların hidrojenle doyurulması ile elde edilir.

Tüketilen yağın cinsi ve miktarı ile hastalıklar arasında bağlantı vardır. Bir çok akademik çalışma göstermiştir ki koroner kalp hastalığı, kan kolesterolü, yağ ve bilhassa doymuş yağ tüketimi ile korelasyon içerisindedir. Fazla yağlı diyet ile meme ve kolon kanserleri arasında da ilişki vardır. Doymuş yağ kaynakları kırmızı et, süt ürünleri ve margarinlerdir. Kolesterol sadece hayvansal kaynaklı besinlerde ve yumurta sarısında bulunur.

Vitaminler dengeli ve sağlıklı yaşamın kilit bileşiklerinden biridir. Vücutta sentezlenemediği için dışardan alınması gerekir. Miligram veya mikrogram düzeyinde yani çok az miktarlarda alınması yeterlidir. Vitaminler çözünme ortamına göre, suda çözünen ve yağda çözünen vitaminler olarak iki grupta sınıflandırılır.

Suda çözünen vitaminler; B grubu (tiamin, riboflavin, niasin, pantotenik asit, biyotin, piridoksin ve B₁₂ vitaminleri) ve askorbik (C vit.) asittir. Genel olarak depolanmadığı söylenebilir de vücutta suda çözünen vitaminlerin çok az bir kısmı depolanabilir. Fazlası idrarla atıldığından günlük olarak alınmaları gerekir. Suda çözünen vitaminlerin depolanamamasının bir avantajı olarak fazla alınmalarına bağlı toksik etkiler pek gözlenmez. Sadece askorbik asit birkaç ay, B₁₂ vitamini ise birkaç yıllık ihtiyaç kadar depolanabilmektedir. Folik asit de karaciğerde bir miktar depolanabilmektedir.

Yağda çözünen vitaminler (A,D,E,K vitaminleri) bitkisel ve hayvansal kaynaklı lipidlerde mevcuttur. Söz konusu bu vitaminler yağlarla beraber sindirilir, bağırsaktan emildikten sonra şilomikronun yapısına katılır. Şilomikron kalıntısının bir bileşeni olarak karaciğere taşınır. Yüzlerce fonksiyona sahip karaciğerin bir özelliği de A, D ve K vitaminlerinin başlıca depolanma adresi olmaktır. E vitamini ise yağ dokuda depolanır. Özellikle A ve D vitaminlerinin fazla alınması durumunda hipervitaminoza ve toksisiteye sebep olduğu bilinmektedir.

Yetersiz beslenme ve absorpsiyon kusurları bu vitaminlerin yeterli miktarda alınmamasına ve karakteristik eksiklik sendromlarına sebep olmaktadır. Aşağıdaki tablo 8’de günlük alınması gereken vitamin miktarları verilmiştir.

Tablo 8. Erkek ve Kadında Günlük Alınması Tavsiye Edilen Vitamin Miktarları [2]

Vitamin çeşidi	Günlük alınması gereken miktar		Kaynaklar
	Erkek	Kadın	
Suda çözünenler			
Askorbik asit (C)	90 mg	75 mg	Turunçgiller, taze biber, soğan, kuşburnu, ananas, maydanoz, marul, lahanası, roka, ıspanak vb.
Tiamin (B ₁)	1.2 mg	1.1 mg	Buğday, kırmızı et, balık, yumurta, süt
Riboflavin (B ₂)	1.3 mg	1.1 mg	Patates, havuç, peynir, fındık, fıstık, mercimek
Pantotenik asit (B ₅)	7 mg	4 mg	Karaciğer, böbrek, yumurta, bezelye, kuru fasulye, bal, karnabahar, lahanası
Piridoksin (B ₆)	1.3 mg	1.3 mg	Sakatat, baklagiller, incir, limon, hurma portakal, kabakta
Kobalamin (B ₁₂)	2.4 mg	2.4 mg	Kırmızı et, süt ve ürünleri, balık ve kabuklu deniz ürünleri, sakatat
Folik asit (B ₁₀₋₁₁)	400 µg	400 µg	Baklagiller, yumurta, süt, fındık, buğday, muz, yeşil yapraklı sebzeler, avakado, brüksel lahanası, turunçgiller
Niasin (B ₃)	16 mg	14 mg	Et, balık, tavuk, karaciğer, tahıllar, yeşil yapraklı sebzeler
Biyotin (H)	30 µg	30 µg	Kuruyemişler, tahıllar, yumurta, ciğer, tatlı patates
Yağda çözünenler			
Retinol (A)	900 µg	700 µg	Yumurta sarısı, tereyağ, bal kabağı, kayısı, kırmızı biber, domates, kavun, havuç, tam yağlı süt
D vitamini	5 µg	5 µg	Süt ürünleri, deniz ürünleri, soya, havuç, brokoli, yumurta sarısı, mantar

Tokoferol (E)	15 mg	15 mg	Ayçiçek, mısır, soya fasulyesi gibi tohum yağları, badem, fındık ve yer fıstığı gibi kuruyemişler, ıspanak, brokoli gibi yeşil yapraklı sebzeler
K vitamini	120 µg	90 µg	Ispanak, şalgam, kara lahana, maydanoz, brokoli, brüksel lahanası, marul

Mineraller sağlıklı bir yaşam için gereklidir. Hem biyokimyasal hemde fizyolojik olaylarda kullanılırlar. Bazı kaynaklar mineralleri miktarına göre şöyle sınıflandırır; 100 mg/dL den daha fazla ihtiyaç duyulanlara **makromineraler** ve 100 mg/dL den daha az (yani çok küçük) miktarda ihtiyaç duyulanlara da **mikromineraler (eser elementler)** denir. Tablo 9'de makro ve mikromineralerin işlevi ve bulunduğu besinler verilmiştir.

Tablo 9. Makromineralerin ve Mikromineralerin İşlevleri ve Kaynakları [1]

Element	İşlevi	Kaynaklar
Makromineraler		
Kalsiyum(Ca ⁺⁺)	Kemik ve dişlerin yapıtaşdır. Sinir ve kas sağlığı için önemlidir.	Süt ürünleri, fasulye, yapraklı sebzeler
Fosfor (P)	Kemik, diş, ATP, nükleik asitlerin ve fosforlu ara bileşiklerin yapısına katılır.	Süt, yoğurt, peynir, yumurta, çikolata, kuruyemişler, tahıllar
Sodyum(Na)	Hücre dışı sıvının ana katyonu, plazma hacmini, asit-baz dengesini, sinir ve kas işlevlerini denetler. Na ⁺ /K ⁺ ATPaz enziminde görev alır.	Sofra tuzu
Potasyum (K)	Hücre içi sıvının ana katyonu, sinir ve kas işlevlerinde rol alır. Na ⁺ /K ⁺ ATPaz enziminde görev alır.	Sebzeler, meyveler, kuru yemişler, süt, yoğurt,
Klor (Cl)	Sıvı-elektrolit dengesi, mide sıvısı, alyuvarda HCO ₃ ⁻ taşınmasında klor kaymasında rol alır.	Sofra tuzu
Magnezyum (Mg)	Kemik ve dişlerin yapısına katılır. Kinazlar gibi enzimlerde kofaktör olarak rol alır.	Yeşil yapraklı sebzeler, çikolata, deniz ürünleri, baklagiller, kuruyemişler

Mikromineraller		
Bakır (Cu)	Demir eliminde görev alır. Oksidaz enzimlerinin bileşenidir; sitokrom c oksidaz, sitosolik süperoksit dismutaz vb.	Karaciğer, deniz mahsulleri, kuruyemişler, mantar, avakado
Çinko (Zn)	Bir çok enzimin kofaktörü; laktat dehidrogenaz, alkalen fosfataz, karbonik anhidraz vb.	Kırmızı et, mantar, deniz mahsulleri, fasulye, fındık, tahıllar
Demir (Fe)	Hem enzimlerinin bileşenidir. Hemoglobin, sitokromlar vb.	Kırmızı et, karaciğer, yumurta, yeşil sebzeler
Flüor (F)	Kemik ve diş sertliği için gereklidir.	İçme suyu ve maden suyu
İyot (I)	Tiroksin ve triiyodotironin(T3) bileşenidir.	İyotlu tuz, deniz tuzu
Kobalt (Co)	B12 vitaminin bileşeni olarak gereklidir.	Hayvansal besinler
Krom (Cr)	'Glukoz tolerans faktörünün' bileşeni olan 3 değerli krom insüline bağlanır, bunu potansiyelize eder.	Et, karaciğer, bira mayası, tam tahıl, kuruyemişler, peynir
Mangan (Mn)	Hidrolaz, dekarboksilaz, transferaz, mitokondriyal süper oksit dismutaz enzimlerinin kofaktörüdür.	Yumurta, yeşil sebzeler, kuruyemişler, maden suyu
Molibden (Mo)	Ksantin oksidaz gibi oksidaz enzimlerinin kofaktörü	Sakatat, kuru baklagiller, tahıllar, maya
Selenyum (Se)	Glutasyon peroksidazın kofaktörü, E vitamini ile beraber antioksidan özelliği gösterir.	Et, bitkisel besinler (yetiştigi topraktan etkilenir)

Gerek yaşam tarzı gerekse beslenme rejiminin değişmesi ve gıda katkıları sebebiyle günümüzde tüm kanser türlerinin arttığı bilinen ve kabul gören bir gerçek halini almıştır. İşte diyet faktörleri ile kanser arasındaki ilişkiyi gösteren bazı bulgular tablo 10' da verilmiştir.

Tablo 10. Diyet Faktörleri ile Kanserin İlişkili Olduğu Bazı Olgulara Örnekler [4]

Kanser yeri	Eşleşen diyet faktörleri
Ağız, farinks, larinks	Alkol, çok sıcak içecekler, tütülenmiş tuzlu balıklar

Özafagus	Alkol, çok sıcak içecekler, nitrozaminlerle korunan besinler
Mide	Tütsülenmiş balıklar, salamura besinler, bazı işlemlerden geçirilmiş etler, diyetin içinde bulunan nitritlerinden midede oluşan nitrozaminler
Kalın bağırsak (kolon)	Aşırı yağ, aşırı protein ve düşük miktarda posa girdisi
Karaciğer	Alkol, Aflatoksin* bulaşmış besinler
Göğüs	Alkol, aşırı yağlı diyetler

*gözle görülemeyen bir mantar türü, özellikle ağız açık bırakılan fındık, fıstık, pul biber, nane gibi gıdalarda oluşur. Belli bir miktardan fazlası kanserojen etkiye sahiptir.

Bu tablo incelendiğinde alkolün birçok kanserin başlıca sebebi olduğu açıkça görülmektedir. Ayrıca mümkün olduğu kadar etleri işlemekten geçirmeden yemeliyiz.

Buraya kadar sağlıklı beslenme adına alınması gereken kalori, protein, yağ, karbohidrat, vitamin ve minerallerden ve kaçınılması gereken beslenme hatalarından bahsedildi. Bu kapsamda uzmanlarca tavsiye edilen ve tüketimi giderek artan **mantarlar** hakkında ayrıntılı bilgi verilecektir.

2. Mantarlar

Mantarlar, günümüzde her ne kadar hak ettiği ilgiyi göremese de yapılan çalışmalar ile insan sağlığı açısından gittikçe artan bir öneme sahip oldukları ortaya çıkarılmaktadır. Mantarların yaşayış şekilleri, buldukları habitatları ve sahip oldukları besinsel içerikler bakımından insan sağlığı açısından birçok faydası bulunmaktadır. Günümüz dünyasında, sadece marketlerde bulunan kültür mantarları besin maddesi haline gelmiş olsa da, aslında Türkiye’de birçok yenilebilir mantar türüne ev sahipliği yapmaktadır. Mantarlar genel olarak yararlı olsalar da, bilinmeyen oldukça zehirli ve hatta öldürücü özellikte olan türlerinin de bulunması nedeniyle insanların bu besin maddesine şüpheyle yaklaşmalarına sebep olmaktadır.

Bu kitap bölümü ile kültür mantarlarıyla birlikte, uzmanların bilgileriyle yenilebilir olan türlerin insanlık için ne kadar faydalı olabileceklerinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda öncelikle mantarların genel tanıtımıyla birlikte, tarihçesi, yaşayış şekilleri sahip oldukları mineral, besin içerikleri, biyolojik aktiviteleri, zehirli ve yenilebilir türleri anlatılmaktadır.

Halk arasında mantar, küf, maya, şapkalı mantar, kültür mantarı gibi çeşitli isimlerle tanımlanan canlıların, genel ve bilimsel ismi “Fungus” olarak tanımlanmaktadır. Funguslar şekil, davranış ve hayat devri yönünden birbirlerine pek benzemeyen çok sayıda organizmayı içerirler. Literatür bakımından tanımlanacak olursa, ökaryotik, spor üreten, hif adı verilen yapıdan büyüyen, absorpsiyonla beslenen, klorofil bulundurmadıklarından fotosentez yapamayan organizmalardır [7]. Funguslar dünya üzerinde yaygın bir dağılıma sahip olup, yaşamsal özellikleri bakımından fazla nemli yerlerde bulunabildikleri gibi, çöl ortamlarında farklı yaşayış biçimlerine de sahip oldukları görülmektedir. Hawkswort (1991)’ a göre yeryüzünde 1.5 milyon kadar mantar türü bulunmakta fakat günümüzde sadece bu sayının 69 bin kadarının tanımlanmış olduğunu bildirmektedir [5].

2.1. Mantar Tarihi

Mantarlarla ilgili bilimsel çalışmalar 250 yıllık bir geçmişe sahip olsalar da, antik çağlardan beri kullanıldıkları bildirilmektedir. Makrofunguslar tarih boyunca uzak doğu halkı tarafından, özellikle Çin tıbbında pek çok hastalığın iyileştirilmesinde ilaç olarak kullanıldıkları ortaya çıkarılmıştır [8-9]. Yüzyıllar öncesinden bu yana Meksika ve Guetamala halkı, *Psilocybe cubensis* (Earle) Singer ve *Amanita muscaria* (L.) Lam gibi bazı halüsinojenik mantarları tanımakta ve bazı diğer türleri de dini ve mitolojik motifler olarak kullandıkları ortaya çıkarılmıştır. Kuzey Amerika yerlileri ve Çinliler de tıbbi amaçla veya gıda malzemesi olarak ta mantarları kullandıkları düşünülmektedir.



Resim 1: Solda *Psilocybe cubensis* (Earle) Singer ve sağda *Amanita muscaria* (L.) Lam

İlk bilimsel çalışmalar, Avrupa, Amerika, Çin ve Japonya'da gıda maddesi olarak mantar yetiştirilmeye başlanmış ve endüstri halini almış durumdadır. Çin'de mantar yetiştiriciliği 600 yıl öncesine kadar dayanmaktadır. Avrupa'da ise 1650'li yıllarda Fransa'da *Agaricus bisporus* kültür üretimi şeklinde başlamış ve günümüzde, kozmetik, farmakoloji, endüstri gibi birçok alanda da kullanımları yaygınlaşmaktadır [5]. Makrofunguslar sadece gıda olarak değil, Uzak Doğu ülkelerinde geleneksel tıpta bazı hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde de kullanılmaktadır. Halk arasında reishi (*Ganoderma lucidum*), shitake (*Lentinula edodes*) ve maitake (*Grifola frondosa*) olarak bilinen makrofunguslar son yıllarda anti-kanserojen etkilerinden dolayı önem kazanmışlardır (resim 2). Bileşimlerinde bulunan β -glukan yapısındaki maddelerden dolayı bağışıklık sistemini güçlendirerek insan vücudunu enfeksiyon hastalıklarına ve kansere karşı koruyucu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.



Resim 2: Sırasıyla Maitake, Shiitake ve Reishi mantarları

Mantarların yapıları ve yapısal enzimleri, ürettikleri ve depo malzemeleri olarak biriken çeşitli bileşikler nedeniyle insan sağlığı açısından gittikçe artan bir öneme sahip oldukları tespit edilmiş olup, mantarların yapıları ve sistematik dağılımları ile ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir.

2.2. Yaşayış şekilleri

Mantarlar, klorofil bulundurmadıklarından heterotrof olarak, yani organik maddeleri doğadaki diğer canlılardan sağlamak amaçlı saprofit ya da parazitik yaşam sürdürebilmektedirler. Besin kaynağı olarak karbon kaynaklarını kullanabilir ve yedek besin olarak **glikojen**, **yağ** ve **mannit** oluşturabilmektedirler [7].

Yüksek yapılı bitkilerin kökleri ile mantarların ilişki içinde yaşam şekilleri de “mikorhiza” olarak adlandırılmaktadır. Bu yaşam şekillerinde mantar hifleri (bitkilerdeki kök yapısına benzetilmekte fakat mantarın gelişimini sağlayıcı hücreler olarak görev yapmaktadırlar), bitki kökleri için su ve mineral madde alımını sağlarken, mantar da organik madde ihtiyacını bitkilerden sağlamaktadır ve bu yaşam şekliyle yüksek yapılı bitkilerin daha sağlıklı büyümelerini ve gelişmelerini sağlamaktadırlar [5]. Ayrıca fungusları bilimsel olarak, mikroskopik boyutta bulunanları mikrofungus ve vegetatif organları yani gövde olarak da adlandırabileceğimiz kısımlarının toprak içinde veya üstünde, ölü ağaç kökleri üzeri gibi yaşama alanlarında bulunmalarıyla makrofungus veya halk arasında mantar olarak isimlendirilmektedirler.

2.3. Besinsel ihtiyaçları

Mantarlar, bitkisel ve hayvansal yapıları çürüterek ekosistemin önemli bir parçası olduğundan insanlık açısından büyük öneme sahiptirler. Bu yapılardaki bazı elementlerin (Örn; azot, fosfor, potasyum, sülfür, demir, kalsiyum, magnezyum, çinko, vb.) serbest bırakılarak çevreye kazandırılması, mantar ve bakterilerin birlikte faaliyetleri sayesinde gerçekleşmektedir. Özellikle orman ekosistemlerinde, odun çürüten mantarlar sayesinde gerçekleştirilen biyokütle üretimi sayesinde, çürümüş olan bitkilerdeki **selüloz**, **hemiselüloz**, **pektin** ve **lignin** gibi toprağın yapısını geliştirici maddelerin geri dönüşümleri sağlanmaktadır [5]. Mantar hücrelerinde, **lipid** depolayan yapılar bulunmakta ve ayrıca çoğu mantar **glikojen** depo edebilmektedirler. Mantarlar çok çeşitli bileşikler karbon ve enerji kaynağı olarak kullanabilecek yapıdadırlar. Kullanamadıkları tek organik molekül **metan** olup, bazı mantarlar **hidrokarbonları**, **metanol benzeri alkoller**, **fenol** ve türevlerini kullanabildikleri bilinmektedir.

2.4. Kullanım Alanları ve Endüstrisi

Mantarların bir sınıfı olan mayalar, fırıncılık ve fermantasyon endüstrisinin de temelini oluşturmaktadırlar. Fermantasyon ve mayalanmanın keşfedilmesiyle insanlığın ilk besin kaynağı olan ekmek, mantarlar tarafından üretilmektedir. Ayrıca, alkollü içki (Örn; bira, şarap, votka, sake, boza, kımız, kefir, vb.) endüstrisinde, sitrik asidin endüstriyel olarak üretilmesinde, bazı peynir türlerinin (Rokfor, Kamembert, Gorgonzola, vb.) elde edilmesinde mantarlar kullanılmaktadır. Penisilin gibi insanlık

açısından faydalı birçok antibiyotiklerin, ergotamin, kortizon gibi önemli ilaçların üretilmesinde de mantarlardan yararlanılır. Mantarların kullanıldıkları alanlar ayrıntılı şekilde tablo 11’de verilmiştir.



Resim 3: Huitlocoche Olarak Adlandırılan Mısır Rastığı (*Ustilago maydis*) Galleri

Şili gibi bazı Güney Amerika ülkelerinde, Aztekler zamanından beri geliştirilen **huitlocoche** olarak adlandırılan mısır rastığı (*Ustilago maydis*) galleri (resim 3), bazı mısır tarlaları özellikle enfekte edilip üretilmekte ve besin olarak tüketilmektedir [5].

Tablo 11: Endüstriyel Mantarlar ve Ürünleri

Üreten Mantar	Ürün
YİYECEK VE İÇECEK	
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Şarap, Fırıncı mayası, Sake
<i>S. carlsbergensis</i>	Lager birası
<i>S. rouxii</i>	Soya sosu
<i>S. keyfir</i>	Kefir
<i>Candida milleri</i>	Ekşi Fransız ekmeği
<i>C. pseudotropicalis</i>	Kefir
<i>Penicillium roquefortii</i>	Rokfor (Küflü) peyniri
<i>P. camembertii</i>	Kamembert ve Brie peyniri
<i>Aspergillus oryzae</i>	Sake
<i>Kluyveromyces fragilis</i>	Kefir
<i>K. lactis</i>	Kefir
<i>Rhizopus oligosporus</i>	Tempeh içkisi
<i>Monascus purpureus</i>	Ang-kak içkisi
ENDÜSTRİYEL KİMYASAL MADDELER	
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Glukozdan Etanol
<i>Kluyveromyces fragilis</i>	Laktozdan Etanol
<i>Aspergillus niger</i>	Sitrik asit
<i>A. itaconicus</i>	İtakonik asit-organik asit

BİTKİSEL HORMON	
<i>Fusarium moniliformae</i>	Gibberellin
TEK HÜCRE PROTEİNİ	
<i>Saccharomycopsis lipolytica</i>	Petrol alkanlarından mikrobiyal protein
<i>Candida utilis</i>	Kağıt Fab. Atıklarından mikrobiyal protein
VİTAMİN	
<i>Eremothecium ashbyi</i>	Riboflavin (B ₂)
ENZİMLER	
<i>Mucor miehei</i>	Renin
<i>Aspergillus oryzae</i>	Amilaz
<i>A.niger</i>	Glukoamilaz, Lipaz, Pektinaz, ve Proteaz
<i>Trichoderma reesii- T. Viride</i>	Selülaz
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	İnvertaz-Laktaz
<i>S. lipolytica</i>	Lipaz
<i>Kluyveromyces fragilis</i>	Laktaz
FARMAKOTİKALLER	
<i>Penicillium chrysogenum</i>	Penisilin
<i>P. griseofulvin</i>	Griseofulvin
<i>Cephalosporium acremonium</i>	Cephalosporin
KAROTENOİDLER	
<i>Blakeslea trispora</i>	Beta-karoten
<i>Phaffia rhodozyma</i>	Astaksantin
TOKSİN	
<i>Claviceps purpurea</i>	Ergotin

Yaygın kullanım alanlarına sahip olan mantarların ayrıca yenilebilir türlerinin ihracatları veya halk pazarlarında gelir kaynağı olarak da kullanılmaktadır. Türkiye’de yapılan sistematik çalışmalar sonucunda, birçok yenilebilir ve kültürü yapılabilir mantar bakımından zengin bir çeşitliliğe sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu çeşitlilik, ihracatı yapılan ya da yerel halk tarafından pazarlarda satılarak gelir kaynağı haline getirilmiştir. 2000- 2010 yılları arasında ihracatı yapılan mantar miktarları, yıllara bağlı olarak farklılık gösterebilmektedirler. 2000 ve 2001 yıllarında yaklaşık 1,5 milyon kg, 2002 yılında 2,2 milyon kg ihraç edilmişken, 2003 yılında bu rakamların 980 bin kg’a düştüğü tespit edilmiştir. 2004-2008 yılları arasında 1- 2,2 milyon kg arasında değişen ihracat miktarlarının, 2009 yılında 2,8 milyon kg’a ulaştığı ancak 2010 yılında bu rakamın 1,8 milyon kg’a gerilediği belirlenmiştir. Yabani ve kültürü yapılan makrofungusların, ülkemize son 10 yılda yaklaşık 200 milyon TL döviz girdisi sağladığı bildirilmiştir [10].

2.5. Mantarların Besin içerikleri

Mantarlar, yaşayış ve buldukları habitat farklılıklarından dolayı birçok farklı mineral, protein, vitamin ve yağ asitleri içeriklerine sahiptirler. Thiamin, biyotin, riboflavin ve niasin gibi vitaminlerle, amilaz, pektolaz gibi enzimlerin üretilmesinde de mantarlardan yararlanılmaktadır. Ayrıca giberellin gibi bazı bitki hormonlarının da üretilmesinde mantarlar görev yapmaktadırlar [5]. Bunların yanı sıra mantarlar, antioksidan özelliğe sahip flavonoid, askorbik asit, β -karoten ve likopen gibi maddeleri de içermektedirler. Mantarların yapılarında bulunan bu maddelerden β -glukanlar, ergon ve ganoderik asit vb. maddeler insan metabolizma yapısında önemli biyolojik aktivitelerin yürütülmesinde önemli içerikler olarak nitelendirilirler.

Makrofunguslar yapılarında insan sağlığı için yüksek oranda su, protein, yağ ve karbohidrat gibi gerekli besin maddeleri bulundurmaktadır. Makrofungusların geneline bakıldığında % 40'ın üzerinde karbohidrat ve % 20-40 arasında değişen oranda protein içerdikleri, buna rağmen yağ içeriklerinin % 8 oranında olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir.

Makrofungusların içerdikleri besin değerleri göz önünde bulundurulduğunda, protein bakımından zengin olan bazı türlerin karbohidrat, karbohidrat bakımından zengin olan türlerinde protein bakımından eksik olabildikleri gözlenmiştir. Genel olarak incelendiğinde ise diğer içeriklerine bakılarak düşük oranlarda bile olsa zengin yağ asidi çeşitleri buldukları tespit edilmiştir. Yağ asitleri, hücre membranı yapısında yer almakta ve insan vücudu için gerekli enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Mantarlarda doymamış yağ asidi oranı, doymuş yağ asidi oranına göre yüksek olduğu tespit edilmiş, oleik, linoleik, palmitik ve stearik yağ asitlerinin en yüksek oranlarda ve en yaygın olan çeşitleri arasında oldukları bildirilmiştir [11-12-13-14-15]. Mantarlar yüksek miktarlarda doymamış yağ asitleri (Oleik ve Linoleik asit) içermektedirler. Hayvanlardaki meme, prostat ve kolon kanserleri deneylerinde, tümör hücrelerinin büyümelerini durdurarak anti-karsinojenik etki oluşturduğu belirlenmiştir. Tokoferol içeren mantarların lipit fraksiyonu ise önemli bir antioksidan bileşen olduğu tespit edilmiştir. Mantarlar vitamin B ve D bakımından da tek hayvansal olmayan besin olarak özel içerikli yapılar halindedir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda, mantarların günlük alınması gereken Vitamin D değerlerinin daha fazla miktarlarını, UV ışığa maruz kaldıklarında üretebildikleri bulunmuştur [16-17-18-19].

Protein içerikleri bakımından diğer besinlerle kıyaslandıklarında yüksek miktarlarda içerdikleri bildirilmiştir. Kuşkonmaz ve patatese göre iki kat, domates ve havuca göre dört kat, portakala göre altı kat daha fazla protein içerdikleri tespit edilmiştir [20-21]. Proteinin yapıtaşlarını oluşturan aminoasitler bakımından da mantarlar oldukça çeşitli zenginliğe sahip oldukları ve insan metabolizması için gerekli ve dışarıdan alınması zorunlu olan esansiyel aminoasit çeşitlerini buldukları bildirilmiştir. Mantarlar potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor içerikleri bakımından da zengindirler. Sodyum, mantarlarda yüksek oranlarda bulunmasa bile, hipertansif insanlar için diğer besin maddelerinden daha iyi bir seçenek durumundadırlar [22].

Mantarların sahip oldukları besinsel içerik çalışmaları günümüz dünyasında hız kaybetmeden devam etmektedir. Güncel çalışmalardan bazılarında verilen sonuçlar;

Bengü ve ark. (2019) tarafından farklı habitatlardan toplanan yenilebilir *Pleurotus ostreatus* ve *Agaricus bisporus* gibi mantar türlerinde yapılan çalışmada sırasıyla %23.18-36.25 ve %23.74-34.80 oranında total protein, 10.08-73.38 ve 101.28-167.78 µg/g Vitamin A, 334.36-1531.40 µg/g Vitamin E ve 269.30-384.56µg/g Vitamin C içerikleri belirlenmiştir. Işık ve ark. (2020) yenilebilir *Rhizopogon* türlerinde yaptıkları çalışmada 10 farklı yağ asidi ve Ni, Fe, Cu, Zn, Mn, Na, Mg, vb. minerallerin farklı oranlarda bulunduğunu tespit etmişlerdir. Literatür verilerinde bakılan mantar türlerinde doğal ortamlardan toplanan örneklerde, farklı oranlarda birçok element varlığı ve çeşitli yağ asidi içerikleri ortaya konulmuştur [25-26-27-28-29-30]. Bunla birlikte doğal olarak yenilebilir olarak yetişen ve halk arasında pek bilinmeyen türlerde yapılan çalışmalarda da önemli oranlarda ve çeşitte yağ asitleri ve mineral içerikleri bulduklarını tespit edilmiştir [31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43].

Makrofungusların içerdikleri aminoasitler içerisinde en yüksek oranda bulunanlar; glutamin, asparajin, metiyonin, glutamik asit, alanin ve fenilalanin bulunurken, en az miktarda bulunan aminoasit çeşidi ise triptofan olduğu tespit edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12: Mantarların Sahip Oldukları Aminoasitler, Biyolojik Aktivite Elemanları ve yağ Asitleri

Aminoasitler	Biyolojik aktivite elemanları	Yağ asitleri
Lösin	Fenolikler	C6:0, Kaproik asit
İzo-lösin	Flavonoidler	C8:0, Kaprilik asit
Lizin	Askorbik asit	C10:0, Kaprik asit
Metiyonin	Beta-karoten	C12:0, Laurik asit
Fenilalanin	Likopen	C14:0, Miristik asit
Treonin	Homopolisakkaritler	C15:0, Pentadekanoik asit
Triptofan	Heteropolisakkaritler	C16:0, Palmitik asit
Valin	Lentinan	C16:1, Palmitoleik asit
Alanin	Grifloan	C18:0, Stearik asit
Arjinin	Şizofilan	C18:1, Oleik asit
Asparajin	β-glukanlar	C18:2, Linoleik asit (Omega 6)
Aspartik asit	Steroid	C18:3, Linolenik (Omega 3)
Glutamin	Ergotionin	C20:0, Araşidik asit
Glutamik asit		C22:0, Behenik asit
Glisin		C24:0, Lignoserik
Serin		C24:1, Nervonik asit
Triozin		
Sistein		
Histidin		

Tüm mantarlar, β -bağlı bir glikoz omurgasına sahip bir polisakkarit içerir ve bunların dallanma şekli ve derecesi türlere göre farklılık göstermektedir. Galaktoz içeren polisakkarit veya mannoz içeren mantar türleri de bulunmaktadır. Bu yapılarıdaki polisakkaritlerin, anti-tümör aktivite, immunomodülatör eylem, anti-oksidan ve anti-viral aktivite, anti-enflamatuvar etki ve anti-kansorejen etki gibi birçok biyolojik aktivitelere sahip oldukları tespit edilmiştir [44]. *Agaricus bisporus* da bulunan polisakkarit yapısının insan meme kanser hücrelerine karşı inhibe edici özellik, *A. blazei*'deki proteoglikanların ise güçlü immunomodülatör etki göstererek, dendritik hücrelerin olgunlaşmasının artması yönünde etki ettiği ve bağışıklık sisteminin güçlenmesini etkilediği gözlenmiştir [45-46]. Bunlar gibi birçok mantar türünden elde edilen polisakkarit türevleri, HepG-2 hücrelerine, radyasyona bağlı oksidatif stres seviyelerine, vücut böbrek hücre yaralanmaları üzerine pozitif etki gösterdikleri ve tedavi amaçlı kullanılabilecekleri belirlenmiştir [47].

Mantarların sahip oldukları biyoaktif proteinler, lektinler, fungal immünomodülatör proteinler, ribozom inaktive eden proteinler, antimikrobiyal proteinler, ribonükleazlar ve lakkazlar gibi peptitler, büyük farmasötik potansiyele sahip fonksiyonel bileşiklerin önemli parçalarını oluşturmaktadır [48]. Lektinler, spesifik olarak hücre yüzeyindeki karbohidratlara bağlanan immün olmayan proteinler veya glikoproteinlerdir ve bunlar anti-proliferatif, anti-tümör ve immünomodülatör aktiviteleri açısından önemli bileşikler durumundadır [49]. Enzimatik aktiviteler sergileyen diğer bazı proteinler ise, ribozomal inaktive edici proteinler (RIP'ler), lakkaz, fungal immünomodülatör proteinlerdir (FIP'ler). Bunlar, hepatom Hep G2 hücrelerinin ve meme kanseri MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etme yönünde büyük bir potansiyel sergiler [49]. Terpenler, temelde uçucu doymamış hidrokarbonlar grubundan olmakla birlikte, anti-kanser, anti-malaryal, anti-kolinesteraz, anti-viral, anti-bakteriyel ve anti-inflamatuvar aktiviteler gibi birçok farmakolojik aktivitelerden sorumludurlar [50]. Terpenler ve türevleri Alzheimer, dejeneratif ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde olası bir ilaç olarak geliştirilmesinde etkili bir şekilde kullanılabilir oldukları da tespit edilmiştir. Serbest radikallerin vücutta bir sınırın ötesinde varlığı, antioksidan dengesini değiştirir ve oksidatif stres ile sonuçlanır ve bu durum daha sonra kansere dönüşen doku ve hücrelerin tahrip olmasına yol açar. Bu nedenle, insanların diyetlerindeki antioksidanların dengesini korumak, bu oksidatif hasarı azaltmak için önemli bir faktördür. Ayrıca, fenolikler, tokoferol, askorbik asit ve karetenoidler, farklı mantar türlerinden izole edilen ve bağışıklık sistemini güçlendirdiği, anti-kanseröz, anti-hiperkolesterolemik aktiviteye ve anti-viral aktiviteye sahip olduğu ve kemoterapinin toksik etkisini iyileştirdiği bildirilen sorumlu bileşiklerdir [48]. Bunlarla birlikte, taze mantarlarda bulunan çözülebilen ve çözülmeyen liflerin, total kolesterol seviyelerini düşürerek kardiyovasküler hastalıkların takibinde iyi oldukları da ortaya çıkarılmıştır [51]. Ayrıca mantarlar bünyelerinde 0.4-2.0 mg/kg ergotionin bulundurmaktadır. Günlük düzenli miktarlarda yenen mantarların içerdikleri ergotionin sayesinde bir antioksidan ölçüm metodu olan oksijen radikal absorpsiyon kapasitesi (ORAC)'nin arttığını ve ergotionin sayesinde kanda serum oksidatif strese neden olan önemli enzimlerin azaldığı bildirilmiştir [52].

Mantarlar önemli besin değerlerinin yanı sıra, sahip oldukları içerikler bakımından birçok biyolojik etkilere de sahip oldukları birçok çalışma tarafından tespit edilmiştir.

İçerikleri bakımından kullanım alanları geliştirilerek ilaçlara alternatif olabilmeleri için yabancı türlerin mümkün olan kültür şartlarında üretilebilmeleri ve geliştirilmeleri ve ayrıca sahip oldukları etken maddelerin izolasyonlarının oluşturulması için gerekli çalışmaların yapılması önemini artırarak devam etmektedir.

2.6. Biyolojik aktivite içerikleri

Mantarlar içerdikleri maddelerin etkinliği canlı metabolizması için önemli biyolojik aktivitelere sahiptirler. Yapılarındaki yüksek oranlardaki protein ve protein türevleri ve ayrıca etkin maddeleri sayesinde antitoksik, anti-bakteriyel, anti-viral, anti-tümör ve anti-kanser gibi birçok etkinlik gösterirler (Tablo 13). Polisakkarit yapısındaki β -glukanlar (lentinan, sonifilan, grifolan vb.), steroid yapısındaki ergon ve triterpen yapısındaki ganoderik asit gibi maddeler biyolojik etkiden sorumlu bileşiklere örnek olarak verilmektedir. Ayrıca β -glukanlar; anti-tümör, anti-enflamatuar, anti-lipidemik, hipoglisemik ve immünomodülator etkiden sorumlu maddelerdir. Tıbbi makrofunguslar bileşimlerindeki ergon maddesinden dolayı sitotoksik, diüretik, antioksidan ve immünoşüpresif aktivite gösterirler [53]. Bunlara ilave olarak, *Ganoderma lucidum*'dan elde edilen ganoderik asit ise anti-tümör ve anti-HIV-1 (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü Tip 1) aktivitelerine sahiptir [54].

Tablo 13. Mantarların Biyolojik Aktiviteleri

Mantarların Biyolojik etkileri			
Anti-aging	Anti-proliferatif	Antioksidan	Anti-tümör
Anti-androjenik	Hipoglisemik	Anti-kanserojen	Anti-viral
Anti-bakteriyel	Anti-hiperlipidemik	Prebiyotik	İmmostimulan
Anti-fungal	Anti-enflamatuar	Yara iyileştirici	Hemolitik ve sitotoksisite
Anti-klastojenik	Analjezik	Anti-malaryal	Anti-protozoal
Mitojenik	Anti-mikrobiyal	Lipjenezis	Apoptozis indüksiyonu

2.7. Besin İçeriğine Etki Eden Faktörler

Mantarların içerdikleri bileşiklere göre sahip oldukları biyolojik aktivitelerinin, mantarın cinsi, yetiştiği ekolojik ortamın yanı sıra **depolanması, pişirme tekniği** ve **mantar türü** de besin içeriğini önemli oranda etkilediği tespit edilmiştir. Mantarlar tercih türüne göre kurutulabilir, dondurulabilir, konserve edilebilir, haşlama, L-askorbik asit, sodyum metabiyosülfat vb. gibi çözültelerde demleme, taze mantarları korumak için yapılabilecek diğer yöntemlerdir. Bilimsel raporlara göre, tüm yöntemlerin bir şekilde mantarların depolama sırasında besin bileşimini etkilediği gözlenmiştir.

Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde; konserve yapılarak elde edilen bazı mantar türlerinde (*Agaricus bisporus* ve *Boletus edulis*) aminoasit içeriklerinin %2-16 oranında azalma olabileceğini, bunun yanı sıra dondurma yönteminin ise

tuzlama veya konserve ile karşılaştırıldığında da daha iyi besin geri kazanımı olduğu belirtilmiştir [50]. Mantarların uzun süre ısıtma işlemine tabi tutulduğunda da uçucu olmayan bileşiklerinin büyük ölçüde etkilenebileceği gözlenmiştir [53-54]. Bir diğer çalışmada ise pişirilen mantar türünün özelliğine ve türüne bağlı olarak, uzun süreli pişirme işlemi biyoaktif özellikleri bakımından bazı türlerde (*Lactarius deliciosus* Pers.) negatif etki gösterirken, diğer türlerde (*Ramaria flava* (Schaeff.) Quél. gibi) bunun tam tersi etki oluşturabileceğine de dikkat çekilmektedir [63].

Isıl işlem kullanmanın tüm gıdalarda da suda çözünen vitaminler üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu uzun zamandır bilinmektedir. En hassas vitamin olan C vitamini (askorbik asit) açısından kaynatmak/ haşlamak %60, basınçla pişirmek (dudüklü tencerede) %58, buharda pişirmek %46.5 kayba sebep olduğu bildirilmiştir. Tiamin (B₁ vitamini) de kayıp % 87 lere çıkmaktadır [55]. Pişirme tekniğinin besinlerdeki antioksidan kaynağı olduğu bilinen, fenolik bileşenler üzerine de etkileri bulunmaktadır [56]. Derin dondurucuda uzun süre saklamak bile % 20 ile % 30 arasında fenolik antioksidanlar üzerinde kayba sebep olduğu bildirilmiştir [57]. Pişirme tekniklerine göre kayıp oranları Tablo 14'de verilmektedir.

Konserve haline getirilen sebzelerde % 57-77 oranında B₆ vitamini kaybı ve % 46-78 oranında da pantotenik asit (B₅ Vitamini) kaybı olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada dondurulduğunda pantotenik asitteki kaybın % 21-70 oranında B₆ vitamininde ise % 15-37 arasında olduğu bildirilmiştir. Burada genel olarak suda çözünen vitaminlerin dondurma veya konserve halinde saklanmaktan çok fazla etkilendiği görülmektedir [58]. Bunların aksine mineraller ısıtma, ışık ve oksijen ile temastan etkilenmeyen besin öğeleri durumundadırlar.

Dondurulmuş sebzelerin dondurucudan çıkarıldıktan sonra pişirmekte kullanılan kabın cinsine göre bile (suda çözünen) vitamin kayıplarının farklı oranlarda olduğu dikkat çekicidir. Vitamin kaybına en az sebep olandan çok olana doğru sıralama şöyledir; çelik tava, teflon tava, borcam [59]. Anadolu insanının çelik tencereyi mutfaklarında yaygın olarak kullandığını düşünürsek bu sonuçların bizim açımızdan sevindirici olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo 14. Pişirme Tekniğine Bağlı Olarak Oluşan Kayıp Yüzdesi

	Kaynatma	Buhar ile	Kızartma
Toplam karetonoidler	% 3	% 21.6	% 34.8
Toplam fenolikler	% 69.5	% 40	% 62.7

2.8. Mantarların Tüketilme Yöntemleri

Mantarlar çok eski tarihlerden beri besin maddesi olarak tüketilmektedir. M.S 60 yılında Dioscorides doğada yetişen yenilebilir ve zehirli mantarların varlığından bahsetmiş, Plinius (M.S.23-79) yıllarında mantarların nerelerde bulunabileceği, bazılarının yararlı ve bazılarının da zehirli olduğundan bahsetmiştir. Yazıtlarında verdiği bilgilere göre Roma kralı Neron' un oğlu, annesi ve arkadaşları, Papa Clemens VII.1534 ve İmparator Carl IV. mantar zehirlenmesinden dolayı hayatlarını kaybettiklerinden

bahsetmiştir. Bu bilgileri takiben 1256 yılında ilk defa bir tıp makalesinde Albertus Magnus mantar zehirlenmesinden bahsetmiş ancak türü hakkında bilgi vermemiştir. Bu çalışmalardan sonra mantar dünyasına ilgi artmış ve doğal olarak yetişebilen, yenilebilir ve zehirli gibi birçok alanda sınıflandırılan mantarların sistematikleri hakkında çalışmalar günümüze kadar devam etmektedir [7].

Günümüzde, yenilebilirliği kanıtlanmış ve halk tarafından iyi bilinen mantarlardan birçok yemek çeşidi çıkartılmış ve insanlar tarafından sıklıkla tüketilir hale getirilmiştir. 2010 yılı verilerine göre Avrupa’da mantar tüketimi, özellikle bazı ülkelerde Türkiye’den ciddi anlamda daha fazladır ve her kültür kendine göre mantar tüketim kültürü oluşturmuştur. Avrupa’da en fazla mantar tüketen ülke kişi başına 2 kg ile Almanya’dır. Tüketim, Belçika’da 1-1.5 kg, İngiltere’de 1-2 kg, Fransa’da 1.2 kg, Danimarka ve Hollanda’da 0.5-1 kg arasındadır. Türk insanının mantar tüketimi ise kişi başına 0.5 kg olup, hiç mantar yemeyen çok fazla insanımız mevcuttur [64]. Bu bölümün yazıldığı sıralarda (erişim tarihi: 17.5.2021) internet arama motorlarında ‘mantar yemekleri’ şeklinde arama yapıldığında aşağıda verilen linkler göze çarpmaktadır;

<https://yemek.com/mantar-yemekleri/>

<https://www.nefisyemektarifleri.com/liste/mantar-yemeği-tarifleri-her-ogune-15-pratik-cesit/>

<https://ye-mek.net/mantarli-yemek-tarifleri>

<https://www.hurriyet.com.tr/lezizz/galeri-eylulun-guzeli-mantarla-yapabileceginiz-cesit-cesit-yemek-tarifleri-41326741>

<https://www.lezzet.com.tr/yemek-tarifleri/turkiye-turu/dogu-anadolu-yemekleri/mantar-yemeği>

<http://www.nepisirse.com/YemekTarifleriArama.aspx?yemek=mantar>

https://tr.wikipedia.org/wiki/Kategori:Mantar_yemekleri

<https://www.arifogluonline.com/izle/etiket/mantar-yemekleri>

<http://www.tenceretv.com/sebze-yemekleri/sebzeli-mantar-sote-tarifi-21204>

Yukarıda verilen linklerden sizler için seçtiğimiz ana maddesi mantar olan yemekleri şöyle sıralayabilir ve gün geçtikçe sayıları da artabilir. Sütü mantar çorbası, fırında kaşarlı mantar, karışık sebzeli mantar dolması, tavuklu ıspanaklı mantar dolması, mantar graten, mantar kavurma, mantar dolgulu tavuk sarma, etli mantar yemeği, mantarlı nohut yemeği, mantarlı tavuk karniyarık, mantarlı makarna, mantarlı bulgur pilavı, mantarlı patates yemeği, mantarlı pide, mantarlı tavuk, mantar salatası, sucuklu mantar dolması, ıspanaklı mantarlı yumurta, mantarlı ıspanak kavurması, mantar kızartması, yoğurtlu mantar salatası, yumurtalı mantar salatası, yumurtalı mantar, fırında kremalı mantarlı pırasa, sebzeli mantar sote, kıymalı mantar çorbası, patatesli mantar sote, mantar çorbası, soğanlı mantar kavurması, mantarlı omlet, kıymalı mantar sote, sucuklu mantarlı yumurta, fırında peynirli mantar, kremalı mantar çorbası, güveçte mantar, mantarlı antrikot, mantarlı biftek sarma, mantarlı domates çorbası, mantarlı pilav, mantarlı pırsola, mantarlı kaşarlı biftek, mantarlı kabak kiş, mantarlı pizza ve fırında pürel mantar vb. gibi 44 mantarlı yemek çeşidi vardır. Bu sayı tabiki arttırılabilir.

Türk insanımızın az mantar tüketmesi ya da hiç mantar yememe tercihlerinin bulunması, basın haberlerinde çıkan zehirlenme vakalarından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Gerek yayın hatalarından gerekse halkın yeterince bilgi sahibi olmamalarından dolayı mantarlardan uzak durulmaktadır. Yerel halk arasında büyüklerden öğrenilmiş bilgilerin yanı sıra, mantar alanında uzmanlaşmış kişiler eşliğinde yenilebilir birçok mantar türü hem besin kaynağı hem de gelir kaynağı olarak görülen birçok bölge bulunmaktadır fakat yine de mantar tüketiminin yaygınlaşmadığı bir ortalamaya sahip durumdayız.

Mantarların bölümümüzde bahsedilen yararlarından faydalanmak, Türk halkının mantara karşı bakış açısını değiştirmek ve doğru bildiği yanlışları düzeltmek amacıyla, uzmanlar tarafından teşhis edilmiş zehirli mantarları da tanıtmak için tablo 15 ve resim 4 verilmiştir.

Tablo 15. Önemli Zehirli Bazı Mantarlar ve Etki Süreleri

Zehirleme Şekli	Zehirli Mantar Türleri	Etki Süreleri
Hücre zehirleri	<i>Cortinarius orellanus</i> Fr.	3-14 gün 8-40 saat
	<i>Amanita phalloides</i> (Fr.) Link.	
	<i>Amanita verna</i> Secr.	
	<i>Amanita virosa</i> Bertill	
Sinir Sistemi, Kısmen halusinojenik	<i>Galerine marginata</i> (Batsch) Kühner	5-8 saat
	<i>Gyromitra esculenta</i> Fr.	
	<i>Amanita muscaria</i> (L.:Fr.) Hooker	15-30 dk.
	<i>Amanita pantherina</i> Fr.	
	<i>Inocybe rimosa</i> Britzelm.	15-60 dk.
	<i>Inocybe geophylla</i> (Sowerby) P. Kumm	
	<i>Clitocybe gealbata</i> Gillet	30 dk.
	<i>Conocybe</i> sp. <i>Pysathyrella</i> sp.	
<i>Psilocybe</i> sp., <i>Panaeolus</i> sp.		
Gastrointestinal etki	<i>Boletus satanas</i> Rostk	½-5 saat
	<i>Lactarius torminosus</i> (Schaeff.) Pers.	
	<i>Scleroderma citrinum</i> Pers.	
	<i>Entoloma sinuatum</i> (Bull.) P. Kumm.	
Disulfiram benzeri etki	<i>Coprinopsis atramentaria</i> (Bull.) Redhead, Vilgalys & Moncalvo	½ -4 saate kadar
Alerjik etkili	<i>Paxillus involutus</i> (Batsch) Fr.	
	<i>Serpula lacrymans</i> (Wulfen) J. Schröt	



Resim 4: Sırasıyla; *Amanita muscaria*, *Amanita phalloides*, *Cortinarius orellanus*, *Gyromitra esculenta*, *Inocybe rimosa*, *Psilocybe cubensis*

Tabloda 15’de verilen mantarlardan yanlışlıkla veya bilinmeden herhangi bir tanesi yenildiği durumda, mantarın türüne bağlı olarak etki süreleri değişmekle birlikte ilk belirtiler, boyunda ve ensede kaşınma veya yanma, baş dönmesi, uyuşukluk (halsizlik), mide bulantısı, kusma ve ishaldir. Mantar yemeğinden sonra herhangi bir rahatsızlık duyulmadan zehirlenme olayı olmayacağından dolayı bu belirtiler görüldüğünde doktora başvurulmalı, varsa yediğiniz mantardan örnek de yanınızda götürülmelidir. Hastane de mantar zehirlenmesinden şüphelenildiği durumlarda, hastaya zehrin uzaklaştırılması, antidot ve destek tedavi yollarıyla müdahale edilebilmektedir [6].

Doğada doğal olarak yetişen bu zehirli türlerin yanı sıra yine doğal olarak yetişen veya marketlerde kültür olarak satılan yenilebilir mantarlar da tablo 16 ve resim 5’de verilmiştir.

Tablo 16. Bazı Yenilebilir Mantar Türleri ve Yöresel İsimleri

Mantar türü	Yöresel adı
<i>Agaricus bisporus</i>	Kültür mantarı

<i>Boletus edulis</i>	
<i>Bovista plumbea</i>	Toz veya top mantarı
<i>Calvatia utriformis</i>	Göz pötleten, Söbelen
<i>Cantharellus cibarius</i> (Resim A)	Tavuk bacağı, Cüce kız, Meşe mantarı
<i>Coprinus comatus</i>	Mürekkep mantarı
<i>Lactarius deliciosus</i> , <i>L. semisanguifluus</i> , <i>L. sanguifluus</i> , <i>L. deterrimus</i> , <i>L. salmonicolor</i> (Resim C)	Kanlıca, Espit, Melki, Çıntar, Kirit, Kirit,
<i>Lepista nuda</i> (Resim E)	Mavi cincile
<i>Lycoperdon molle</i>	Gos veya Pos mantarı
<i>Macrolepiota procera</i> (Resim F)	Şemsiye mantarı
<i>Pleurotus ostreatus</i> , <i>P. eryngii</i> (Resim B)	Çaşır-Çakşır mantarı
<i>Ramaria flava</i> (Resim G)	Karnabahar mantarı
<i>Rhizopogon roseolus</i> (Resim K)	Patates mantarı
<i>Morchella esculenta</i> , <i>M. conica</i> (Resim D)	Kuzu göbeği, Göbelek, Morel
<i>Russula delica</i>	Acı mantar
<i>Tricholoma terreum</i> , <i>T. anatolica</i> (Resim H)	Katran, Karakız mantarı
<i>Terfezia arenaria</i>	Domalan, keme
<i>Tuber melanosporum</i> (Resim J)	Kara elmas, Trüf, Domalan





Resim 5: Bazı yenilebilir mantar türleri (*isimleri tablo 16 da belirtilmiştir)

3. Sonuç ve Değerlendirme

Dünya’da çeşitli hayat şekillerinin ve ekolojik farklılıkların gün geçtikçe değişmesiyle birlikte, farklı besin kaynaklarının tespiti ve bunlardan en yüksek düzeyde fayda sağlanması günümüzde artan bir öneme sahiptir. Yüzyıllar boyu insanlar besinlerini topraktan ve topraktaki ürünlerden fayda sağlayarak çeşitlendirmiş, bunların yapılarını ve insan sağlığı açısından önemlerini vurgulayan bilimsel çalışmalar yapmışlardır. Besin maddesi olarak kullandıkları ürünlerin içeriklerine bakılarak, insan sağlığının yararına daha farklı şekillerde nasıl kazanım yapabileceklerini ve ürünlerin nasıl dengeli şekilde alınabileceklerini belirtmişlerdir. Dengeli ürün beslenmesi ile insan vücudunun ihtiyacı olan besinlerin hangi miktarlarda, hangi saklanma ve pişirme koşullarıyla birlikte alınabileceğini, kitap bölümümüzün dengeli beslenme kısmında ayrıntılı olarak anlatmakta ve insanlara faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Günümüz değişen dünyasında, insanlar sağlıklı ve dengeli beslenme konusunda çok yol kat etmekle birlikte diyet listelerine yeni besin çeşitliliğini de ekleme konularında gelişmektedirler. Bu gelişmeler ışığında; aslında çağlardan beri gerek

ilaç, gıda gerekse endüstriyel alanlarda yaygın olarak kullanılan mantarların önemi ve kıymeti son zamanlarda daha çok artmaktadır. Mantarlar zengin protein, vitamin, lif, yağ ve mineral içeriklerine sahip, tüm yaş grupları için önemli bir besin kaynağı durumundadır. Sahip oldukları bazı içeriklerin, günümüz bitkisel ve hayvansal gıda maddelerine kıyasla değerli oranlarda bulunduğu belirtilmektedir. Mantarların besinsel içeriklerinin insanlarda birçok biyolojik aktivite ve farmasötik etkiye sahip oldukları çalışmamızın mantarlar bölümünde ayrıntılı şekilde anlatılmaktadır. Mantarların yararlarından ne kadar bahsedilse de, insanlar yine de mantarları besin maddesi olarak tüketmekte çekinmektedirler. Bu çekincelerin, mantarların yenilebilir türlerinin bulunmasının yanı sıra zehirli ve yenmez türlerinin de bulunmasından, insanların yeterli bilgiye sahip olmamasından ve zehirlenme olaylarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kitap bölümümüzde; besin maddelerinin içerikleri, bu besinlerle nasıl dengeli ve sağlıklı beslenme yollarının bulunduğu ile birlikte, artan popüleriteye sahip mantarlarında faydaları hakkında bilgiler verilmiştir. Mantarların besin içeriklerinin diğer besin maddeleriyle kıyaslaması, yenilebilir ve zehirli mantarların neler olduğu ile bilgiler de verilerek insanlarda farkındalık oluşturmak amacındayız. Günümüzde hız kesmeden devam eden bilimsel çalışmalar ve bunların bazılarını bir araya getirdiğimiz bu kitap bölümümüz sayesinde; hayvansal ve bitkisel besin maddelerinin yanı sıra mantarların da insan diyet listelerine eklenebileceği ve hatta sahip oldukları etken maddelerinin ilaçlarla veya ek gıda etmenleriyle birlikte kullanılabileceğini vurgulamak bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

Son söz olarak haftada 1 kez mantar tüketimini tavsiye ediyoruz.

Kaynakça

1. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W., “Harper Biyokimya”, 2004, Nobel Tıp Kitapevleri.
2. Anderson S.C., Cockayne S., “Clinical Chemistry Concepts and Applications, revised edition”, 2007, Waveland Press, Inc.
3. Gürdöl F., “Tıbbi Biyokimya”, 2015, Nobel Tıp Kitapevleri.
4. Üstdal M., Vuillaume, R., Donma O., Doldun K., “Genel ve Klinik Biyokimya”, 2014, İstanbul Kitapevi.
5. Tamer A.Ü., Gücin F., Solak M.H., “Mikolojiye Giriş”, 2009, Manisa.
6. Kaşık G., “Mantar Bilimi”, 2010, Konya.
7. Tümer S., “Genel Mikoloji”, 2006, Nobel Yayın.
8. Zhao YY, Shen X, Chao X, Ho CC, Cheng XL, Zhang Y, vd. “Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells”. *Biochim Biophys Acta*, 2011; 1810: 384-90.
9. Kim YS, Jeon JH, Im J, Kang SS, Choi JN, Ju HR, vd. “Induction of intercellular adhesion molecule-1 by water-soluble components of *Hericium erinaceum* in human monocytes”. *J Ethnopharmacol*, 2011;133: 874-80.
10. www.tuik.gov.tr (2011).

11. Barros L, Baptista P, Correia DM, Casal S, Oliveira B, Ferreira ICFR. "Fatty acid and sugar compositions, and nutritional value of five wild edible mushrooms from Northeast Portugal". *Food Chem*, 2007; 105: 140-5.
12. Garcha HS, Khanna PK, Garcha GLS., "Nutritional importance of mushrooms. In: Chang T, Buswell JA, Chiu SW, eds. "Mushroom Biology and Mushroom Products". 1993, The Chinese University Press, Hong Kong,: 227-36.
13. Barros L, Venturini BA, Baptista P, Estevinho LM, Ferreira ICFR. "Chemical composition and biological properties of Portuguese wild mushrooms: A comprehensive study". *J Agric Food Chem*, 2008; 56: 3856-62.
14. Mau JL, Lin HC, Chen CC. "Non-volatile components of several medicinal mushrooms" *Food Res Int.*, 2001; 34: 521-6.
15. Kim MY, Chung M, Lee SJ, Ahn JK, Kim EH, Kim MJ, vd. "Comparison of free aminoacid, carbohydrates concentrations in Korean edible and medicinal mushrooms" *Food Chem.*, 2009; 113: 386-93.
16. Teichmann P.C., Dutta A., Staffas M., "Jagerstad Sterol and vitamin D2 concentrations in cultivated and wild grown mushrooms: effect of UV radiation" *Food Sci. Technol.*, 2007; 40: 815-822.
17. Mattila A.M., Lampi R., Ronkainen J., Toivo V., "Piironen Sterol and vitamin D2 contents in some wild and cultivated mushrooms" *Food Chem.*, 2002; 76: 293-298.
18. Phillips K.M., Ruggio D.M., Horst R.L., Minor B., Simon R.R., Feeney M.J., " Vitamin D and sterol composition of 10 types of mushrooms from retail suppliers in the United States" *J. Agric. Food Chem.*, 2011; 59: 7841-7853.
19. Koyyalamudi S.R., Jeong S., Cho K.Y., Pang G., "Vitamin B12 is the active corrinoid produced in cultivated white button mushrooms (*Agaricus bisporus*)" *J. Agric. Food Chem.*, 2009; 57: 6327-6333.
20. Jiskani MM., "Energy potential of mushrooms. The DAWN" *Econ Bus Rev*, 2001; 15-21.
21. Pekşen A., Kibar B., Yakupoğlu G., "Yenilebilir bazı *Lactarius* türlerinin morfolojik özelliklerinin, protein ve mineral içeriklerinin belirlenmesi" *Omü Zir. Fak. Derg.*, 2007; 22(3): 301-5.
22. Shashirekha S.M.N., Bano Z., "Biodegradative and biosynthetic capacities of mushrooms: present and future strategies" *Crit. Rev. Biotechnol.* 1998; 18 (2-3): 91-236.
23. Bengü A.Ş., Çınar Yılmaz H., Türkekul İ., Işık H., "The Levels of Minerals and Vitamins in Some Wild and Cultured Mushroom Species from Turkey" *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2019; 7(4): 207-211.
24. Işık H., Bengü A.Ş., Çınar Yılmaz H., Yılmaz N., Türkekul İ., "A study on mineral contents and fatty acid profiling of two *Rhizopogon* species" *Acta Biologica Turcica.* 2020; 33(4): 237-243.
25. Zengin G., Sarikurkcu C., Aktumsek A., Uysal S., Ceylan R., Anwar F., Solak M.H. A "Comparative fatty acid compositional analysis of different wild species of mushrooms from Turkey" *Emirates Journal of Food and Agriculture.* 2015; 27(7): 532-536.

26. Akata I., Ergönül P.G., Ergönül B., Kalyoncu F., “Determination of Fatty Acid Contents of Five Wild Edible Mushroom Species Collected from Anatolia” *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2013; 7(4): 3143-3147.
27. Tel-Çayan G., Muhammad A., Duru M.E., Öztürk M., Adhikari A., Türkoğlu A., “A new fatty acid ester from an edible mushroom *Rhizopogon luteolus*” *Natural Product Research*. 2016; 30(20): 2258-2264.
28. Kıvrak Ş., Kıvrak İ., “Investigation of Chemical Composition and Nutritional Value of Truffle Mushroom (*Tuber nitidum* Vittad.)” *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2018; 22(özel sayı): 339-344.
29. Yamaç M., Yıldız D., Sarıkürkçü C., “Heavy metals in some edible mushrooms from the Central Anatolia Turkey” *Food Chemistry*. 2007; 103: 263–267.
30. Kaya A., Kılıçel F., Uzun Y., Karapınar S., “Mineral Contents of Two *Rhizopogon* species Growing in Gaziantep”. *Ecology 2018 International Symposium, Kastamonu, Turkey*. Abstract Book p. 240.
31. Işık H., Türkekül İ., Çınar Yılmaz, H., Bengü, A.Ş., “Determination of fatty acid profile and mineral contents of *Tricholomopsis rutilans* collected from Yozgat” *Anatolian Journal of Botany*, 2019; 3(2): 64-68.
32. Kaya A., Kılıçel F., Karapınar H.S., Uzun Y., “Mineral contents of some wild edible mushrooms” *The Journal of Fungus*. 2018; 8(2): 178-183.
33. Bengü A.Ş., “Some elements and fatty acid profiles of three different wild edible mushrooms from Tokat Province in Turkey” *Progress in Nutrition*. 2019; 21(1): 189-193.
34. Bengü A.Ş., Çınar Yılmaz H., Türkekül İ., Işık H., “Doğadan toplanan ve kültürü yapılan *Pleurotus ostreatus* ve *Agaricus bisporus* mantarlarının toplam protein, vitamin ve yağ asidi içeriklerinin belirlenmesi” *Turkish Journal of Agricultural and Natural Sciences*. 2019; 6(2): 222-229.
35. Türkekül İ., Bengü A.Ş., Çınar Yılmaz H., Işık H., “Dogal Ortamdan Toplanan *Lepista irina* (Fr.) H.E. Bigelow'nun Yağ Asidi İçerisinin Belirlenmesi” *Mantar Dergisi*, 2019; 114-118.
36. Kula İ., Solak M.H., Uğurlu M., Işıloğlu M., Arslan Y., “Determination of Mercury, Cadmium, Lead, Zinc, Selenium and Iron By Icp-Oes in Mushroom Samples From Around Thermal Power Plant in Mugla, Turkey” *Bull Environ Contam Toxicol*. 2011; 87: 276-281.
37. Sarıkürkçü C., Çopur M., Yıldız D., Akata I., “Metal Concentration of Wild Edible Mushrooms in Soğuksu National Park in Turkey” *Food Chemistry*. 2011; 128: 731-734.
38. Pekak C., Kaşık G., Demirel G., “Chemical composition of two *Lactarius* species of Wild Growing in Kestel (Kadınhanı-Konya) District” *Mantar Dergisi*, 2011; 2 (1-2): 57-61.
39. Çınar Yılmaz H., Bengü A.Ş., “The investigation of fatty acids and mineral profiles of some edible *Lactarius* species (*L. deliciosus*, *L. deterrimus*, *L. salmonicolor*, *L. sanguifluus*, *L. semisanguifluus*) in the Usak/Turkey province of Aegean Region” *Biological Diversity and Conservation*. 2018; 11: 95-104.

40. Isık H., Bengü A.Ş., Çınar Yılmaz H., Türkekul I., “Tokattan Toplanan İki Yeneni Doğal Mantar (*Pleurotus eryngii* ve *Lepiste nuda*) Örneklerindeki Ağır Metal Seviyeleri Üzerine Bir Çalışma” *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 2021; 8(1): 165-170.
41. Çınar Yılmaz H., Işık H., Bengü A.Ş., Türkekul I., “Fatty Acid Contents Of Two Edible Mushroom Species (*Cyclocybe aegerita* and *Hygrophorus eburneus*) Collected From Tokat Region” *Middle East Journal of Science*, 2020; 6(1): 37-43.
42. Ergönül P.G., Ergönül B., Kalyoncu F., Akata I., “Fatty acid compositions of five wild edible mushroom species collected from Turkey”, *International Journal of Pharmacology*. 2012; 8(5): 463-466.
43. Altıntığ E., Hişir M.E., Altundağ, H., “Determination of Cr, Cu, Fe, Ni, Pb and Zn by ICP-OES in mushroom samples from Sakarya, Turkey”. *Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2017; 21(3): 496-504.
44. Wasser S.P., “Current findings, future trends, and unsolved problems in studies of medicinal mushrooms” *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2011; 89: 1323–1332.
45. Jeong S.C., Koyyalamudi S.R., Jeong Y.T., Song C.H., Pang G., “Macrophage immunomodulating and antitumor activities of polysaccharides isolated from *Agaricus bisporus* white button mushrooms” *J. Med. Food*. 2012; 15: 58–65.
46. Kim Y.W., Kim K.H., Choi H.J., Lee D.S., “Anti-diabetic activity of beta-glucans and their enzymatically hydrolyzed oligosaccharides from *Agaricus blazei*” *Biotechnol. Lett.* 2005; 27 (7): 483–487.
47. Chiu C.H., Chyau C.C., Chen C.C., Lin C.H., Cheng C.H., Mong M.C., “Polysaccharide extract of *Cordyceps sobolifera* attenuates renal injury in endotoxemic rats” *Food Chem. Toxicol.* 2014; 69: 281–288.
48. Valverde M.E., Hernandez-Perez T., Paredes-Lopez O., “Edible mushroom: improving human health and promoting quality life”, *J. Microbiol.* 2015; 1: 14.
49. Xu T., Beelman R.B., “The bioactive compounds in medicinal mushrooms have potential protective effects against neurodegenerative diseases” *Adv. Food Technol. Nutr. Sci.* 2015; 1 (2): 62–66.
50. Duru M.E., Çayan G., “Tel.: biologically active terpenoids from mushroom origin: a review” *Rec. Nat. Prod.* 2015; 9: 456–483.
51. Cheung K., Lee M.Y., “Fractionation and characterization of mushroom dietary fiber (Nonstarch Polysaccharides) as potential nutraceuticals from sclerotia of *Pleurotus tuber-regium* (Fries) Singer” *J. Agric. Food Chem.* 2000; 48(8): 3148–3151.
52. Calvo M.S., Mehrotra A., Beelman R.B., Nadkarni G., Wang L., Cai W., Goh B.C., Kalaras M.D., Uribarri J., “A retrospective study in adults with metabolic syndrome: diabetic risk factor response to daily consumption of *Agaricus bisporus* (White button mushrooms)” *Plant Foods Hum. Nutr.* 2016; 71 (3): 245–251.
53. Bisen P.S., Baghel R.K., Sanodiya B.S., Thakur G.S., Prasad G.B., “*Lentinus edodes*: a macrofungus with pharmacological activities” *Curr. Med. Chem.* 2010; 17; 2419–2430.

54. Feeney M.J., Dwyer J., Hasler-Lewis C.M., Milner J.A., vd., "Mushrooms and health summit proceedings" *J. Nutr.* 2014; 144: 1128–1136.
55. Rumm-Kreuter D., Demmel I., "Comparison of Vitamin Losses in Vegetables Due to Various Cooking Methods" *J. Nut. Sci. Vitaminol.*, 1990; 36: 7-15.
56. Miglio C. at all, "Effects of Different Coaking Methods on Nutritional and Physicochemical Characteristics of Selected Vegetables" *J. Agric Food Chem.*, 2008; 56: 139-147.
57. Kalt W., "Effect of Production and Processing factors on Major fruit and vegetable Antioxidants" *Journal of Food Science*, 2005; 70: 1-19.
58. Scroeder H.A., "Losses of Vitamins and trace Minerals Resulting from Processing and Preservation of Foods" *American Journal of Clinical Nutrition*, 1971; 24-5: 562-573.
59. Nursal B., Yücecan S., "Vitamin C Loses in some frozen vegetables due to various cooking methods" *Nahrung*, 2000; 44-6: 451-453.
60. Li H.H., Zhang I.P., Claver K., Peng Zhu W., Zhou H.M., "Effect of different cooking methods on the flavour constituents of mushroom (*Agaricus bisporus* (Lange) Sing) soup" *Int. J. Food Sci. Technol.* 2011; 46: 1100–1108.
61. Chiang P.D., Yen C.T., Mau J.L., "Non-volatile taste components of canned mushrooms" *Food Chem.* 2006; 97: 431–437.
62. Jaworska G., Berna E., Mickowska B., "Effect of production process on the amino acid content of frozen and canned *Pleurotus ostreatus* mushrooms" *Food Chem.* 2011; 125: 936–943.
63. Öztürk M., Tel G., Aydoğmuş Öztürk F., Duru M.E., "The Cooking Effect on Two Edible Mushrooms in Anatolia: Fatty acid composition, Total Bioactive compounds, Antioxidant and Anticholinesterase Activities" *Records of Natural Products.* 2014; 8-2: 189-194.
64. Demir, H., "Sağlığınız için mantar tüketin?" *Hasad Gıda*, 14-15.

BÖLÜM XV

İSHALLİ DENİZ KABUKLULARI ZEHİRLENMESİ

Diarrhoeic Shellfish Poisoning

Belgin SIRIKEN¹ & Ceren BAŞKAN² & Ayhan GÜLER^{3*}

¹*Su Ürünleri Hastalıkları Anabilim Dalı, Veteriner Fakültesi,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye, e-mail: bsiriken@yahoo.com.*

Orcid: 0000-0002-5793-1792

²*Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu,
Amasya Üniversitesi, Amasya, Türkiye, e-mail: cerennyavuz@hotmail.com.*

Orcid:0000-0001-7849-4459

³*Eğitim Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Bölümü, Hakkari Üniversitesi,
Hakkari, Türkiye, e-mail:ayhanguler93@gmail.com*

Orcid: 0000-0002-7023-2267

**Sorumlu Yazar: Ayhan GÜLER*

1. Giriş

DSP toksinleri genellikle *Dinophysis* spp. cinsine ait dinoflagellatlar tarafından üretilir, ancak dinoflagellat cinsi *Prorocentrum* 'un da DSP toksinlerinin üreticisi olduğu bulunmuştur. DSP toksin üretimi, dinoflagellat türleri arasında ve bir türdeki bölgesel ve mevsimsel morfotipler arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Kabuklu deniz hayvanlarını kontamine etmek için gereken su litresi başına dinoflagellat hücrelerinin sayısı da değişkendir. En çok etkilenen bölgeler Avrupa ve Japonya'dır.

DSP toksinleri kimyasal yapılarına bağlı olarak 3 gruba ayrılır.

1) Birinci grup DSP toksinleri: Asidik karakterde toksinler olup, Okadaik asit (OA) ve dinofizistoksin (DTXs) adı verilen OA türevleri bu grupta yer alır.

2) İkinci grup DSP toksinler: Nötral karakterde toksinler olup, Pektenotoksin grubunun (PTXs) poliether-laktonlarından oluşur (2002 yılından itibaren bu gruptan ayrılmıştır).

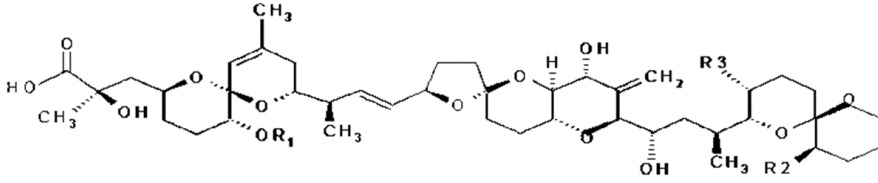
3) Üçüncü Grup: Sülfatlanmış polieter ve yessotoksinler gibi türevleri bu grubu oluşturur (2002 yılından itibaren bu gruptan ayrılmıştır).

DSP toksinlerinin hepsi ısıya karşı dayanıklı poliyeter ve lipofilik birleşikler olup, çeşitli kabuklu deniz ürünlerinden ve dinoflagellatlardan izole edilmiştir. Diyare en sık görülen intoksikasyon belirtisi olmakla beraber, PTXs ve YTXs gibi bazı DSP komplekslerinde ise diyare görülmebilir.

OA ilk olarak 1981 yılında deniz siyah süngeri olan *Halichondria (H.) okadaï* 'den izole edilmiştir. Küresel olarak dağıtılan bir deniz toksindir ve ana temsilci DSP toksindir. Dinofizis toksinler (dinophysistoxins-DTXs), yessotoksinler (yessotoxins-YTXs) ve pektinotoksinler (pectenotoxins -PTXs) de DSP toksinler olarak kabul edilir; ancak, 2002'den beri YTXs ve PTXs DSP toksin olarak düşünülmemektedir, çünkü onlar ishal belirtisi olmaksızın akciğer nekrozuna ve kardiyak kas hasarına neden olurlar. OA ve DTXs pek çok toksin türevlerini kapsar; ancak, DTX-1, DTX-2 ve DTX-3 gibi OA ve DTX analogları intoksikasyonu başlatan ana toksinlerdir. DTX-3 deniz ürünlerinin sindirim bezlerinde DTX-1'in asetilasyonu sonucu oluşan yağ asit ester türevleri grubudur. Üstelik, DTX-3 metabolik olarak kontamine olmuş çift kabukluların tüketilmesi sonrası insan midesinde DTX-1'e metabolik olarak geri dönüşür. Bu nedenle DTX-3 mikroalglerde bulunmaz. Bu toksinler lipofiliktir ve deniz kabuklularında akümüle olur ve serin/treonin protein fosfataz 2A (PP2A), 1B ve 2B'nin potansiyel inhibitörüdür. Serin/treonin protein fosfataz 2A (PP2A), 1B ve 2B substratlarının fosfor-treonin rezidüleri ve fosfor-serin defosforilasyonu yoluyla hücre için hayati rol oynayan hücre metabolizması, DNA replikasyonu, transkripsiyonu, RNA eklenmesi, hücre döngü ilerlemesi, farklılaşması ve onkogenezi düzenler; bu toksinler insan sindirim sisteminde potansiyel tümöre yol açarlar. Üstelik OD apoptosisi, sitotoksiteyi, DNA eklenti şekillenmesini, kromozom kaybını, DNA kırılması ve hücre döngüsünün engellenmesinin yanı sıra nöropeptid değişmesine de neden olur.

Tablo 1. Okadaik Asit (OA)'ın ve Dinofizistoksinlerin (DTXs) ve türevlerinin kimyasal yapısı

Toxin derivatives	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Remarks
OA	CH ₃	H	H	H	H	C-19 = S, C-34 = R
19- <i>epi</i> -OA	CH ₃	H	H	H	H	C-19 = R, C-34 = S
DTX-1	CH ₃	CH ₃	H	H	H	C-19 = S, C-34 = R
DTX-2	H	H	CH ₃	H	H	C-19 = S, C-34 = R
DTX-3	CH ₃ or H	CH ₃	CH ₃ or H	Acyl	H	C-19 = S, C-34 = R
DTX-4	CH ₃	H	H	H	b.	C-19 = S, C-34 = R
DTX-5a	CH ₃	H	H	H	c.	C-19 = S, C-34 = R
DTX-5b	CH ₃	H	H	H	d.	C-19 = S, C-34 = R
DTX-5c	CH ₃	H	H	H	e.	C-19 = S, C-34 = R
DTX-6	CH ₃	H	H	H	a.	C-19 = S, C-34 = R
OA-diol esters	CH ₃	H	H	H	f. - q.	C-19 = S, C-34 = R



Şekil 10 Okadaik Asit'in kimyasal yapısı

DSP bütün dünyada görülmekte olup, 1960 yıllarından beri Avrupa, Asya, Kuzey Amerika, Güney Afrika, Avustralya ve Yeni Zelanda'dan DSP ile ilgili raporlar bildirilmiştir. Mainland Çin'de 200'den daha fazla insanda kontamine olmuş *Mytilus galloprovincialis* cinsi midyelerin sindirimini takiben DSP belirtileri görülmüştür. Bu midyelerde okadaik asit (OA) konsantrasyonu Avrupa Birliği yönetmeliğinde verilen limitten (160 µg OA equivalent/kg) 40 kat daha yüksek konsantrasyonda olduğu saptanmıştır.

2. ANALİZ METODLARI

2.1. In Vivo Yöntemler

Genelde; DSP toksisitesi için canlı memeli hayvan deneyleri dünya genelinde uygulanmasına rağmen, performansları arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, canlı fare hayvan deneyi farklı ülkeler arasında, spesifite ve saptanabilirlikte farklılıklarla sonuçlanmaktadır. En büyük problem ise canlı fare yönteminde sadece bütün DSP komponentlerinin yanı sıra muhtemelen diğer toksinleri de saptamasıdır. Öte yandan, canlı rat hayvan deneyi ile ise yalnızca OA ve DTXs saptanır. Çünkü bu deneyde değerlendirme kriteri; sadece OA ve DTXlerin neden olduğu belirtiler olan yumuşak dışkı, ishal ve yem yemeyi ret etmedir. Ayrıca, canlı memeli yönteminin yerini alması konusunda artan bir baskı vardır. Bu yöntemin olumsuz yönü ise yalnızca kantitatif amaçlar için çok uygun bir yöntem olmasının yanı sıra, aynı zamanda etik sebeplerden dolayıdır. Avrupa Birliğinde, destekleyici ve ikna edici dokümantasyonu ile Almanya, İngiltere ve Hollanda'nın hükümet temsilcileri tarafından bir tavsiye konusu gündeme gelmiştir ve bu gündemde Avrupa Alternatif Validasyon Metod Merkezi (ECVAM) için Avrupa Merkezinin Bilimsel Tavsiye Komitesi (ESAC) temsilcilerine mevcut olan canlı hayvan deneylerini yerini alabilen metotların gelişmesini destekleme yönündedir.

2.2. In Vitro Yöntemler

1-Sitotoksite Yöntemi Aune ve ark. (1991) tarafından geliştirilen ve DSP toksinlerine maruz kaldığı zaman taze rat hepatositlerde morfolojik değişmeler temeline dayanır. Bu metot kullanıldığı zaman, diyarejenik DSP toksinleri olan OA ve DTX1 ile diyarejenik olmayan PTX1 ve YTX arasındaki ayrım olasıdır. OA ve DTX1 yüzey hava dolu düzensiz-şekilli hücrelere neden olur. PTX1 doz-bağlı

vakuolizasyona neden olur ve YTX hücre şekillerinde bir değişikliğe neden olmaz fakat yüzeyde hava kabarcıklarına neden olur. Bu metot diyarejenik ve diyarejenik olmayan DSP toksinleri arasında ayırım yapabilen değerli bir araştırma aracıdır. Ancak, bu metodunda bazı dezavantajları da vardır. Bunlar zaman alıcıdır ve farklı algal toksin karışımlarının mevcudiyetinde karışık sonuçlar elde edilebilir.

2.3. *Biyokimyasal Yöntemler*

1.Immunoassays: DSP toksinlerinin saptanması için RIA (Radioimmunoassay) veya ELISA testleri gibi pek çok immünodiagnostik metotlar bulunmaktadır. Bütün bu testlerde tek bir diyarejenik etken OA'ya karşı hazırlanmış antikorlar kullanılır.

2-Asit Fosfotaz Yöntemi: DSP'nin saptanmasında kullanılan bir diğer yöntem ise *Tetrahymena pyriformis* protozoonlarında asit fosfotaz aktivitesi temeline dayanır. Toksinler deniz kabuklularından aseton/eter kullanılarak ekstrakte edilir ve silisik asit kromatografi tarafından temizlenir. *Tetrahymena* 24 saat süresince ekstraktın varlığı için kültüre edilir ve %50 asit fosfataz aktivite inhibitör konsantrasyonu ve büyüme inhibitör konsantrasyonu saptanır ve MU (Mouse unit) eşdeğer birimi ile ifade edilir.

2.4. *Kimyasal Yöntemler*

1-İnce tabaka Kromatografi Yöntemi (Thin Layer Chromatografi -TLC): DSP toksinler TLC yöntemiyle tespit edilebilir. Ekstraktların temizleme sonrası, fraksiyonlar direk olarak silika jel plate uygulanabilir ve tolüen-aseton-metanol karışımı ile birbirinden ayrılabilir. Asidik DSP toksinleri R_f 0,4'te zayıf UV-quenching spot (birim alana düşen spot-leke ya da ışımaya) kendiliğinden görülür. Hem diol esterler ve hem de serbest asit toksinleri konsantre edilmiş sülfürik asit-etanolde vanilin solüsyonu ile sprey boyama ve oda ısısında birkaç dakika bekletildikten sonra karakteristik pembemsi-kırmızı boya verir. Temiz materyal TLC plate verildiği zaman, 1 mg toksin saptanabilir; ana fraksiyonları ile saptama öncesi 2-3 mg ihtiyaç duyulur. Bunlar oldukça yüksek saptama sınırları DSP toksinlerini saptayan TLS kullanımı için sınırlayıcı bir faktördür.

2-Gaz Kromatografi (Gas Chromatography-GC): GC metodu OA toksinlerinin ayırımı ve saptanması için geliştirilmiştir. Dinoflagellat kültürlerinin dietil eter ekstraktlarından toksinler önce izole edilir ve silisik asit, jel permeasyon kromatografi ve reverse -faz parsiyon kromatografi kullanılarak saflaştırılır. İntakt toksinlerin trimetilsilil türevleri ve metil esterlerinin GS analizi hidrojen alev iyonizasyon saptamasıyla yapılır. Pratikte nadiren kullanılır.

3-Likit Kromatografisi (Liquid Chromatography-LC): Bu metot OA ve DTX1'in saptanması için en yaygın olarak kullanılan analitik tekniklerden biridir. Orijinal metot sırasıyla metanol, eter ve kloroform ile deniz kabuklularının ekstraksiyonlarını kapsar.

4-Miseler Elektrokinetik Kromatografi (Micellar electrokinetic chromatography (MEKC): UV'li MEKC türev olmayan DSP toksinlerinin saptanmasında uygulanmış ve OA miktarı midyelerde 10 ng/g bütün dokuda olarak saptanılmıştır. OA ve DTX2'nin varlığı *Prorocentrum lima* cinsi dinoflagellatların ham ekstraktlarında saptandı (Bouaïcha et al., 1997a).

5-MASS Spektrometresi (MASS Spectrometry)

3. Kaynak Organizmalar Ve Habitat

Son yirmi yılda farklı deniz kabuklu zehirlenmeleri arasında, farklı çevresel koşullar altında *Alexandrium* spp. de paralitik deniz kabuklu toksinlerinin veya komponentlerinin değişik düzeylerinin etkileri ile ilgili çok sayıda çalışmalar bulunmaktadır; ancak, DSP toksinleri üzerine mekanizma çalışmaları yürütülmemiştir. Üstelik, yapılan çalışmaların pek çoğu bentik *Prorocentrum* spp. ile ilgilidir. *Dinophysis* spp. için 3-basamaklı beslenme protokolünün 2006 yılında gelişmesini takiben, araştırmacılar bu türlerde DSP toksin üretiminin mekanizmasını araştırmaya başladılar. Ancak, *Dinophysis* ve *Prorocentrum*' da DSP toksin üretiminin mekanizması daha fazla aydınlatılması gerekir.

Mikroalgal büyüme mikrobesein elementlerine, vitaminlere, şelatörlere, nitrojen ve fosfor gibi makro besin elementlerine ihtiyaç duyarlar. Deniz sularında, nitrojen ve fosfor konsantrasyonları algler için ihtiyaç duyulan miktarı karşılayamamaktadır. Çünkü bu maddelerin konsantrasyonu dinamik durumlar altında zaman içinde değişkenlik gösterir. Bu değişimler özellikle algal büyüme ve üretilen toksin düzeyleri gibi belli fizyolojik değişimleri başlatır. Büyüme oranı, maksimum hücre yoğunlukları ve algal hücrelerinin toksin düzeyleri çoklu besin etkileşimi ve kültür besi yerinin kompleks kompozisyonu tarafından etkilenebilir. Örneğin, *Prorocentrum* spp. nin maksimum hücre yoğunluklarındaki farklılıklar yaklaşık 5000–50,000 hücre/mL düşünülebilir.

Nitrojen: Nitrojen mikroalgal metabolizmasında önemli rol oynar, çünkü protein ve klorofil gibi farklı temel hücresele bileşiklerin sentezini kapsar. Maksimum hücre yoğunluğu ve büyüme oranına ilaveten, nitrojen konsantrasyonu hücresele toksin içeriğini de etkiler.

Fosfor: Fosfor şeker ve yağ asidinin katabolizmasını ve hücresele koordinasyonunu kapsayan makro besin elementidir; Fosfor, ayrıca membran lipidleri ve adenosine triphosphates (ATPs) ve DNA'nın en büyük bileşenidir. Besiyerindeki fosfor konsantrasyonu mikroalglerin büyüme ve toksin üretimini etkileyebilir, çünkü hücre içinde protein fosforilasyonu değiştirir. Mikroalgler farklı kaynaklardan hem inorganik fosfatları (metafosfatlar, pirofosfatlar, trifosfatlar ve ortafosfatlar) ve hem de organik fosfatları (şeker, fosfolipid ve nükleik fosfatlar) kullanılabilir.

3.1. DSP Toksine Neden Olan Organizmalar

DSP toksinleri *Dinophysis* spp. ve *Prorocentrum* spp. olmak üzere iki cins dinoflagellatlar tarafından üretilir. Uygun olan çevresel koşullarda bu algler çok fazla sayıda büyüyüp ürerler ve algal patlamalara (algal bloom) neden olurlar.

DSP toksinlerinin üretimi 7 *Dinophysis* türleri (Japonyada *D. fortii*, Avrupada *D. acuminata*, İskandinavya'da *D. acuta*, *D. norvegica*, *D. mitra*, *D. rotundata* ve *D. Tripos*), (*D. caudata*, *D. hastata* ve *D. sacculus* ise şüpheli *Dinophysis* türleri) ile bentik dinoflagellatlardan olan *Prorocentrum* cinsi dinoflagellatlar (*Prorocentrum lima*, *Prorocentrum concavum* (veya *P. maculosum*) ve *Prorocentrum redfieldi*) tarafından üretildiği bildirilmiştir.

Heterotropik dinoflagelatlardan *Protoperidinium oceanicum* ve *P. pellucidum*'da DSP toksinlerinin saptanması onların *Dinophysis* dinoflagellatları ile beslenebildiğini göstermektedir. Toksin üretimi bu türde türler ve bölgeler ve bu türlerin mevsimsel morfolojileri arasında önemli ölçüde değişir. Örneğin, Kuzey Japonya'da *D. fortii* Mart ve Haziran ayları sırasında bu toksini yüksek konsantrasyonu ve dolayısıyla da deniz kabuklularında da önemli ölçüde toksinlerin birikimine neden olmuştur. Ancak, Güney Japonya'daki aynı türler Mayıs ve Temmuz aylarında oldukça düşük toksisite ve deniz kabuklularında da toksinler içermediği saptanmıştır.

Avrupa adası (Mozambik Kanalı, Fransa)'nın resif ekosisteminden izole edilen bentik dinoflagellatlar *Prorocentrum arenarium* ve Belize mercan kayalığı ekosisteminden izole edilen *Prorocentrum belizeanum*'un da OA ürettiği bulundu. Yapılan bir araştırmada *Gonyaulax polyhedra*'nın Adriyatik midyelerde YTX kontaminasyonundan sorumlu tutulmuştur. Başka bir çalışmada deniz dinoflagellatlarından *Protoceratium reticulatum*'un kültüre edilmiş hücrelerinden YTX'i izole edilmiştir.

3.2. Predispoze Koşullar:

Dinophysis'in görünüşü, hatta her litrede 200 hücre gibi düşük yoğunlukları, deniz kabuklularının toksikasyonuna sebep olabilir ve bu insanları etkilemesi için kafidir (Botana ve ark., 1996). Bunun aksine, Alman Wadden Denizinde yalnızca büyük patlamalarda (bloom) her bir litrede 20 000'den daha fazla sayıdaki hücreler DSP ile ilişkili bulunmuştur. Portekiz sularında yapılan bir *Dinophysis* çalışmasında kabuklu deniz hayvanlarının toksik hale gelmesi için gereken zamanın yalnızca toksik alglerin varlığına değil, aynı zamanda eşlik eden toksik olmayan türlerin göreceli bolluğuna da bağlı olduğunu ortaya çıkardı. Tüm DSP salgınlarına, *Dinophysis* spp. veya *Prorocentrum* spp.'lerin makroskopik patlamaları (aşırı üremeleri) eşlik etmez. Belirli *Dinophysis* türlerinin toksisitesi mekânsal ve zamansal olarak değişir ve kabuklu deniz hayvanlarını kontamine etmek için litre başına ihtiyaç duyulan hücre sayısı oldukça değişkendir. Norveç'te midyelerde yüksek toksisite ile sonuçlanan mavi midyelerde önemli hücre birikimi (sindirim bezi başına 20 000 ila 30 000 hücre) *Dinophysis* spp.'nin deniz suyu litre başına 1 000 ila 2 000 hücreleri çoktan görüldü.

Çözünmüş inorganik fosfat (ÇİF) ve nitrojen (ÇİN) seviyelerinin nispeten yüksek olduğu İsveç'teki izole bir fiyortta, midyelerde (*M. edulis*) düşük OA seviyeleri tespit edilmiştir. Bu bölgedeki derin sular, çözünmüş silikat (ÇSi) açısından zengindir. Yaz sonunda ÇİN/ÇSi ve ÇİF/ÇSi oranlarının düşük olduğu bölgeler midyelerde düşük OA seviyelerine denk geldi. Midyelerde yüksek OA seviyeleri, ÇSi'nin Temmuz ayında neredeyse tamamen tükendiği ve üretim sezonunun geri kalanında düşük kaldığı bölgelerde meydana geldi. Görünüşe göre silikatın yokluğu, DSP toksini üreten *Dinophysis* spp. dahil olmak üzere dinoflagellatları desteklemektedir.

Yapılan bir araştırmada araştırmacılar, *P. lima* tarafından DSP toksin sentezinin ışık periyodu ile sınırlı olduğunu ve hücre bölünme döngüsü olaylarına bağlı olduğunu bildirdi.

3.3. Ortam (Habitat)

DSP olgusu veya en azından DSP'nin varlığının gittikçe arttığı görünmektedir. Bu kısmen hastalık hakkında artan bilgi ve daha iyi sürveyans programlarından

kaynaklanabilir. Ancak, yeni bölgelerden toksin üreten algler ve zehirli yumuşakçaların sıklıkla rapor edildiğine dikkat edilmelidir.

DSP ilk olarak 1976'da deniz tarağı balıkçılığı için büyük sorunlara neden olduğu Japonya'dan belgelenmiştir. 1976 ve 1982 yılları arasında Japonya'da yaklaşık 1300 DSP vakası, 1981'de İspanya'da 5000'den fazla vaka ve 1983'te Fransa'da yaklaşık 3300 vaka rapor edilmiştir. 1984'te DSP, İsveç'te midye endüstrisinin neredeyse bir yıllığına kapanmasına neden oldu. DSP'nin bilinen küresel dağılımı Japonya, Avrupa, Şili, Tayland, Kanada (Nova Scotia) ve muhtemelen Tazmania (Avustralya) ve Yeni Zelanda'yı içermektedir.

Avrupa Atlantik kıyılarında, diğer dinoflagellat türlerini de kapsar: İspanya'da *D. acuminata* ve *D. acuta*, Fransa'da *D. acuminata*, *D. sacculus*, *P. lima*; Hollanda'da *D. acuminata*, *P. redfieldii* ve *P. micans* (Van Egmond ve diğerleri, 1993 ve Viviani, 1992); Portekiz'de *D. acuta*, *D. sacculus*, *D. acuminata*, *D. caudata* ve *P. lima* (Van Egmond ve diğerleri, 1993), İrlanda'da *D. acuta*, *D. acuminata*, *P. lima* ve *P. concavum*; *D. acuta*, *D. acuminata*, *D. norvegica*, *P. micans*, *P. minimum*, İskandinavya'da *P. lima*; ve Adriyatik denizinde *D. sacculus*, *D. acuminata*, *D. tripos*, *D. caudata* ve *D. fortii* (Van Apeldoorn ve diğerleri, 1998; Ciminiello ve diğerleri, 1997; Marasovic ve ark., 1998; Giacobbe ve ark., 2000). Draisci et al. (1996a), kuzey Adriyatik Denizi'nde toplanan *Dinophysis fortii*'de PTX2 saptadığını bildirmişlerdir. Bu, Avrupa'da böyle bir toksinin ilk raporuydu.

Okadaik asit grubunun toksinlerini üretme potansiyeline sahip olan *Phalacroma rotundatum*, Japon sularında, Kuzey Batı İspanya'da (Ria Pontevedra) ve Puglia'nın güney Adriyatik kıyısı boyunca (İtalya) gözlenmiştir (Caroppo ve ark., 1999).

D. acuminata ve *Prorocentrum minimum*, 1995 ve 1996 yazında Büyük Peter Körfezi'nde (Japonya Denizi, Rusya Federasyonu) çok sayıda meydana geldi (Orlova ve diğerleri, 1998).

Europa Adası'nın (Mozambik Kanalı, Fransa) resif ekosisteminden (Ten Hage ve diğerleri, 2000) izole edilen bentik dinoflagellat *Prorocentrum arenarium*'un ve ayrıca Belize mercan kayalığı ekosisteminden (ABD) *Prorocentrum belizeanum*'un OA ürettiği bulunmuştur (Morton ve ark., 1998).

4. DSP Toksininin Deniz Ürünlerinde Oluşum Ve Birikim

1) Akuatik organizmalarda DSP toksinlerinin alınması ve ortadan kaldırılması: *Dinophysis* spp. ve *Prorocentrum* spp. ile ilişkili (DSP) ishali kabuklu deniz ürünleri toksinleri kabuklu deniz ürünleri tarafından kolaylıkla biriktirilir. Bununla birlikte, bu toksinlerin alıkonma süresi hakkında çok az şey bilinmektedir. Birkaç çalışma, doğal veya kontrollü laboratuvar koşulları altında çift kabuklu yumuşakçalarda DSP toksin kinetiğini tanımlamıştır. DSP toksinlerinin dinamikleri, kontrollü bir laboratuvar mikrokozmosunda, epibentik dinoflagellat *Prorocentrum lima* hücreleri ile beslenen genç ve yetişkin deniz taraklarında incelenmiştir.

Dinoflagellat hücreleri ve deniz tarağı dokularındaki DSP toksinlerinin analizi, LC-MS ile birleştirilmiş LC vasıtasıyla gerçekleştirilmiştir. Juvenil ve yetişkinlerde klirens oranları, *P. lima* hücrelerine maruz kalma ile inhibe edilmediği ve deniz taraklarının hiçbirinde ölüm görülmedi bildirilmiştir. Deniz tarakları, yüksek *P. lima*

hücre yoğunluklarına bir saatten daha kısa bir süre maruz kaldıklarında, yasal olarak izin verilen maksimum 0,2 mg DSP toksin/g yaş ağırlık düzeyini aşabilir. Toksin doygunluk seviyelerine (2 mg DSP toksin/g yaş ağırlık) iki gün içinde ulaşıldı, ancak toksin tutulması çok düşüktü (% 5'in altında). Vücut toplam toksinin çoğu viseral doku ile ilişkili olmasına rağmen, yetişkin deniz tarağı gonadlarında ağırlığa özgü toksin seviyeleri de yüksekti. Arındırma (vücuttan atılmanın) ilk iki günü içinde gonadlardan hızlı toksin kaybı, toksinin esas olarak gonadlar yoluyla bağırsak halkası bölümündeki kararsız (bağlanmamış) bir bileşenden türetildiğini göstermiştir. Bununla birlikte, viseral dokunun detoksifikasyonu, temizlenmenin ilk iki günü içinde hızlı toksin salınımının iki fazlı bir modelini takip etti, ardından iki haftalık bir süre boyunca daha kademeli bir toksin kaybı geldi; toksin ve sağlam dinoflagellat hücreleri.

Yapılan bir araştırmada araştırmacılar, midyelerin dekontaminasyon aşaması sırasında DSP toksin salınımının iki aşamasını da gözlemlendi. Önce toksin içeriğinde hızlı bir azalma olduğu, ardından 0,5 MU/ hepatopankreas karantina seviyesinin üzerinde kalan toksisite ile yavaş bir azalma olduğu görülmüştür. Kontaminasyon ve dekontaminasyon kalıpları, kabuklu deniz ürünleri türlerine özgüdür ve dinoflagellat toksinin tipine bağlı olmadığı görünmektedir.

Besleme olarak planktonik diyatomlar olsun veya olmasın, filtrelenmiş ve sterilize edilmiş deniz suyunun sirküle edildiği küvetlerde yetiştirilen toksik deniz tarağı (*Patinopecten yessoensis*), yetiştirme sırasında (mikrobiyal tahlil yöntemi) DSP'de kademeli bir düşüş gösterdi. DSP, yem olarak yoğun *Chaetoceros septentrionelle* kültürleri sağlandığında iki hafta içinde başlangıç değerinin %30'una düştü. Yetiştirilen deniz tarakların dışkısında DSP'nin nispeten yüksek toksisite skorları tespit edildi. *Skeletonema costatum*, *Asterionella japonica*, *Rhabdonema* spp. ve *Thalassiosira* spp. yem olarak verildikleri zaman sadece toksisite değil, aynı zamanda glikojen, serbest amino asitler ve serbest yağ asitlerinin miktarları da azalmış ve kalitenin bozulmasına neden olmuştur.

Kuzeybatı İspanya'daki Galiçya'dan midyelerin (*Mytilus galloprovincialis*) 70 gün boyunca farklı çevresel koşullar altında (tuzluluk, sıcaklık, floresan ve ışık iletimi) dekontaminasyonu sırasında, floresans ve ışık iletiminin arındırma (deputation) üzerinde en belirgin etkiye sahip olduğu ortaya çıktı. Çoğdurumda, depurasyon ve vücut ağırlığı arasında ters bir ilişki vardı. DSP depurasyonunun 1 veya 2 bölmeli kinetiği takiben evrimleşip gelişmediği net olarak anlaşılamadı.

Midye *Mytilus galloprovincialis*'in Trieste Körfezi'ndeki (İtalya) bir midye çiftliğinde DSP salgını sırasında beslenme davranışı üzerine yapılan bir çalışmada, midyelerin seçici olarak diatomlardan ziyade dinoflagellatlarla beslendiği görülmüştür. Farklı dinoflagellat cinsleri arasında daha fazla seçim gözlemlendi ve *Dinophysis* cinsi için bir tercih özellikle belirgindi. Midyeler, *Dinophysis* hücrelerinin kapısını açıyor ve onları diğer dinoflagellatlardan daha kolay sindiriyor gibi görünüyordu.

2) DSP toksin içeren deniz kabukluları: Japonya'da, DSP'ye neden olan kabuklu deniz hayvanlarının midye *Mytilus edulis* ve *M. coruscum*, deniz tarağı *Patinopecten yessoensis* ve *Chlamys nipponensis akazara* ve kısa boyunlu istiridye *Tapes japonica* ve *Gomphinaelaegis* olduğu bulundu. Avrupa Atlantik kıyıları boyunca, özellikle *M. edulis* ve ayrıca *Ostrea* spp. DSP toksinleri ile kontamine olmuştur.

Japonya ve İspanya ve Fransa'nın Atlantik kıyılarında, istila Nisan'dan Eylül'e kadar değişmektedir ve yerel olarak değişebilmesine rağmen, kabuklu deniz ürünlerinin en yüksek toksisitesi Mayıs'tan Ağustos'a kadar görülmektedir. Buna karşılık, İskandinavya'da Şubat'ta istiridyeler DSP'ye, Ekim'de midyeler DSP'ye neden oldu. 1989'da Adriyatik Denizi'ndeki ilk DSP olayından elde edilen veriler, bazı kıyı bölgelerindeki istila döneminin Mayıs'tan Kasım'a kadar değiştiğini göstermiştir.

Japonya'da bir bölgeden çeşitli kabuklu deniz hayvanlarında yapılan karşılaştırmalı analizde, en yüksek toksisitenin mavi midyelerde (*Mytilus edulis*) bulunduğunu, deniz taraklarında daha az toksisite ve istiridyelerde çok daha az toksisite olduğunu ortaya çıkardı. Farklı derinliklerde yetiştirilen midyeler arasında, iki ila üç faktöre göre farklılık gösteren konsantrasyonlarda da toksisite farklılıkları kaydedilmiştir. En yüksek toksisite üst seviyeden (3-6 m) midyelerde elde edilirken, toksisite 6-8 m ve 8-12 m'de bu seviyenin yarısına düşmüştür. Aynı midye yetiştirme bölgesinde komşu midyelerde 0,63 ve 4,2 mg/g hepatopankreas seviyeleri ve aynı ip boyunca farklı derinliklerde yetiştirilen midyelerde 0,63 ve 10 mg OA/g hepatopankreas seviyeleri bildirilmiştir.

Adriyatik Denizi'ndeki DSP bölümlerinden elde edilen veriler, çift kabuklu yumuşakçaların tüm türlerinin, bu türlerin mikroalglerin istila ettiği aynı habitatta yaşamasına rağmen, enterotoksini dokularında aynı ölçüde absorbe etmediğini ve yoğunlaştırmadığını göstermiştir. Özellikle *Mytilus galloprovincialis*, *Chamelea gallina*, *Tapes decussata* ve *Venus verrucosa* fare canlı hayvan deneyleri ile DSP toksinleri açısından izlendi ve DSP, Adriyatik Denizi'ndeki aynı habitattan alınmış olmalarına rağmen sadece midyelerde tespit edildi. DSP'nin bu eşit olmayan dağılımı, kontrol amaçlı izleme planlarının bir parçası olarak kabuklu deniz ürünleri için numune alma planlarının geliştirilmesi üzerinde bir etkiye sahip olacaktır. Kuzey Adriyatik denizinden *M. galloprovincialis*'te OA ve DTX1 ile YTX tespit edilmiştir. Pişirme, kontamine kabuklu deniz hayvanlarının toksisitesini değiştirmede, ancak sindirim bezleri önceden elimine edilirse zehirlenme önenebilirdi.

4. DSP toksinleri içeren diğer su organizmaları:

DSP toksinleri plankton filtre beslemesi ile midyelerde birikir. Bununla birlikte, plankton filtre beslemesi büyük ölçüde seçici olmayan bir süreçtir ve belirli balıklar tarafından da kullanılabilir ve bu nedenle balıklarda DSP toksinlerinin birikmesine neden olabilir. Birçok çift kabuklu yumuşakçanın sindirim bezinde toksinleri yoğunlaştırması nedeniyle, yırtıcı hayvanlar sadece bir öğünde önemli miktarda toksin biriktirebilir. OA, midye ve OA içeren balıkları avlamalarının bir sonucu olarak yırtıcı balıklarda ortaya çıkabilir.

Toksik midyelerle beslenen kafeslerdeki morina balıkları, özellikle karaciğerde (0,7 mg/g) en yüksek OA konsantrasyonlarını göstermiştir. Kas ve gonadlarda daha düşük konsantrasyonlar kaydedilmiştir. Besleme için kullanılan midyeler, OA'dan daha yüksek DTX1 konsantrasyonlarının varlığını gösterirken, DTX1 balık dokusunda neredeyse yoktu. Toksik olmayan yem verildikten sonra OA seviyeleri bir ila iki ay içinde, en azından testisten hızlı bir şekilde kayboldu. Ocak-Şubat 1992'de, civardaki midyelerin OA ve DTX1 içeriğinin düşük olduğu İskandinav sularında yakalanan

yabani balıkların (morina, deniz kedisi, köpekbalığı ve ringa balığı) analizi, OA varlığını göstermemiştir. Rafine edilmiş morina karaciğeri yağında OA bulunmamıştır.

Geleneksel olarak, izleme programlarına yalnızca filtreye beslenen yumuşakçalar dahil edilir. Bir araştırmacı, özellikle geleneksel olmayan türlerin hasat edildiği bölgelerde, rutin izleme programlarına üst düzey tüketicilerin (örneğin etçil karındanbacaklılar ve kabuklular) dahil edilmesinin önemini vurguladı. Şu anda karından bacaklılarda veya deniz kabuklularında DSP toksinlerine ilişkin herhangi bir kayıt bulunmamıştır. Yukarıdaki verilere dayanarak, DSP toksinlerinin daha üst düzey tüketicilerde de biriktiği göz ardı edilemez.

5. DSP TOKSİNLERİNİN MEKANİZMASI

OA asidinin insan arterlerinden uzun süreli düz kas kasılmasına neden olduğu keşfi, DSP toksinlerinin etki mekanizmasının aydınlatılması için ilk ipucu olmuştur. Düz kas kasılması, miyozinin bir alt birimi tarafından aktive edildiğinden, OA'nın etkisinin, miyozin hafif zincir fosfatının inhibisyonundan kaynaklandığı varsayılmıştır. Daha sonra, OA'nın serin/treonin fosfatlar PP1 ve PP2A'nın güçlü bir inhibitörü olduğu gösterildi; PP2A, PP1'den yaklaşık 200 kat daha güçlü bir şekilde inhibe edilir. Protein fosfatlar, bir hücre içindeki birçok önemli metabolik süreçle yakından bağlantılı kritik bir enzim grubudur. Proteinlerin fosforilasyonu ve fosforilasyonu, ökaryotik hücrelerdeki ana düzenleyici süreçlerden biridir. Metabolizma, zar taşıma ve salgılama, kasılma, hücre bölünmesi ve diğerleri gibi çeşitli süreçler bu çok yönlü süreçler tarafından düzenlenir. PP1 ve PP2A gibi OA'ya duyarlı olan fosfatların mitoz girişte rol oynadığı belirtilmektedir. İnsanlarda ishalin, bağırsak hücreleri tarafından sodyum salgılanmasını kontrol eden proteinlerin hiperfosforilasyonundan veya çözünen geçirgenliği düzenleyen hücre iskeleti veya bağlantı parçalarının fosforilasyonunun artmasının, pasif sıvı kaybıyla sonuçlanmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Protein fosfat aktivitesinin inhibisyonunu ölçen kapsamlı yapı-aktivite çalışmaları, metil ve diol esterler fosfat inhibisyonu göstermediğinden, DSP molekülündeki serbest bir karboksil grubunun aktivite için gerekli olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, amid ve indirgenmiş karboksil (okadaol) türevleri, doğal olarak oluşan DTX3 bileşikler kadar OA'nın yaklaşık yarısı kadar aktiftir.

Üreme/teratojenite çalışmaları: Gebe farelerde yapılan çalışmalar, 50 mg/kg vücut ağırlığının gebeliğin 11. gününde oral yoldan verilmesinden 24 saat sonra radyo-etiketli bileşiği ölçerek [3H]-OA'nın transplental geçişini göstermiştir. Fötal doku, maternal karaciğer veya böbrekten daha fazla OA içermiştir.

Okadaik Asidin Mutajenik Aktiviteleri: OA, bir metabolik aktivasyon sisteminin varlığında olduğu kadar yokluğunda da *Salmonella typhimurium* TA 98 veya TA 100'de mutasyonları indüklediği, ancak metabolik aktivasyon olmadan Çin hamsteri akciğer hücrelerinde güçlü bir şekilde mutajenik etki yaratmıştır

Okadaik asit ve dinofistoksin-1'in tümör teşvik edici aktivitesi: OA ve DTX1, fare derisi üzerinde yapılan iki aşamalı deneylerde tümör oluşumunu teşvik eder ve başlatır. OA ve DTX1, forbol esterler gibi protein kinaz C'yi aktive etmez, ancak protein fosfat 1 ve 2A'nın aktivitesini inhibe ederek fosforlu proteinlerin hızlı birikmesine neden olur. OA'nın hücresel sistemlerde protein fosforilasyonu

üzerindeki etkileri, PP1 ve PP2A'nın normal hücrelerde sahip olması gereken güçlü tümör baskılayıcı etkiyi vurgular. OA ve DTX1, aynı reseptörlere bağlanmamalarıyla kendilerini forbol ester promotörlerinden ayırır. OA ve DTX1, fare derisinin parçacıklı bir kısmına bağlanır. OA'nın bağlanma yerleri ayrıca mide, ince bağırsak ve kolonda ve ayrıca diğer dokularda bulunur. OA ve DTX1 ve ayrıca PTX2, fare derisinde ornitin dekarboksilazı (ODC) indükler. Ayrıca OA, sıçan midesinde ODC'yi indükledi ve N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidin ile başlatıldıktan sonra sıçan glandüler midesinde neoplastik değişikliklerin (adenomatöz hiperplazi ve adenokarsinomlar) gelişimini arttırdı.

OA'nın kanserojen (3-metil-kolantren) ile başlatılan BALB/3T3 hücrelerinin kanserojenik morfolojik dönüşümünü desteklediği gösterilmiştir. OA'nın, bir başlatıcının yokluğunda da BALB/3T3 hücrelerinin morfolojik dönüşümünü indüklediği gösterilmiştir.

DNA eklentilerinin okadaik asit tarafından uyarılması, Bebek Hamster Böbrek (BHK) hücrelerinde, İnsan (HESV) keratinositlerinde ve insan bronş epitel hücrelerinde gösterilmiştir. Ayrıca zebra balığı embriyolarında DNA eklentilerinin indüksiyonu da gösterildi. Düşük ve orta (sitotoksik olmayan) konsantrasyonlarda DNA eklenti oluşumunun dozla arttığı, yüksek konsantrasyonların ise toksik strese neden olduğu kaydedilmiştir.

Okadaik Asidin İmmunotoksitesi: OA'nın, interlökin-1 (IL-1) sentezi üzerindeki etkileri araştırılarak in vitro insanların periferik kan monositleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. OA, 0,1-1,0 mg/ml konsantrasyonlarda monositlerde IL-1 üretiminde belirgin bir baskılanmasına neden oldu. Daha yüksek konsantrasyonlarda OA hücreleri öldürdü. OA'nın IL-1 üzerindeki baskılayıcı etkisi, spesifik monoklonal anti-OA tarafından kolayca tersine çevrilir. OA'nın bu etkisinin etki şekli bilinmemektedir.

5-İnsanlar İçin Toksikite

2 mg OA/g'dan fazla hepatopankreas ve/veya 1,8 mg DTX1/g'den fazla hepatopankreas içeren kabuklu deniz ürünleri insan tüketimi için uygun değildir. DSP toksikasyonu ölümcül olmayıp, belirtiler kontamine kabuklu deniz hayvanlarının yenmesinden 30 dakika ile birkaç saat arasında değişen sürelerde görülür. En yaygın görülen belirtiler ise diyare, bulantı, kusma ve karın ağrısıdır. Hastalar üç gün içinde kendiliğinden iyileşir.

İnsanlarda belirtilerin şiddeti, alınan toksin miktarına bağlıdır. Hastanede yatış genellikle gerekli değildir. DSP toksinleri arasında OA, DTX1 ve DTX3 insanlarda ishale neden olan en önemli toksin gruplarıdır. DTX2'nin İrlanda'da uzun süreli bir DSP epizodu sırasında baskın ishali DSP toksini olduğu bildirildi. Japonya'dan (1976-1977) elde edilen epidemiyolojik veriler, insanlarda hafif bir zehirlenme formunu indüklemek için 12 MU kadar küçük bir miktarın yeterli olduğunu göstermiştir. MU, bir fareyi i.p. yolla öldüren toksin miktarı (daha sonra Japon çalışmasında DTX1 olarak tanımlandı) olarak tanımlandı. 24 saat içinde enjeksiyon ve 12 MU, DTX1 için bir LOAEL olarak kabul edilebilecek 43,2 µg'ye karşılık geldi.

Ancak yapılan bir çalışmada, yetişkinlerde toksik belirtilerin görülmesi için minimum DTX1 dozunun 32 µg olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da, 1 MU'nun yaklaşık 3,2 µg DTX1 ve 4 µg OA'ya karşılık geldiğini, yani insanlarda

toksik etkiler için minimum dozun DTX1 ve OA için sırasıyla 38,4 ve 48 µg olduğunu bildirilmiştir. OA ve DTX1 tarafından hayvanlarda ve deneysel sistemlerde gösterilen tümör geliştirici, mutajenik ve immünosupresif etkilerle ilişkili olası insan sağlığı sorunları henüz ölçülememektedir.

Norveç'te 1984 yılında görülen bir DSP olayında, genel DSP semptomlarına ek olarak, birkaç kişi şiddetli yorgunluk ve kramp semptomlarıyla hastaneye kaldırıldı. Bir elektrolit karışımının intravenöz enjeksiyonundan sonra hastalar birkaç gün içinde iyileştiler. Norveç'te meydana gelen bir olayda da, yeni bir midye çiftliğinin açılış töreninde yaklaşık 70 kişiye mavi midye ikram edildi. Konukların %54'ünde tipik DSP semptomları görüldü. Bu olayda tüketilmeden artan kalan midyeler DSP yönünden analiz edildi ve midye etinde DSP toksin düzeyi 55-56 µg OA eşdeğer/100 gr civarında olduğu tespit edildi.

6. Akuatik Organizmalar İçin Toksikite

OA, DSP üretmeyen çeşitli mikroalglerin büyümesini mikromolar konsantrasyonlarda engellediği bildirildi. DTX1'in mikroalgal büyüme üzerindeki etkilerinin OA'ninkilere eşdeğer olduğu bulundu ve her iki toksinin bir karışımının etkileri basitçe katkıda bulundu. DSP toksini üreten dinoflagellat *P. lima*'nın büyümesini ise etkilenmedi.

3 mM OA-diol ester ve OA konsantrasyonları, *Thalassiosira weissflogii* diatomunun büyümesini neredeyse tamamen engellemiştir (OA-diol ve OA için sırasıyla EC₅₀ 2,2 ve 1,0 mM). Bu sonuç, sadece OA ve DTX1 gibi serbest asit toksinlerinin fosfataz inhibitörlerine sahip olduğu fikrine ters düşmektedir. Büyüme üzerindeki herhangi bir etki gösterip göstermediğini tespit etmek için önemli ölçüde daha yüksek DTX4 konsantrasyonları gereklidir. OA-diol esterin kısmen OA'ya hidrolize olduğu gösterildi. Bu fenomen, aktif olmayan DSP toksin esterlerine maruz kalan hücrelerin onları metabolik olarak aktive edebileceğini düşündürür.

Aktif olmayan DTX4, nihai olarak aktif, serbest asit toksini OA'yı vermek üzere yüklenmemiş, lipofilik ara maddeler yoluyla hidrolize edilebilir (Windust ve diğerleri, 1997).

7. DSP İntoksikasyonun Önlenmesi

1.Arındırma (Depuration): DSP toksin kaybı oranı mevsime göre değişir. Düşük su sıcaklıkları toksin kaybını geciktirdiği düşünülse de; sıcaklığın toksinlerin alımını ve salınımını ne derece etkilediği bilinmemektedir. Detoksifikasyon hızı, büyük ölçüde toksinin depolandığı yere bağlıdır. Örneğin, gastrointestinal sistemdeki toksinler (örneğin *Mytilus*), dokulara bağlı toksinlerden çok daha kolay elimine edilir. Su ürünleri yetiştiriciliğinde yetiştirilen çift kabuklu yumuşakçalara ilişkin bilgiler, *Mytilus edulis*'te toksinin alıkonma süresinin bir hafta ile altı ay arasında değiştiğini göstermiştir. Bir su ürünleri havuzunda ve laboratuvarında yetiştirilen midyelerle yapılan çalışmalarda, yüksek derecede toksik (3 MU) DSP toksin seviyesinin su kültürü havuzunda laboratuvara göre daha hızlı kabul edilebilir seviyelere düştüğünü göstermiştir. Detoksifikasyon sırasında midyelerin kullanabileceği gıda kalitesinin toksinlerin elime edilme hızını etkileyebileceği öne sürülmüştür (Hallegraeff ve diğerleri, 1995).

DSP toksininin kabuklu deniz hayvanlarından tamamen eliminasyon (atılması) oranı (depurasyon oranı) büyük olasılıkla türe bağlıdır ve kabuklu deniz hayvanlarının beslenmesi veya pompalanması, sıcaklık, tuzluluk ve toksik olmayan alg ve partiküllerin seviyesi gibi birbiriyle ilişkili faktörlerden etkilenebilir. Japonya’da, DSP toksinleri bir hafta içinde 4,4’ten 2,5 MU/g’ye (canlı fare deneyi ile) ve ardından sonraki hafta 0,5 MU/g’ye düşmüştür. Hollanda’da, midyelerdeki toksisite, 14 ila 15 ° C su sıcaklıklarında dört hafta sonra canlı sıçan deneyi ile artık saptanamamıştır. İsveç sahilinde (su sıcaklıkları 1,4 ila 3 °C), aşırı üreme (bloom) döneminin azalmasından sonra, midyelerdeki OA seviyeleri, floresan dedektörlü- LC yöntemiyle ölçüldüğünde; bir hafta içinde 7,2’den 1,8 mg/g hepatopankreasa düştüğü görülmüştür. Akdeniz midyelerindeki PSP seviyelerini düşürmeye yönelik bir yöntem dışında, şu anda kontamine kabuklu deniz hayvanlarında fitotoksinleri etkili bir şekilde azaltmak için mevcut hiçbir yararlı yöntem bulunmamaktadır. Şimdiye kadar test edilen tüm yöntemler (genellikle kabuklu deniz hayvanlarının kendi kendini temizlemesi için toksik organizma içermeyen sulara aktarılması, toksin birikimini en aza indirmenin bir yolu olarak midyelerin su sütununda dikey yer değiştirmesi, suyun ozonla artırılması gibi PSP toksinlerini azaltmak için test edilmiştir, sıcaklık veya tuzluluk stresi, elektrik çarpması işlemleri, düşük pH veya klorlama, pişirme) güvensiz, çok yavaş ve ekonomik olarak uygun değildir. Ayrıca, uygulanan yöntemlerin kabuklu hayvanlarının görünüş ve tatlarında da olumsuz değişikliklere neden olmuştur. Sadece çok uzun süre kaynatarak pişirme yönteminden sonra (100 °C’de 163 dakika) toksin denatürasyonu meydana geldiği görülmüştür.

Önleyici Tedbirler

Kabuklu deniz ürünleri kaynaklı hastalıkların önlenmesi, deniz ortamının ve kabuklu deniz hayvanlarının etinin izlenmesini gerektirir. Su ürünleri yetiştiriciliği tesisleri veya kabuklu deniz ürünleri çiftlikleri etrafındaki deniz suyunun toksin üreten fitoplanktonların varlığı açısından sık sık denetlenmesi, birçok ülkede destek kazanan bir yaklaşımdır ve toksin üreten alglerin gemilerin balast suyuna karıştığı (denge için gemilere su alınıp verilmesi) ve gemilerin hareketleriyle de dünyada temiz olan bölgelerini taşıdığı görüşü önemli bir ivme kazanmıştır.

Toksik alg türlerinin oluşumu, türü ve konsantrasyonlarına ilişkin veriler, alg patlaması dönemlerinde hangi toksinlerin beklenebileceğini ve analitik izleme için hangi deniz ürünleri ürünlerinin dikkate alınması gerektiğini gösterebilir. Sorunlardan biri, belirli bir bölgede hiç ortaya çıkmamış bazı alg türlerinin aniden ortaya çıkması ve ardından hızla sorunlara neden olmasıdır. Bununla birlikte, bazı ülkelerde kabuklu deniz hayvanlarının yetiştirildiği alanlarda (toksik) fitoplankton türlerinin varlığını kontrol etmek için izleme programları bulunmaktadır.

Bazı ülkelerde yalnızca bir veya iki alg türünün varlığını izlenirken, diğerleri uzun bir tür listesi olup olmadığını kontrol eder. Bazı ülkelerde, belirli alg türlerinin hücre sayısı tür türüne göre belirli konsantrasyonları aştığında kabuklu deniz ürünleri alanlarını kapatılır. Diğer ülkeler hasat alanlarını ancak kabuklu deniz hayvanlarında toksinler tespit edildiğinde kapatır. İtalya’da hasat alanlarının kapanması, sudaki toksik alglerin ve midyelerdeki toksinlerin varlığı aynı anda gözlemlendiğinde ortaya çıkar.

DSP intoksikasyonunu önlemenin temel stratejisi midyelerin DSP toksinleri açısından etkin bir şekilde izlenmesidir, böylece kontamine ürünler pazara ulaşmaz.

Ancak yukarıdaki veriler ışığı altında, endemik bölgelerde insan sağlığının maksimum düzeyde korunması için haftalık örneklemenin yetersiz olabileceğini göstermektedir. Etkili tespit araçlarına ek olarak güvenilir bir numune planı gereklidir. Bununla birlikte, aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli faktörler verimli izlemeyi zorlaştırmaktadır:

- Toksik midye üretmek için gerekli olan toksin üreten alglerin hücre sayıları önemli ölçüde değişir;
- Toksikite süresi bölgeye ve olaya göre değişir;
- İlgili toksinler ve algler farklı bölgelerde farklı olabilir;
- DSP ve PSP toksinlerinin eşzamanlı varlığı izlemeyi zorlaştırır;
- Kontamine midyelerin toksisitesi, aynı örnekleme konumunda bile farklı derinliklerde birkaç kat değişebilir;
- İstiridye gibi diğer deniz ürünleri de daha düşük seviyede de olsa kontamine olabilir.

Kaynaklar

1. Aase, B. & Rogstad, A. 1997. Optimization of sample clean-up procedure for determination of diarrhetic shellfish poisoning toxins by use of experimental design. *J. Chromatogr.*, A 764: 223-231.
2. Amzil, Z., Pouchus, Y.F., Le Boterff, J., Roussakis, C., Verbist, J.F., Lebaut, C. & Masselin, P. 1992. Short-time cytotoxicity of mussel extracts: a new bioassay for okadaic acid detection. *Toxicon* 30 (11): 1419-1425.
3. Aune, T. & Yndestad, M. 1993. Chapter 5. Diarrhetic shellfish poisoning. *In* Falconer, I.R. ed. 1993. *Algal Toxins in Seafood and Drinking Water*, pp. 87-104. London, UK, Academic Press.
4. Aune, T., Yasumoto, T. and Engeland, E. 1991. Light and scanning electron microscopic studies on effects of marine algal toxins toward freshly prepared hepatocytes. *J. Toxicol. Environ. Health* 34: 1-9.
5. Bauder, G. & Grant, J. 1996. Kinetics of diarrhetic shellfish toxins in the bay scallop, *Argopecten irradians*. *J. Shellfish Res.* 15(2): 501-502.
6. Blanco, J., Fernández, M.L., Míguez, A. & Moroño, A. 1999. Okadaic acid depuration in the mussel *Mytilus galloprovincialis*: one- and two-compartment models and the effect of environmental conditions. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* 176: 153-163.
7. Botana, L.M., Rodriguez-Vieytes, M., Alfonso, A. & Louzao, M.C. 1996. Phycotoxins: paralytic shellfish poisoning and diarrhetic shellfish poisoning. *In* Nollet, L.M.L. ed. *Handbook of food analysis - residues and other food component analysis*, Volume 2: 1147-1169.
8. Bouaïcha, N., Hennion, M.C., Sandra, P. 1997a. Determination of okadaic acid by micellar electrokinetic chromatography with ultraviolet detection. *Toxicon* 35(2): 273-281.
9. Carmody, E.P., James, K.J. and Kelly, S.S. 1996. Dinophysistoxin-2: The predominant diarrhetic shellfish toxin in Ireland. *Toxicon* 34(3): 351-359.
10. Daiguji, M., Satake, M., James, K.J., Bishop, A., MacKenzie, L., Naoki, H. & Yasumoto, T. 1998. Structures of new pectenotoxin analogs, pectenotoxin-2

- seco acid and 7-*epi*-Pectenotoxin-2 seco acid, isolated from a dinoflagellate and greenshell mussels. *Chem. Lett.* 653-654.
11. Draisci, R., Lucentini, L., Giannetti, L., Boria, P. & Poletti, R. 1996a. First report of pectenotoxin-2 (PTX-2) in algae (*Dinophysis fortii*) related to seafood poisoning in Europe. *Toxicon* 34(8): 923-935.
 12. EC. 2003. Final Draft 6 of 19 September 2003: Work Programme for the specific programme for research, technological development and demonstration: "Integrating and strengthening the European Research Area". Priority 5: Food Quality and Safety. European Commission (EC), Brussels.
 13. Edebo, L., Lange, S., Li, X.P. & Allenmark, S. 1988a. Toxic mussels and okadaic acid induce rapid hypersecretion in the rat small intestine. *Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica* 96: 1029-1035.
 14. Edebo, L., Lange, S., Li, X.P., Allenmark, S., Lindgren, K. & Thompson, R. 1988b. Seasonal, Geographic and individual variation of okadaic acid content in cultivated mussels in Sweden. *Acta Pathol Microbiol. Immunol. Scand.* 96: 1036-1042.
 15. EU/SANCO 2001. Report of the meeting of the working group on toxicology of DSP and AZP 21 to 23rd May 2001, Brussels.
 16. Fernández, M.L., Míguez, A., Cacho, E., Martínez, A. 1996. Detection of okadaic acid esters in the hexane extracts of Spanish mussels. *Toxicon* 34(30): 381-387.
 17. Fessard, V., Grosse, Y., Pfohl-Leszkowicz, A. & Puiseux-Dao, S. 1996. Okadaic acid treatment induces DNA adduct formation in BHK21 C13 fibroblasts and HESV keratinocytes. *Mutat. Res.* 36: 133-141.
 18. Fujiki, H., Suganuma, M., Suguri, H., *et al.* 1989. Tumor promotion with diarrhetic shellfish toxins. *Mutation Research* 216(6): 360.
 19. Fujiki, H., Sugunama, K., Suguri, H., Yoshizawa, S., Tagai, K., Uda, N., Wakamatsu, K., Yamada, K., Murata, M., Yasumoto, T. & Sugimura, T. 1998. Diarrhetic shellfish toxin, dinophysistoxin-1, is a potent tumor promotor on mouse skin. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)* 79: 1089-1093.
 20. Giacobbe, M.G., Penna, A., Ceredi, A., Milandri, A., Poletti, R. & Yang, X. 2000. Toxicity and ribosomal DNA of the dinoflagellate *Dinophysis sacculus* (Dinophyta). *Phycologia* 39(3): 177-182.
 21. González, J.C., Fontal, O.I., Vieytes, M.R., Vieites, J.M. & Botana, L.M. 2002. Basis for a new procedure to eliminate diarrhetic shellfish toxins from a contaminated matrix. *J. Agric. Food Chem.* 50: 400-405.
 22. Grune, B., Tiebach, R., Sauer, U., Anderson, D. & De Leeuw, W. 2003. Letter to the Members of the 19th ESAC Meeting on 28 February 2003. Shellfish toxin testing - In urgent need of application of 3Rs. Dated 14 February 2003.
 23. Haamer, J. 1995. Presence of the phycotoxin okadaic acid in mussels (*Mytilus edulis*) in relation to nutrient composition in Swedish coastal water. *J. Shellfish Res.* 14(1): 209-216.
 24. Hallegraef, G.M. 1995. 1. Harmful algal blooms: a global overview. In Hallegraef, G.M. *et al.* eds. *Manual on Harmful Marine Microalgae*, pp. 1-22. IOC Manuals and Guides No. 33. UNESCO.

25. Hamano, Y., Kinoshita, Y. & Yasumoto, T. 1986. Enteropathogenicity of Diarrhetic Shellfish Toxins in Intestinal Models. *J. Food Hyg. Soc Jap.* 27(4): 375-379.
26. Holmes, M.J., Teo, S.L.M., Lee, F.C. & Khoo, H.W. 1999. Persistent low concentrations of diarrhetic shellfish toxins in green mussels *Perna viridis* from the Johor Strait, Singapore: first record of diarrhetic shellfish toxins from South-East Asia. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* 181: 257-268.
27. Honkanen, R.E., Mowdy, D.E. & Dickey, R.W. 1996a. Detection of DSP-Toxins, Okadaic acid, and Dinophysis Toxin-1 in Shellfish by Serine/Threonine Protein Phosphatase Assay. *J. AOAC Int.* 79 (6): 1336-1343.
28. Honkanen, R.E., Stapleton, J.D., Bryan, D.E. & Abercrombie, J. 1996b. Development of a protein phosphatase-based assay for the detection of phosphatase inhibitors in crude whole cell and animal extracts. *Toxicon* 34(11/12): 1385-1392.
29. Hungerford, J.M. and Wekell, M.M. 1992. Analytical methods for marine toxins. In Tu, A.T. ed. *Food Poisoning - Handbook of Natural Toxins*, Vol. 7, pp. 441-450.
30. Huynh, C., Pinelli, E., Puisieux-Dao, S, Boulekbache, H. & Pfohl-Leskowicz, A. 1998. Okadaic acid and DNA adduct formation. In Reguera, B., Blanco, J., Fernandez, M. & T. Wyatt, eds. 1998. *Harmful Algae, Proceedings of the VIII International Conference on Harmful Algae*, (June 1997, Vigo, Spain), p. 581-583. Xunta de Galicia and IOC of UNESCO.
31. James, K.J., Carmody, E.P., Gillman, M., Kelly, S.S., Draisci, R., Lucentini, L. & Giannetti, L. 1997. Identification of a new diarrhetic toxin in shellfish using liquid chromatography with fluorimetric and mass spectrometric detection. *Toxicon* 35(6): 973-978.
32. James, K.J., Bishop, A.G., Healy, B.M., Roden, C., Sherlock, I.R., Twohig, M., Draisci, R., Giannetti, L. & Lucentini, L. 1999. Efficient isolation of the rare diarrhoeic shellfish toxin, dinophysistoxin-2, from marine phytoplankton. *Toxicon* 37: 343-357.
33. Koike, K., Sato, S., Yamaji, M., Nagahama, Y., Kotaki, Y., Ogata, T. & Kodama, M. 1998. Occurrence of okadaic acid-producing *Prorocentrum lima* on the Sanriku coast, northern Japan. *Toxicon* 36(12): 2039-2042.
34. Lee J.S., Yanagi T., Kenna R. & Uasumoto T. 1987 Fluorimetric determination of diarrhetic shellfish toxins by high-performance liquid chromatography. *Agric. Biol. Chem.* 51: 877-881.
35. Matias, W.G. & Creppy, E.E. 1996a. Evidence for enterohepatic circulation of okadaic acid in mice. *Toxic Substance Mechanism* 15: 405-414.
36. Matias, W.G., Bonini, M. & Creppy, E.E. 1996. Inhibition of protein synthesis in a cell-free system and Vero cells by okadaic acid, a diarrhetic shellfish toxin. *J. Toxicol. Environ. Health* 48: 309-317.
37. Matias, W.G., Traore, A. & Creppy, E.E. 1999a. Variations in the distribution of okadaic acid in organs and biological fluids of mice related to diarrhoeic syndrome. *Human Exp. Toxicol.* 18: 345-350.

38. Matias, W.G., Traore, A., Bonini, M., Sanni, A. & Creppy, E.E. 1999b. Oxygen reactive radicals production in cell culture by okadaic acid and their implication in protein synthesis inhibition. *Human Exp. Toxicol.* 18: 634-639.
39. McLachlan, J.L. *et al.* 1994. Effects of Nitrogen Concentration and Cold Temperature on DSP-Toxin Concentrations in the Dinoflagellate *Prorocentrum lima* (Prorocentrales, Dinophyceae). *Nat. Toxins* 2: 263-270.
40. National Institute for Public Health and the Environment, the Netherlands "Natural Toxins" .RIVM project 310301. <http://www.fao.org/3/y5486e/y5486e01.htm#TopOfPage>.
41. Ogino, H., Kumagai, M. & Yasumoto, T. 1997. Toxicologic Evaluation of Yessotoxin. *Nat. Toxins* 5(6): 255-259.
42. Pan, Y., Cembella, A.D. & Quillam, M.A. 1999. Cell cycle and toxin production in the benthic dinoflagellate *Prorocentrum lima*. *Marine Biology* 134: 541-549.
43. Quilliam, M.A. 1998a. General Referee reports. Committee on Natural Toxins. Phycotoxins. *J. AOAC. Int.* 81(1): 142-151.
44. Quilliam, M.A. 2001. Committee on Natural Toxins and Food Allergens. Phycotoxins. General Referee Reports. *J.AOAC. Int.* 84(1): 194-201.
45. Sasaki, K., Wright J.L.C., Yasumoto, T. 1998. Identification and characterization of Pectenotoxin (PTX) 4 and PTX7 as spiroketal stereoisomers of two previously reported Pectenotoxins. *J. Org. Chem.* 63: 2475-2480.
46. Scoging, A.C. 1991 Illness associated with seafood. *Communicable Disease Report U* (11): R117-R122.
47. Sedmak, B. & Fanuko, N. 1991 Occurrence of *Dinophysis* spp. and toxic shellfish in the Northern Adriatic. *J. Appl. Phycol.* 3: 289-294.
48. Sheu, C.W., Rodriguez, I., Dobras, S.N., *et al.* 1995. Induction of morphological transformation in BALB/3T3 mouse embryo cells by okadaic acid. *Fd. Chem. Toxicol.* 33 (10): 883-885.
49. Shumway, S.E. 1995. Phycotoxin-related shellfish poisoning: bivalve molluscs are not the only vectors. *Rev. Fish. Sci.* 3(1): 1-31.
50. Sidari, L., Nichetto, P., Cok, S., Sosa, S., Tubaro, A., Honsell, G. & Della Loggia, R. 1998. Phytoplankton selection by mussels, and diarrhetic shellfish poisoning. *Marine Biology* 131: 103-111.
51. Sukanuma, M., Tatematsu, M., Yatsunami, J., Yoshizawa, S., Okabe, S., Uemura, D. & Fujiki, H. 1992. An alternative theory of tissue specificity by tumor promotion of okadaic acid in glandular stomach of SD rats. *Carcinogenesis* 13(10): 1841-1845.
52. Suzuki, T & Mitsuya, T. 2001. Comparison of dinophysistoxin-1 and esterified dinophysistoxin-1 (dinophysistoxin-3) contents in the scallop *Patinopecten yessoensis* and the mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Toxicon* 39: 905-908.
53. Suzuki, T., Yoshizawa, R., Kawamura, T. & Yamasaki, M. 1996. Interference of Free Fatty Acids from the Hepatopancreas of Mussels with the Mouse Bioassay for Shellfish Toxins. *Lipids* 31 (6): 641-645.
54. Suzuki, T., Mitsuya, T., Matsubara, H. & Yamasaki, M. 1998. Determination of pectenotoxin-2 after solid-phase extraction from seawater and from the

- dinoflagellate *Dinophysis fortii* by liquid chromatography with electrospray mass spectrometry and ultraviolet detection: Evidence of oxidation of pectenotoxin-2 to pectenotoxin-6 in scallops. *J. Chromatogr. A* 815: 155-160.
55. Suzuki, T. & Yasumoto, T. 2000. Liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry of the diarrhetic shellfish-poisoning toxins okadaic acid, dinophysistoxin-1 and pectenotoxin-6 in bivalves. *J. Chromatogr. A* 874(2): 199-206.
 56. Tripuraneni, J., Koutsouris, A., Pestic, L., De Lanerolle, P. & Hecht, G. 1997. The Toxin of Diarrhetic Shellfish Poisoning, Okadaic Acid, Increases Intestinal Epithelial Paracellular Permeability. *Gastroenterology* 112: 100-108.
 57. Tubaro, A., Florio, C., Luxich, E., Vertua, R., Della Loggia, R. & Yasumoto, T. 1996b. Suitability of the MTT-based cytotoxicity assay to detect okadaic acid contamination of mussels. *Toxicon* 34(9): 965-974.
 58. Van Apeldoorn, M.E. 1998. Diarrhoeic shellfish poisoning: A review. RIVM/CSR Report 05722A00. August 1998.
 59. Van Egmond, H.P., Aune, T., Lassus, P., Speijers, G. & Waldock, M. 1993. Paralytic and diarrhoeic shellfish poisons: occurrence in Europe, toxicity, analysis and regulation. *J. Nat. Toxins* 2: 41-83.
 60. Vernoux, J.P., Le Baut, C., Masselin, P., Marais, C., Baron, B., Choumiloff, R., Proniewski, F., Nizard, G. & Bohec, M. 1993. The use of *Daphnia magna* for detection of okadaic acid in mussel extracts. *Food Add. Contam.* 10 (5): 603-608.
 61. Viviani, R. 1992. Eutrophication, marine biotoxins, human health. *Sci. Total Environ. Suppl.*: 631-662.
 62. Windust, A.J., Quilliam, M.A., Wright, J.L.C. & MacLachlin, J.L. 1996. The effects of the diarrhetic shellfish poisoning toxins, okadaic acid and dinophysistoxin-1, on the growth of microalgae. *Mar. Biol.* 126: 19-25.
 63. Windust A.J., Quilliam M.A., Wright J.L.C. & McLachlan J.L. 1997. Comparative toxicity of the diarrhetic shellfish poisons, okadaic acid, okadaic acid diol-ester and dinophysistoxin-4, to the diatom *Thalassoria weissflogii*. *Toxicon* 35(11): 1591-1603.
 64. Wright, J.L.C. 1995. Dealing with seafood toxins: present approaches and future options. *Food Research International* 28(4): 347-358.
 65. Yasumoto, T., Oshima, Y. & Yamaguchi, M. 1978. Occurrence of a New Type of Shellfish Poisoning in the Tokohu District. *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish.* 44(11): 1249-1255.
 66. Yasumoto, T., Igarashi, T. & Satake, M. 2001. Chemistry of phycotoxins-Structural elucidation. In De Koe, W.J., Samson, R.A., Van Egmond, H.P., Gilbert, J. & M. Sabino, eds. *Mycotoxins and Phycotoxins in Perspective at the Turn of the Millennium. Proceedings of the X International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins* (May 2000, Guarujá, Brazil), pp. 465-474. Wageningen, the Netherlands, Ponsen & Looyen.
 67. Zhou, Z.H., Komiya, M., Terao, K. & Shimada, Y. 1994. Effects of Pectenotoxin-1 on Liver Cells In Vitro. *Nat. Toxins* 2: 132-135.

BÖLÜM XVI

SAĞLIK İŞLETMELERİNDE YOĞUN BAKIM HİZMETLERİNİN YÖNETİMİ

Management of Intensive Care Services in Healthcare Facilities

Gülay TAMER¹ & Semanur OKTAY²

¹(Asst.Prof.Dr.) *Istanbul Gelisim University, Faculty of Health Sciences,
Healthcare Management, İstanbul/Türkiye*

Orcid: 0000-0002-7897-1603

²(Res. Asst.) *Istanbul Gelisim University, Faculty of Health Sciences,
Healthcare Management, İstanbul/Türkiye*

Orcid: 0000-0003-3466-7914

1. Giriş

Yoğun bakım üniteleri hastaların yaşam ile ölüm arasında mücadele ettikleri alanlardır. Sağlık personelleri ve hekimler için yoğun bakım ünitelerinin önemi diğer birimlere göre daha farklıdır. Burada çeşitli cihazlar ve tedavi yöntemleri ile hastanın yaşam süresi uzatılmaya ya da hastanın ağrıları dindirilmeye çalışılmaktadır. Yoğun bakım üniteleri steril olan, çok fazla tıbbi cihazların olduğu ve hastaların devamlı olarak monitörizasyon içerisinde takip edildiği alanlardır.

Yoğun bakım ünitelerinde uzman bir ekip hizmet vermektedir. Bu ekip içerisinde yoğun bakım hekimleri, sorumlu hemşire, uzman hemşireler, sekreter ve yardımcı personeller bulunmaktadır. Ekip içerisindeki her bir personelin kendine özgü görevleri bulunmaktadır. Yoğun bakım ünitesi içerisinde görev ve sorumlulukların çoğunluğu yoğun bakım hemşireleri üzerindedir. Yoğun bakım hemşireleri hastalarla 7/24 ilgilenecek hastalara devamlı olarak takip etmektedir. Hemşire gözlem formu kullanan hemşireler devamlı olarak hastanın genel durumu ile ilgili hekimlere rapor vermektedir. Aynı zamanda hastalar ile ilgili verilerin saklanması ve işlenmesi konusunda da hemşirelerin sorumlulukları bulunmaktadır.

Yoğun bakım ünitelerine hastaların kabul edilmesi, tedavi süreci, taburcu edilmesi veya başka bir kuruma sevk edilmesi gibi durumlarda etik yönetim uygulamaları ve yasal prosedürler uygulanması gerekmektedir. Etik yönetim uygulamalarının hastaların yaşam kalitesi üzerinde çok büyük etkileri bulunmaktadır.

- Hastaya uygulanan tedavi konusunda hastadan veya hasta yakınından izin alınması,

- Yoğun bakım ünitesine kabul edilecek hastanın öncelik durumuna göre kabul edilmesi,
- Yoğun bakım ünitesinde tedavi olacak hastaya verilecek olan malzemenin sosyal adalet ilkesine bağlı olarak kullanılması,
- Hastalarda öncelik sırasının yine adaletli bir şekilde yapılması,
- Hemşirelerin tutum ve davranışlarının etik yönetim uygulamalarına bağlı olarak düzenlenmesi,
- Hastanın yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir.

Sağlık işletmelerinde etik yönetim uygulamalarının gözetilmesinin sebebi insan haklarının, hasta haklarının ve çalışan haklarının korunmasından ileri gelmektedir. Ülkemizde yoğun bakım ünitelerine oldukça fazla önem gösterilmektedir. Yoğun bakım ünitelerinin fiziksel yapısı çalışma ortamının uygunluğu, malzeme eksikliğinin giderilmesi ve hemşirelerin normal çalışma saatlerinde çalışabilmeleri gibi durumların sağlık işletmelerinin iyileştirilmesi bakımından araştırılması gerekmektedir. Literatür taramalarına bakıldığında; yoğun bakım üniteleri ile ilgili çeşitli nitel veya nicel çalışmaların bulunduğu gözlemlenmektedir. Ancak sağlık işletmelerinde etik yönetim uygulamalarının yoğun bakım üniteleri kapsamında incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Yoğun bakım ünitelerinin iyileştirilebilmesi için daha fazla akademik çalışmaların yapılması ve yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşireler, hekimler ile anket çalışmaları yapılarak ihtiyaçların veya problemlerin ortaya çıkarılması gerekmektedir.

Bu alanda yapılan akademik çalışmaların hem topluma yararlı olması hem de sağlık işletmelerinin iyileştirilmesi açısından faydalı olacaktır. Bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasında sağlık işletmelerinde etik yönetim uygulamalarının hastaların yaşam kalitesine etkileri Balıkesir ili yoğun bakım üniteleri örneği incelenmiştir. Çalışma kapsamında elde edilen verilerin sağlık işletmelerinde hastaların yaşam kalitelerini olumlu yönde edeceği ve yoğun bakım ünitelerinde genel sorunların ortaya çıkarılarak iyileştirici alternatif çözüm önerilerinin sunulacağı düşünülmüştür. Aynı zamanda bu tez çalışmasının sağlık işletmelerinde etik yönetim uygulamalarının hastanın yaşam kalitesine etkisi ve yoğun bakım ünitelerinin iyileştirme konusunda yapılacak benzer çalışmalara kaynaklık etmesi beklenmektedir.

2. Yoğun Bakım Kavramı

Yoğun bakım kavramı; birden fazla organ yetmezliği bulunan, genel durumu ağırlaşmış hastaların tedavisinin veya bakımının yapıldığı, hastanelerde iyi derecede bilgi ve beceri disiplini ve ileri teknoloji gerektiren ekip çalışmasına bağlı bakım merkezleri olarak tanımlanmaktadır. Yoğun bakım üniteleri hastanenin en önemli bölümleri olarak ifade edilmektedir. Yoğun bakım ünitelerine alanında uzman olan bakım personelleri ve hemşireler haricinde herhangi biri sterilizasyon sebebiyle kabul edilmez. Sağlık işletmelerinde yoğun bakım ünitelerine ve bu ünitelerde çalışan hemşirelerin fiziksel alanlarının iyileştirilmesine çok fazla önem gösterilmektedir. Yoğun bakımlar günümüzde her türlü tıbbi imkanların kullanıldığı ve gelişmiş teknolojik cihazların olduğu birimler olarak hizmet vermektedirler (1).

Yoğun bakım ünitelerinde hastaların genel durumlarına göre 1,2 ve 3 basamak birimleri olarak sınıflandırılmaktadır. Hastaların ameliyat sonrası veya genel ağırlaşma durumları takip edilerek hastayı hayata döndürme çalışmaları yapılmaktadır. 1. derece yoğun bakım birimlerinde hastanın monitörizasyonu yapılmaktadır. Monitörizasyonu dışından sıvı ve kan tüplerinin replasmanı, entübasyon gibi müdahalelerinde yapıldığı bilinmektedir. İkinci basamak yoğun bakım ünitelerine bakıldığında bir veya daha fazla organ yetmezliği ile mücadele eden hastanın ileri düzeyde tıbbi cihazlar kullanılarak yaşatılması hedeflenmektedir. Bu hedef doğrultusunda hastanın genel tedavi takipte bakımı yoğun bakım ünitesi personelleri tarafından yapılmaktadır. 3 basamak yoğun bakım üniteleri beyin cerrahisi, yüksek riskli durumlar ve ağır travmalar geçiren hastaların ileri teknolojik cihazlar kullanılarak takip ve gözlemlerinin yapıldığı alanlardır. Görüldüğü üzere hastane ve diğer sağlık işletmelerinde yoğun bakım üniteleri hastaların sağkalım durumlarının gözlemlendiği ve bu amaçla müdahalelerin yapıldığı birimler olarak son derece önemli bir yer tutmaktadır (2).

Yoğun bakım üniteleri incelendiğinde yatmakta olan hastanın çevresinde çok sayıda plastik tüp, serum, tıbbi cihaz ve kabloların olduğu gözlemlenmektedir. Bu cihazlar sayesinde yaşam mücadelesi veren hastanın oksijen saturasyonu, vücut ısısı, solunum sayısı ve kan basıncı gibi hayati durumları takip edilmektedir. Aynı zamanda hastanın yaşamsal bulgularının devamlı olarak takip edildiği monitörler, yapay solunum destek cihazları, hastaya ilaç veya sıvı vermek için perfüzörler bulunmaktadır (3).



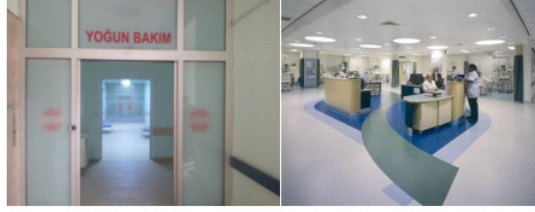
Şekil 1: Yoğun Bakım Üniteleri (Megep.meb.gov.tr).

Sağlık işletmelerinde her birimin kendine has özellikleri bulunmaktadır. Bu nedenle her birimde çalışan personellerin veya hastaların haklarının veya çalışma düzenlerinin bilincinde olmaları için birimlerin genel özelliklerini bilmeleri gerekmektedir. Yoğun bakım ünitelerinin genel özellikleri aşağıda maddeler halinde verilmiştir (4);

- Yoğun bakım üniteleri hastanenin ambulans girişlerinin kolaylıkla yapılabileceği ve hasta naklinin kolaylıkla sağlanabileceği bölgelere inşa edilmektedir.
- Yoğun bakım üniteleri konum olarak hastane personellerinin ve ziyaretçilerinin bulunduğu ortamlardan ayrı, tercihen asansörlerin bulunduğu, laboratuvar ve görüntüleme merkezlerine yakın olan bölgelerde yer almaktadır.
- Yoğun bakım ünitelerinde her yatak arasında bir perde bulunmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde her yatağın başında gözlem takip formu ve hasta dosyaları

bulunmaktadır.

- Yoğun bakım ünitelerinde eczanelerden satın alınamayan, hazırlanması şart olan ilaçlar ile ilgili olarak ilaç hazırlama birimleri bulunmaktadır.
- Yoğun bakım üniteleri içerisinde hastaların kullanabileceği ilaçlar tıbbi ekipmanlar için bir depo alanı yer almaktadır.
- Yoğun bakım ünitelerinde izolasyon odaları bulunmaktadır. Yetişkin ve yenidoğan bölümünde iki basınçlı hava çıkışı, iki vakum sistemi, üç oksijen çıkışı yer almaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerine bakıldığında ise en az iki basınçlı hava çıkışı, iki bakım sistemi bulunduğu gözlemlenmektedir.
- Yoğun bakım ünitelerinde personellerin hastaları izleyebilmeleri için orta alanda merkezi bir desk ve bu deskte hastaların izlenmesini sağlayan bir monitör bulunmaktadır.



Şekil 2: Yoğun Bakım Ünitesi Genel Görünüm (Megep.meb.gov.tr)

3. Yoğun Bakım Tarihçesi

Yoğun bakım ünitesi kavramı 1850-1856 yılları arasında Kırım Savaşı sırasında Florence Nightingale askerlerin yaralanması sonucunda çok ağır yaralı olan hastaların belli bölümlere ayrılarak buralarda toplanması ve ağır yaralıların toplandığı alanda bakım hizmeti sunulan askerlerin ölüm oranlarının azalması ile birlikte ortaya çıkmıştır. Florence Nightingale gözlemlemiş olduğu bu durum günümüzdeki yoğun bakım ünitelerinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Yoğun bakım üniteleri tarih boyunca teknolojinin gelişmesi ile birlikte devamlı olarak gelişim süreci içerisinde yer almıştır. Yoğun bakım ünitelerinin gelişmesi ile mekanik solunum ile ilgili gelişmeler birbirine paralellik göstermektedir.



Şekil 3: Florence Nightingale ve 1852 Kırım Savaşı
(<http://www.das.org.tr/kitaplar/1sadkitap/pdf/O1-3-fatmaulger.pdf>)

1900-1927 yılları arasında yapılan çalışmalar incelendiğinde; suni solunum ve

diğer araçlar hakkında gelişmelerin olduğu gözlemlenmektedir.1929 yılında W. E. Dandy beyin cerrahisi konusunda yaşam mücadelesi veren hastalar için 3 yataktan oluşan bir unite oluşturulmuştur. Bu unite dünya genelinde kurulan ilk yoğun bakım ünitesi olarak tarihe geçmiştir.1950 yılında Danimarka’da B.A Ibsen polio epidemisi esnasında el yardımı ile uygulama yapılan ventilasyon işleminin yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara faydalı olduğunu gözlemlemiştir. Bu dönem içerisinde polio epidemisi hastalarının belli ünitelerde toplanarak elle uygulanan ventilasyon işleminin uygulanması söz konusu olmuştur. Bu işlem sonrasında ölüm seviyelerinde düşmelerin olduğu gözlemlenmiştir.1955 senesi kapsamında devamlı ventilasyon işlemine geçilmiştir (5).

Ülkemizde 1949 ve 1950 yıllarında yoğun bakım ünitelerinin gelişmesi ile ilgili olarak akciğer veya beyin ameliyatları sonrasında hastaların yoğun takip ve gözlem amaçlı yoğun bakım üniteleri ihtiyacı doğmuştur. Bu birimler ülkemizdeki teknolojik gelişmeler ve sağlık işletmelerinin genel birimleri aracılığıyla giderilmeye çalışılmıştır. 1950 yılının sonlarında dünya genelinde Avrupa ve Kuzey Amerika’da mekanik ventilasyon işlemine bağlı yoğun bakım üniteleri açılmıştır. Aynı zamanda bu ünitelere suni solunum cihazları gönderilerek yoğun bakım ünitelerinin hayati kurtarma yeteneklerinin artırılması hedeflenmiştir. 1960 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde yer alan hastanelerin genel olarak tümünde yoğun bakım üniteleri faaliyet göstermeye başlamıştır (6).



Şekil 4: 1950 (solda) ve 1960 Yoğun Bakım Üniteleri
(<http://www.das.org.tr/kitaplar/1sadkitap/pdf/O1-3-fatmaulger.pdf>)

Ülkemizde ilk defa 1959 yılında Haydarpaşa Numune Hastanesinde Doktor Cemalettin Öner aracılığıyla batılı tarzda 4 yataklı bir yoğun bakım ünitesi kurulmuştur. 1970 yılında ise Cerrahpaşa Tıp fakültesinde, 1978 yılında Ege Üniversitesi solunum yoğun bakım ünitesi, 1987 yılında ise Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinde ilk dahili yoğun bakım üniteleri kurulmuştur.1970 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde yoğun bakım alanında 28 hekim bir dernek oluşturarak yoğun bakım ünitelerinin iyileştirilmesi için çalışmalar gerçekleştirmiştir (7).



Şekil 5: 1970 Yoğun Bakım Ünitesi
(<http://www.das.org.tr/kitaplar/1sakitap/pdf/O1-3-fatmaulger.pdf>).

1986 yılında ise yine Amerika Birleşik Devletleri'nde Pediatri genel cerrahi dahiliye ve anestezi alanlarının yoğun bakımın bir yan dalları olduğu kabul edilmiştir. Ülkemizde ise 1978'den Türk yoğun bakım derneği kurulmuş, 2004 yılında ise Türk dahili ve cerrahi bilimler yoğun bakım derneği oluşturulmuştur. 2012 yılında ise yoğun bakım yan dal olarak kabul edilmiştir. Ülkemizdeki yoğun bakım çalışmaları ve gelişimleri ile Amerika karşılaştırıldığında yaklaşık 30 yıllık bir fark olduğu gözlemlenmektedir (8).

4. Yoğun Bakım Fiziksel Ortamı ve Fiziksel Özellikleri

Yoğun bakım üniteleri hastanelerde sağlık durumları ağırlaşmış veya ameliyat sonrası gözetim altında tutulması gereken hastaları barındırdığı için fiziksel koşulları oldukça önemlidir. Sağlık İşletmeleri etik yönetim uygulamalarında yoğun bakım ünitelerinin fiziksel şartları ile ilgili bilgilendirme metinleri bulunmaktadır. Yoğun bakım üniteleri veya diğer birimlerde çalışan personel veya hemşirelerin iş güvenlikleri ve görevlerini yerine getirmeleri için fiziksel şartların uygun olması gerekmektedir. Bu bakımdan hastane yönetimi yoğun bakım ünitelerindeki eksiklikler ve fiziksel şartların iyileştirilmesi için çeşitli faaliyetlerde bulunmak zorundadırlar. Sağlık işletmelerinde yoğun bakım ünitelerinin fiziki ortamları ile ilgili temel maddeler aşağıda verilmiştir (9);

- Yoğun bakım ünitelerinin çevresinde veya yakınında hasta yakınlarının beklemesi için bir hasta bekleme salonu bulunmalıdır.
- Yoğun bakım ünitelerinde sterilizasyon koşulları hastaların sağkalım durumları için son derece önemlidir. Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde sterilizasyon koşullarını sağlayacak hepa filtre veya mikroorganizmaları çözebilecek bir havalandırma sisteminin olması gerekmektedir.
- Yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin veya personellerin dinlenme alanlarının veya kıyafet değiştirmeleri için uygun hemşire ve personel dinlenme odalarının bulunması gerekmektedir.

- Yoğun bakım ünitelerinde hastaların yatış yaptığı bölgelerde tuvalet veya banyo bulunmamaktadır (10).
- Yoğun bakım ünitelerinin bulunduğu zeminde kolay yıkanabilen mikroorganizma üremesini en aza indirgeyebilecek antistatik özellikte zemin malzemeleri kullanılmaktadır.
- Yoğun bakım ünitelerinin herhangi bir durum karşısında pencerelerinin açılabilir özellikte olması gerekmektedir. Aynı zamanda perdelerin hastaların güneşiğine alabileceği şekilde konumlandırılması gerekmektedir.
- Hastaların mahremiyetlerinin korunması için yataklar arasında perdeler bulunmaktadır.
- Hastaların genel durumlarının takip edilmesi ve hastaların devamlı olarak izlenebilmesi için yoğun bakım yataklarının orta kısmında bir desk, deskin üzerinde monitörler bulunmaktadır.
- Yoğun bakım ünitelerinde hastaların veya personellerin ellerini yıkayabilecekleri lavabo, el antiseptikleri ve sabun bulunmaktadır. Aynı zamanda bu lavabolar suların çevreye sıçramasını önleyecek şekilde derinlikte ayarlanmaktadır.
- Yoğun bakım ünitelerinde genellikle stilizasyonu üst seviyede olması için lavabolar üzerindeki muslukların otomatik açılır kapanır olmasına dikkat edilmektedir.
- Yoğun bakım ünitelerinde tıbbi atıkların ve diğer kirlerin ayrıldığı kirli ve temiz odaları bulunmaktadır. Kirli oda olarak kullanılan odalarda kirli çamaşırlar çarşaf ve bunların taşındığı arabalar bulunmaktadır.
- Tıbbi gereçlerin yıkanması için ve dezenfekte edilmesi için kullanılan lavabolar ayrıdır. Temiz odalarda her zaman temizlik malzemeleri, sabun, steril paketli malzemelerin bulunması gerekmektedir (11).
- Yoğun bakım ünitelerinde devamlı olarak temiz çamaşır, temiz çarşaf, antiseptik malzemeler ve alkol bulunması zorunludur. Aynı zamanda bu malzemelerin depolanması için personellerin ve hemşirelerin kullanacağı dolaplar temin edilmesi gerekmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde çeşitli izolasyon odalarının bulunması zorunludur (12).

4. Yoğun Bakım Ünitelerinde Verilen Hizmetler

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara tedavi edici çeşitli uygulamalar yapılmaktadır. Bu uygulamalar invazif, non invazif uygulamalar olarak iki grup altında incelenmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların yatış nedenleri ve yatış süresinde meydana gelen çeşitli durumlara göre monitörizasyon, non invazif, mekanik ventilasyon, oksijen tedavisi, mesane kateterizasyonu, izolasyon, beslenme, medikal tedavi ve ağız bakımı gibi uygulamalar yapılmaktadır (13).

Aşağıda yoğun bakım ünitelerinde uygulanan invazif ve non invazif uygulamalar açıklamaları ile birlikte verilmiştir;

4.1. Monitörizasyon

Monitörizasyon yoğun bakımında en temel hizmetlerinden birisi olarak isimlendirilmektedir. Monitarizasyon genel olarak medikal bakımda çok geniş

kapsamlı olan bir kavram olarak değerlendirilmektedir (14).

Monitörizasyon sırasında hastanın vital bulguların takibi, cilt bulguları, nörolojik durumları, radyoloji değerlendirmeleri, ventilatör parametrelerinin izlenmesi, kan basıncı, solunum sayısı, kalp ritminin belirlenmesi, vücut ısısının devamlı olarak takibinin tutulması gibi temel işlemler yapılmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde yatan her hastanın bir monitör aracılığı ile monitörizasyonu yapılır ve dosyasında kayıt tutulur. Monitarizasyon işleminden elde edilen verilerle beraber hastanın genel tedavisine yön verirken, aynı zamanda gelişen yeni durumlar ile ilgili yeni tanıların konulması kolaylaşmaktadır. Burada monitörizasyon işleminde ölçülen parametrelerin doğru olduğu kabul edilmektedir (15).

Elektrokardiyografi çekimi, kan basıncı, kalp hızı ve oksijen durumlarından takip edilmesi monitörizasyonun olmazsa olmaz uygulamalarındandır. Monitörizasyonun doğru bir şekilde yapılabilmesi için yoğun bakımda çalışan hemşirelerin cihazların kullanımı ve ölçümler ile ilgili genel bilgilerin iyi derecede olması gerekmektedir (16).

4.2. Oksijen Tedavisi

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar belli durumlar geliştiğinde vücutlarındaki dokuların gereksinimini karşılamak için atmosferdeki oksijenin yeterli olmadığı gözlemlenmektedir. Bu nedenle kronik ve akut rahatsızlığı olan hastalara oksijen tedavisi uygulanmaktadır. Hasta da oksijen tedavisinin yeterli olup olmadığı invazif ve hafif uygulamalar sonucunda ölçülen parametreler ile belirlenmektedir. Uygulama esnasında hastanın arter kan gazı analizi, solunum sayısı, yardımcı solunum kaslarının çalışma düzeyi, hastanın kan basıncının takibinin doğru yapılması gerekmektedir (17).

Hastalara oksijen genel olarak nazal kanül, rezervuarlı nazal kanül, basit oksijen maskesi, parsiyel rebreathing maske, non-rebreathing maske, venturi maskesi ile verilmektedir. Bu maskelerin seçimi hastanın klinik geçmişine ve kişisel özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Oksijen tedavisinde eğer ki hasta genel maske tedavisi ile rahatlayamıyorsa mekanik ventilasyon desteği sağlanmaktadır (18). Mekanik ventilasyon tıbbi olarak hastanın kendi solunumunu yapabileceği düzeye kadar dışarıdan bir araç ile akciğerimde gaz değişme yapmak olarak ifade edilmektedir. Mekanik ventilasyon genel olarak solunumunu kendi başına yapamayan hastalar için tedavi edici olarak değerlendirilmektedir. Solunum oranının artması, solunum yetersizliğinin gelişmesi veya solunum durması mekanik ventilasyonun genel endikasyonları olarak isimlendirilmektedir (19).

4.3. Non İnvazif Mekanik Ventilasyon

Non invazif uygulama yoğun bakımda yatan ve solunum problemi olan hastaya pozitif basınçlı ventilasyon uygulamasının yapılmasıdır. Non invazif ventilasyon uygulamasının mekanik ventiklasyona göre entübasyonla ilgili komplikasyonlarda ve nazokomiyal pnömoni sıklığında azalma gibi önemli avantajları mevcuttur. Eğer bilinen kontrendikasyonları yok ise solunum yetmezliği ile gelen tüm hastalara öncelikle NIMV uygulanmalıdır. NIMV’de, hastanın kooperasyonu ve uyumu şarttır. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce, hastaya gerekli açıklamalar yapılarak ve

emosyonel destek verilerek, hasta kooperasyonunun artırılması gerekmektedir (20).

NIMV’da kullanılan maskeler, nazal, oro-nazal, tam yüz maskesi ve helmet maske olarak sınıflanabilir. Non invaziv mekanik ventilasyonun başarısında, maske kaçakları, ventilatör hasta uyumu ve hastanın işlemi tolere edebilmesi, belirleyici olduğundan maske secimi çok önemlidir.

Hastaların yüzlerinde oluşabilen cilt hasarları da, NIMV’un önemli komplikasyonlarından biridir. Genellikle maskelerin, yüze karşı fazla sıkılmasından kaynaklanır. Uygun büyüklükte maske seçimi de bu komplikasyonu azaltabilir. Bu komplikasyonu azaltmak için maskenin hava yada silikon yastıklı olması gereklidir (21). NIMV’a bağlı gelişebilecek komplikasyonlar, yüz ve burun cildi hasarı, klostrofobi, göz irritasyonu, gastrik distansiyon, aspirasyon, hipotansiyon ve pnömotoraksdır (22).

4.4. Mekanik İnvazif Ventilasyon

İnvaziv mekanik ventilasyon işlemi yoğun bakım ünitesinde yatan hasta için hayat kurtarıcı bir işlem olarak tanımlanmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastanın solunum problemleri çekmesi hastanın bilincinin kapalı olması sebebiyle hava yolunu açık tutmak için devamlı olarak hava yolu açma işlemi uygulanmaktadır. İnvaziv mekanik ventilasyon işlemi yoğun bakım ünitesinde yatan hastaya devamlı olarak pozitif basınçlı ventilasyon uygulamasının yapılmasıdır (23). Bu ventilasyon işleminin seçilmesinin nedenleri; hastanın kendisinin rahat edememesine bağlı istekte bulunması, kullanılan maskenin yüze tam oturmamasına bağlı olarak mecburi yapılması, gaz değişim işlemleri sırasında meydana gelen bozulmalar, ventriküler bozulmaların meydana gelmesi, dispnenin devam etmesi ve normal yollardan düzeltilmemesi sayılabilir. Hastanın genel olarak kendini iyi hissetmesi ve tedaviye tam anlamıyla cevap verebilmesi için gaz alışverişinin iyi düzeyde olması gerekmektedir (24). Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde hastaların bilincinin açık ve açık olmaması durumunda solunum problemlerini gidermek için ventilasyon işlemleri uygulanmaktadır. Bu uygulamalar hastanın yaşamını kurtarma özelliği taşıdığı için sağlık işletmelerinde yoğun bakım ünitelerinin önemini ortaya koymaktadır (25).

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaya ventilasyon işlemi yapıldığı süre içinde hemşirelerin bakım işlemleri kolaylaşmaktadır. Mekanik ventilasyon ihtiyacı hisseden hastaların solunum yollarının açılması ve bu hedefle endotrakeal aspirasyon uygulamasının yapılması, aspirasyonun nazal ve oral sekresyonlarının çıkarılması, ağız hijyenine önem verilmesi en önemli hemşirelik bakımları arasında sayılmaktadır. Mekanik ventilasyon uygulaması yapılan hastalarda oral hijyen düzenin sağlanması, dudaklarda ve dilde oluşan enfeksiyonların önlenmesi, flasterden kaynaklanan basınç, travma, cilt mukozasındaki bozulmaların önlenmesi diğer bakım hizmetleri arasındadır (26).

Yoğun bakım ünitelerinde hemşirelerin vermiş olduğu hizmetler son derece çeşitli ve önemlidir. Mekanik ventilasyon uygulaması yapan yoğun bakım ünitelerinde hastalarda üzerinde birçok endikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu endikasyonlara müdahale eden ve tedavi amaçlı bakımını yapan hemşirelerdir. Mekanik ventilasyon uygulaması yapılan hastada sözlü iletişim becerilerinin sonlanması ve bağıllık

durumlarının artması hastada stres, rahatsızlık, anksiyete ve panik atak sorunlarının oluşmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle mekanik ventilasyon uygulaması yapılan hastalara çeşitli müzik terapisi, sırt masajı gibi rahatlatıcı yöntemler uygulanmalıdır. Aynı zamanda hastanın çevresindeki kişilerle iletişim kurabilmesini sağlayan araç ve gereçlerin bulundurulması hastanın mutluluğu ve tedavi sürecinin pozitif yönde ilerlemesi bakımından son derece önemlidir (27).

4.5. Endotrakeal Aspirasyon

Mekanik ventilasyon işlemi yapılan yoğun bakım hastasına nazal ve oral düzeyde endotrakeal aspirasyon uygulamasının yapılması yoğun bakım hizmetleri arasındadır. Aspirasyon, orofarengal nazofarengal, hava yolu aspirasyonu orotrakeal/nazotrakeal şeklinde uygulanmaktadır (28).

Aspirasyon işlemi yoğun bakım hastaları için oldukça ağırlı bir işlem olarak ifade edilmektedir. Bu nedenle aspirasyon işleminden önce hasta genel uygulama ile ilgili bilgilendirilir, rahatlama faaliyetleri yapılır. Aspirasyon işlemi oldukça zor bir işlem olması nedeniyle sadece gerekli olduğu durumlarda yapılmaktadır (29).

4.6. Mesane Kateterizasyonu

İdrar oranlarının takip edilmesi ve idrar retansiyonu mesane kateterizasyonunun en önemli endikasyonlarıdır. Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalarda böbrek yetmezliği ya da septik şok oluşumları durumunda mesane kateterizasyonu işlemi uygulanmaktadır. Hastalara yoğun miktarda sıvı bakımı yapılması durumunda ya da çeşitli nedenlerde idrar takibinin hemşireler tarafından yapılması zorunludur. Hastane yoğun bakımına farklı sebeplerle yatan hastaların %10-25 ine idrar sondası takılmaktadır. İdrar sondası takılmasının temel nedeni idrar tahlillerini yapma kolaylığı, idrar miktarının ölçülmesi ve idrar retansiyonunu ölçmektir (30).

Mesane kateterizasyonu işlemi kapsamında idrar sondası takılan hastaya hemşireler tarafından idrar miktarı ölçümü, idrar renginin takip edilmesi, idrar yoğunluğunun gözlemlenmesi, idrar sondası bakımının yapılması ve hastaya idrar sondası ile ilgili ya da idrar yaparken herhangi bir ağrısının olup olmadığının sunulması gibi hizmetler verilmektedir. İdrar sondası ile birlikte hastaların sondaya bağımlılık halleri artmakta ve boşaltım alışkanlıkları değişkenlik göstermektedir. Eğer bilinçleri yerindeyse hastalara hemşireler tarafından idrar sondasının takılması sebebi ile ilgili genel bilgilendirme yapılmalı ve sondaya ihtiyaç kalmadığında çıkarılmalıdır (31).

4.7. Santral Venöz Kateterizasyon (SVK)

Santral Venöz Kateterizasyon, YBÜ hastalarına hemodinamik stabilitenin bozulmuş olması nedeni ile hemodinamik monitörizasyon, parenteral beslenme, hemodiyaliz gereksiniminin olması gibi nedenler ile takılmaktadır. Santral venöz kateter, santral bir vene yerleştirilen 6 cm'den uzun olan kateterlerdir. Santral venöz kateteri, femoral, juguler, subklaviyen venlere yerleştirilebilmektedir (32).

Santral Venöz Kateterizasyonun ön bölgesi sterilizasyon oluşturması hedefiyle su geçirmez bir malzeme ya da gazlı bez ile kapatılmalıdır. Pansuman işlemi düzenli

olarak 48 saatte bir olarak yapılması gerekmektedir. Pansuman esnasında hastanın enfeksiyon kapma riskine karşın ultra steril önlemlerin alınması gerekmektedir. Pansuman esnasında ya da pansumandan sonra hastada oluşabilecek alerji, kızarıklık, ateş yükselmesi, akıntı gibi durumlar hemşireler tarafından gözlemlenerek gereken tedavi uygulanmalıdır. Santral Venöz Kateterizasyon kullanım sonrasında sterilizasyon için mutlaka yıkanmalıdır (33).

4.8. İzolasyon

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda çeşitli antibiyotik tedavileri sebebiyle dirençli mikroorganizmaların üremesi muhtemeldir. Yoğun bakım ünitelerinde mikroorganizma üremelerine karşı izolasyon önlemleri alınmaktadır. Enfeksiyonların kontrol edilmesinde ve önlenmesinde izolasyon odalarının önemi çok büyüktür. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda vücut düzeyinde cep mukozasında kan yoluyla veya mukoz membranlarda oluşabilecek enfeksiyonlara karşı önlemlerin alınması gerekmektedir. Bazı enfeksiyonların bulaşma riski olduğundan dolayı diğer hastaların bakım kalitesini düşürmeme adına yoğun bakım ünitelerindeki izolasyon odalarına özen gösterilmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde alınacak enfeksiyon riskine karşı alınacak önlemler; damlacık önlemleri, temas önlemleri ve havayolu önlemleri olarak üç ana grupta toplanmaktadır. Hava yolu önlemleri; havada serbest halde dolaşan mikroorganizmaların uzak mesafelerde yatan hastaları enfekte etmesi durumu söz konusu olduğunda alınmaktadır. Damlacık önlemleri; herhangi bir hastanın diğer hastanın da bulunduğu ortamda öksürme, hapşırma veya konuşma yoluyla oluşturacağı enfeksiyon durumunda alınmalıdır. Temas önlemleri ise; hastaların hemşirelere veya çevreye temas halinde enfeksiyon yaymalarına karşı alınacak önlemlerden birisidir. İzolasyon önlemlerinden öncelikle el hijyenine özen gösterilmesi hasta ile temas edilmeden önce eldiven, önlük, bone ve maskelerin kullanılması, hemşirelerin olmazsa olmaz önlemlerinden birisi olmalıdır. Özel odaya konulan bir hastanın kapısının kapalı tutulması, diğer hastalarla temas kurmasının önlenmesi, hastaya kullanılan malzemelerin tek kullanımlıksa atılması, çok kullanımlıksa ayrılması gerekmektedir (34).

İzolasyon işleminde hemşirelere ve personellere çok büyük görevler düşmektedir. Bu nedenle yoğun bakım hemşirelerinin izolasyon ve sterilizasyon ile ilgili düzenli aralıklarla eğitimler verilmektedir. Bu nedenle yoğun bakımda çalışan hemşire izolasyon sebebi ile oluşabilecek psiko-sosyal sorunların farkında olmalı ve bu sorunların gelişmesini engelleyecek girişimlerde bulunmalıdır.

4.9. Pozisyon Verme

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalar çeşitli travma veya felç durumlarından dolayı kısa veya uzun dönemli yatağa bağımlı şekilde yaşam mücadelesi vermektedirler. Yoğun bakımdan hastanın yatağa bağımlı hale gelmesi hem fizyolojik hem de psikolojik olarak hastayı olumsuz yönde etkilemektedir. Yatakta sırtüstü düz pozisyonunda bırakılan hastalarda; pulmoner komplikasyonlar (atektazi, pnömoni ve aspirasyon) kardiyak performans değişimleri, basınç yaraları, kas ve kemik atrofileri,

sıklıkla görülürken; daha az sıklıkta tombo embolik komplikasyonlar, anemi, ve hormonal değişimler gelişmektedir (35).

Yoğun bakım hastalarına pozisyon vermek ve onların rahat edebilecekleri şekilde düzenli aralıklarla yatma şekillerinin değiştirilmesi yoğun bakım hemşirelerinin görev ve sorumlulukları arasındadır. Pozisyon verme durumu hastanın psikolojik olarak kendini iyi hissetmesini sağlamakta, fizyolojik olarak da dokulara giden oksijen düzeylerini arttırmaktadır. Aynı zamanda atelakteziye bağlı olarak gelişen enfeksiyonların oluşmasını önelyerek yatağa bağlılılık süresinin kısalmasına olanak tanımaktadır.

• Fiziksel kısıtlama

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastanın güvenliğinin sağlanması hemşirelerin en büyük sorumlulukları arasındadır. Yoğun bakım ünitelerinde tedavi olan hastalara düzenli aralıklarla fiziksel tespit uygulaması yapılmaktadır. Fiziksel tespit uygulamasından sonra çeşitli tıbbi cihazlar hastanın vücuduna bağlanarak hastaya kısa süreli güç uygulanmaktadır. Böylelikle hastanın kolaylıkla hareket edebilmesi önlenmektedir. Bu önlemin temel nedeni; bilinci yerinde olmayan veya fiziksel olarak güçlük çeken hastanın yataktan düşmesinin veya kendisi için yararlı olan kabloları çıkarmasının engellemektir (36).

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yataktan düşmeleri çeşitli yaralanmalara sebep olabilmekte, aynı zamanda sağlık şirketinin bu konu ile ilgili yasal bir süreç geçirmesine neden olabilmektedir (37).

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastanın kendisine veya personellere zarar vermesinin önlenmesi amacıyla da fiziksel kısıtlama hizmeti sunulmaktadır. Tüm bunların yanı sıra sağlık personellerinin bilgi eksikliğinden dolayı da fiziksel kısıtlama yönteminin önlem olarak kullanıldığı bilinmektedir. Hastaya fiziksel kısıtlama yapmadan önce hastayı korkutmamalı, onlara çeşitli müzik terapisi veya masaj uygulaması yapılarak hastaların korkması veya kasılması önlenmelidir (38).

• Beslenme

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların genelinde beslenme bozuklukları meydana gelmiştir. Yoğun bakım hastasının tedavi sürecinde beslenme durumu ile ilgili gözlemlerin yapılması için beslenmeyi tetikleyen ya da beslenme düzenini bozan stres faktörlerinin ortaya çıkarılması önem taşımaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde durumu ağırlaştırmış olan hastalarda önceden varolan ya da yatış süresince gelişim gösteren malnutrisyon, bağışıklık sisteminde belli baskılanmanın meydana gelmesine, inflamatuvar cevabın yükselmesine, çeşitli organ yapılarında bozulmalara, iyileşme sürecinde uzamalara ve klinik kötüleşmelere sebep olabilmektedir (39).

Beslenme bozukluğu ile ilgili en önemli belirti yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda meydana gelen kilo kaybıdır. Bu hastalarda genel olarak cilt kalınlığı ve beden kitlesi küçülmeye müsaittir. Kilo kaybına bağlı olarak bası ülserleri gelişebilmektedir. Aynı zamanda serum albümin seviyesinin düşmesine bağlı periferik veya abdominal ödem oluşumları da gözlenebilmektedir. Zayıflamış bir beden, rengi değişmiş saçlar, solgun bir cilt hastanın kötü görüntüsüne sebep olmaktadır. Bu

nedenle yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastaların beslenme aralıklarına özen gösterilmektedir. Gastrointestinal sistem beslenme desteğinin birinci ve en önemli basamaklarından birisidir (40).

Gastrointestinal sistemdeki değerlendirmelere göre hastadaki beslenme bozuklukları ve beslenme şekilleri belirlenmektedir. Hastalar genel olarak enteral veya paraenteral olarak beslenmektedir. Enteral beslenmede genel olarak nazogastrik yol kullanılmaktadır. Bilinci yerinde olan ve durumu daha iyi olan hastalar oral yolla beslenmektedir. Hastaların kilo kayıplarının takip edilmesi ve beslenmelerinden yoğun bakım hemşireleri sorumludur. Ağızdan ya da besleme tüpleri ile beslenme sağlanamadığında, Total Parenteral Beslenme uygulanmaktadır. Günümüzde sıkça kullanılan bir beslenme yöntemidir. Total Parenteral Beslenme uygulamasında hemşire, hastanın beslenme durumunun tanınması, beslenme yetersizliğinin klinik bulgularının değerlendirilmesi, solüsyonların uygulanmasından sorumludur (42).

- **Ağız bakımı**

Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalar oral yolla beslenemiyorsa aynı zamanda entübasyon ve oksijen tedavisi görüyorsa ağız mukoza bütünlüğünde bozulmalar meydana gelmektedir. Ağız mukozasının da değişiklik olan hastalar çeşitli ağız ve diş rahatsızlıkları ve enfeksiyon geçirebilmektedirler. Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara 2 ila 4 saatte bir serum fizyolojik solüsyonu ile ağız bakımı yapılmaktadır. Yoğun bakım ünitesi hastasının dişleri, dilaltı yanakları ve dil mukozası iyice temizlenmektedir (42).

Yoğun bakım ünitesinde bir açık olan hastaların dişlerini fırçalamalarına ve ağız temizliği yapmalarına yardımcı olunması gerekmektedir. Aynı zamanda gargara pozisyonları da yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların ağız bakımına yardımcı olmaktadır. Sekresyonlar sebebiyle ağızda meydana gelebilecek olan kötü kokuların önlenmesi, ağız mukozasının bütünlüğünün korunabilmesi için ağız bakımı devamlı olarak yapılması gerekmektedir. Aynı zamanda ağız bakımının yapılması yatmakta olan hastaların kendilerini iyi hissetmelerine sebep olmaktadır.

- **Masaj**

Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalar durumu ağır olan veya kritik yaşam mücadelesi veren hastalardır. Bu nedenle çeşitli endikasyonlara bağlı olarak hastalarda şiddetli ağrılar ve psikolojik reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bu bakımdan yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların ruhsal olarak rahat etmesi ve acılarının dindirilmesi son derece önemlidir. Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalara masaj uygulaması yapılmaktadır. Bu uygulamanın yapılmasının temel sebebi; hastada meydana gelen ağrıyı gidermek, hastanın uyku düzeninin oluşması, aynı zamanda hastada meydana gelebilecek bası yaralarının önlenmesini sağlamaktır. Masaj uygulaması yoğun bakım hemşirelerinin uyguladığı bir hizmettir (43).

- **Medikal tedavi**

Yoğun bakım ünitelerinde yatan tüm hastaların çeşitli doktorlar ve hemşireler tarafından medikal tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bu tedavi yöntemleri

arasında intravenöz, intramüsküler, inhaler yöntemler bulunmaktadır. Medikal tedavi yöntemleri uygulanırken hastada hematoma veya ağrılar meydana gelebilmektedir (44). Bu nedenle hemşireler iğnenin doku içindeki hareketine en aza indirgemeli ve hasta bakımında dikkatli olarak çalışmaları gerekmektedir. Maske aracılığı ile oksijen tedavisi gören hastaların nebulizatörden çıkardıkları sesteki rahatsız olma durumları söz konusu olabilmektedir (45). Aynı zamanda bazı ilaçlar ağız içeriklerinde mantara sebep olduğu için hemşireler tarafından ağız bakımının titizlikle yapılması gerekmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastaların aldıkları ilaçlar ve saatleri oldukça önemlidir. Bu nedenle her hasta için ilaç saati ve uyuma saati gibi veri dosyaları tutulmalıdır. İlaç saatlerinin planlaması uyku saatleri ile yakışmayacak şekilde yoğun bakım hemşireleri tarafından yapılmalıdır (46).

5. Yoğun Bakım Hizmeti Veren Sağlık Personelleri

Yoğun bakım ünitesi sağlık personelleri için çeşitli risk ve tehlikeler barındıran sağlık personellerinin psikolojik ve fiziksel durumunu olumsuz yönde etkileyen bir ortamdır. Hafta içinde hastalara 7/24 takip eden sağlık personelleri çalışma saatleri dışında fazla mesai ve nöbet sistemine göre çalışmalarını sürdürmektedirler. Yoğun bakım ünitesinin fiziksel ortamı ve şartları sebebiyle sağlık personellerinde çeşitli sağlık sorunlarının ortaya çıktığı gözlemlenmektedir. Hemşirelik mesleği genel olarak sağlık ile ilgili bir meslek olması sebebiyle her türlü risk ve tehlikelere açık bir meslektir. Hemşireler genel olarak uzun çalışma saatleri, nöbet sistemi, enfeksiyon etkenleri, radyasyon etkeni, yetersiz dinlenme süreleri, kimyasallara maruz kalma, enfeksiyon kapma riski gibi birçok tehlike ile bir arada çalışmaktadır (47).

Yoğun bakım ünitelerinde hasta bakım hizmetinin en fazla yükü hemşireler üzerinde toplanmaktadır. Aynı zamanda yoğun bakım ünitesinde hastanın gözlemlenmesi ve gözlem formlarının tutulması da hemşirelerin görevidir. Yoğun bakım ünitesinde çalışan tüm personellerin birbirleri ile iletişim ve dayanışma içinde olması gerekmektedir. Birbirlerinin iş yüklerini paylaşarak hastalara daha kaliteli hizmet sunmak için çeşitli alternatif yollar denemeli derler yoğun bakım ünitesinde çalışan her personelin kendine ait görevleri vardır. Bu görevleri en iyi şekilde yerine getiren yoğun bakım ünitesi çalışanları toplum ve hastalar için daha yararlı olacaktır. Yoğun bakımda birbirleriyle koordine bir şekilde çalışan bir ekip vardır. Yoğun bakım sorumluları şu şekilde ifade edilmektedir (48);

- Hekimler,
- Anestezi Hekimi,
- Yoğun Bakım Sorumlu Hekimi,
- Yoğun Bakım Ünitesine Hasta Yatıran Uzman
- Yoğun Bakım Ünitesi Sorumlu Hemşiresi,
- Personel,
- Sekreter,
- Yoğun Bakım Ünitesi Hemşiresi

Yoğun bakım ünitelerinde hastaların sağ kalım durumları söz konusu olması ve hastaların durumlarının ağır olması sebebiyle çalışan personellerin uzman olması ve

koordine bir şekilde çalışması gerekmektedir. Ekip içerisinde mutlaka solunum ve fiziksel terapi uzmanı, uzman hekim, beslenme uzmanı ve klinik eczacının bulunması gerekmektedir. Yoğun bakım ünitesi hasta bakım hizmetinin kaliteli bir şekilde verilmesi ve devam ettirilmesi için her üye arasında iletişimin açık ve net olması her üyenin birbirlerinin önerilerini ve eleştirilerini dikkate alması gerekmektedir (49).

Yoğun bakım ünitesinden sorumlu olan hemşire ve diğer çalışma arkadaşları çalışan sağlığını ve çalışma ortamının güvenliğini sağlamak zorundadırlar. Literatür taramalarına bakıldığında yoğun bakım ünitesi personelleri ve yaşamış oldukları problemlerle ilgili çalışmaların olduğu gözlemlenmektedir. Bu çalışmalar sonucunda genel olarak hastanelerde çalışan güvenliği ve hasta güvenliğini artırıcı alternatif çözüm önerilerinin geliştirildiği, sağlık işletmelerinde etik yönetim uygulamaları üzerinde durulduğu gözlemlenmektedir (50). Yoğun bakım hemşirelerinin temel görevi; yaşamı tehdit eden sorunları olan hastaların gözlemlerini yapmak, bu hastaların genel durumlarını tanımlamak, kaliteli ve ileri tedavi yöntemlerine hafta üzerinde uygulamak, hasta ve yakınlarıyla iyi iletişim kurarak onlara getirince bilgilendirmek, hastayı rahatlatan ve rehabilite eden çeşitli uygulamalar yapmak gibi görevleri bulunmaktadır. Aynı zamanda yoğun bakım hemşiresi ekibinde bulunan personel ve sekreter ile devamlı olarak iletişim halinde olarak ünite de bakım hizmetlerinin devam ettirilmesine sağlamaktadır (51).

Yoğun bakım hemşirelerinin ünitelerde görev ve sorumlulukları son derece yüksektir. Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde karşılaşmış oldukları tehlike ve risk grupları da oldukça fazladır.

Yoğun bakım ünitesinde çalışan hekimler hastanın genel durumu ve tedavi yöntemi karar vermektedirler. Yoğun bakım sorumlu hekimleri nöbetleşe bir şekilde hastaların 7/24 gözlemlenmesini ve gerekli durumlarda farklı tedavi yöntemlerinin uygulanmasını sağlamaktadırlar. Yoğun bakım ünitesinde çalışan personeller ünitenin temizliğinden cihazların ve ekipmanların istasyonundan ve genel olarak yoğun bakım ünitesinde yapılan tüm işlemlerden sorumludurlar. Sekreterler ise yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kaydını yapmak, hasta yakınlarına genel bilgiler vermek ve hasta yakınlarına yönlendirmek ile görevlidir. Aynı zamanda sekreterler yoğun bakım ünitesi hekimleri ve hemşireleri ile devamlı olarak hastalar ile ilgili iletişim kurmaktadır (52). Böylelikle yoğun bakım ünitesinde hastalar ile ilgili kayıt işlemleri, taburcu işlemleri veya nakil işlemleri gerçekleştirilmektedir. Yoğun bakım sorumlu hemşiresi ise yoğun bakımda çalışan tüm hemşirelerden sorumludur. Hasta bakım hizmetleri konusunda yoğun bakım hemşirelerinin yönlendiren personeller ve sekreterler ile iletişim halinde olarak hasta bakım kalitesini yükseltmek için çalışma gösteren kişidir (53).

Yoğun bakım ünitesinde görev yapan hekim, hemşireler ve personeller vardiyalı sisteme göre çalışmaktadırlar. Bu vardiyalı sistem içerisinde uzun süre ayakta kalma, durumu ağır olan hastalara müdahale etme, uyku düzensizlikleri yaşama, karar verme ve fiziksel ortam risklerinden etkilenme gibi durumlar söz konusu olmaktadır (54). Yoğun bakım hemşireleri gerek psikolojik gerekse de fiziksel olarak yoğun çalışma koşullarına ayak uydurarak görevlerini yerine getirmektedirler. Bu bilgilerden hareketle yoğun bakım hemşirelerinin birçok risk ve tehlike ile karşı karşıya olduğu aynı zamanda çok fazla stres ve olumsuz koşullarla bir arada çalışma gösterdiği

düşünülmektedir. Literatür taramalarına bakıldığında yoğun bakım hemşirelerinin fiziksel ve ruhsal çalışma koşulları ve sorunları ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olduğu gözlemlenmektedir (55).

Günlük yaşamlarına devam edemeyen bakıma ihtiyaç duyan hastaların devamlı olarak takip edilmesi, fiziksel ihtiyaçlarının karşılanması yoğun bakım hemşirelerinin üzerine düşen görevler arasındadır. Yoğun bakım hemşireleri ve personelleri görevlerini yerine getirirken fiziksel şartların uygun olmaması, kayıpların yaşanması gibi nedenlerden dolayı kardiyovasküler sorunlar, mesleki doyumsuzluk, tükenmişlik sendromu, sindirim sistemi rahatsızlıkları ve uyku problemleri yaşamaktadırlar. Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde çalışan güvenliği ve sağlığı oldukça önemlidir. Yoğun bakım ünitesinde çalışan personellerin fiziksel koşullarının iyileştirilmesi hasta bakım hizmeti kalitesinin yükseltilmesi açısından son derece önemlidir. Hastalarla devamlı olarak iletişim halinde olan hemşireler çalışma koşullarından oldukça fazla etkilenen personeller olarak da değerlendirilebilmektedir (56).

Yoğun bakım üniteleri hastanenin özel izole ve dikkat gerektiren alanlarıdır. Burada çalışan tüm personeller yaşam kurtarıcı tedavi uyguladıkları için iş stresi içerisindeyler. Bu nedenle burada çalışan personeller yeni teknolojileri ve tedavi yöntemlerini kullanmak zorundadırlar. Görevlerini yerine getirirken acı çeken ve ölmekte olan hastalara şahitlik etmenin yanı sıra görev ve sorumlulukların da karar verme durumunun söz konusu olduğu, zaman kavramının son derece önemli olduğu durumlar yaşanmaktadır. Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde çalışan personellerin çalışma saatlerinin olması gerektiği gibi ayarlanması, etik yönetim uygulamalarına uyum gösterilerek hasta ve çalışan sağlığının korunması gerekmektedir (57).

6. Hizmet İçi Kullanılan Teknoloji ve Yasal Prosedürler

Yoğun bakım ünitesine yatırılan hasta genel durum olarak ağır veya fiziksel ihtiyaçlarını karşılayamayacak duruma gelmiş hastalardır. Bu hastaların yoğun bakım ünitelerine yatırılma kararları uzman hekimler tarafından verilmektedir (58). Aynı zamanda hastaların yatırılma, taburcu edilme veya nakil edilme işlemleri de belli bir yasal prosedürlere göre yapılmaktadır. Bu yasal prosedürleri yoğun bakım sekreteri, hemşiresi ve hekimlerinin bilmesi ve bu yönde hasta yakınlarını yönlendirmesi gerekmektedir. Yoğun bakım ünitesine yatış yapılabilmesi için hastanede bir takım yasal prosedürlerin yerine getirilmesi gerekmektedir. Yoğun bakım ünitesine hasta sevkini yapıldığı yerler (59);

- Acil Servis Poliklinikler
- Başka hastaneler (Acil servis aracılığıyla)
- Poliklinikler
- İl dışı
- Ameliyathane

Her hastanın yoğun bakım ünitesine yatırılması söz konusu değildir. Hastanın yoğun bakıma yatırılma isteği de hastanın kendisi veya yakınları tarafından mümkün olmamaktadır. Hastanın yoğun bakım ünitesine yatırılması için yoğun bakım ünitesi

kriterlerine karşılık gelen durumlarının söz konusu olması gerekmektedir. Yoğun bakım ünitesine yatan hasta kriterleri aşağıda maddeler halinde verilmiştir (60);

- Hastada çeşitli organ yetmezlikleri, doku ve organ bozuklukları gibi durumların söz konusu olması,
- Hastanın yaşamını kaybetme riskinin bulunması veya hayati riske bağlı olarak gözlem ve takip yapılması gereken hastalar,
- İnvazif veya non invazif solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalar,
- Byin veya göğüs cerrahisinin yönlendirdiği devamlı olarak monitarizasyona ihtiyaç duyan hastalar,
- Hemodiyaliz sorunu olan veya kendi fiziksel gücü ile solunum yapamayan hastalar,
- Bilinci kapalı olan, felç durumuna gelmiş hastalar
- Beslenme bozuklukları veya metabolik hastalığa bağlı olarak fiziksel ihtiyaçlarını karşılayamayan hastalar şeklinde ifade edilmektedir.

Yoğun bakım ünitesine yatmadan önce hasta doktor tarafından değerlendirilir. Hastanın genel durumu ile ilgili hematoloji, onkoloji, romatoloji, nefroloji gibi alanlardan hastalığı hangi alanda ise o bölümün öğretim üyesi ile görüşme yapılarak hastanın yoğun bakım ünitesine yatması planlanır. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastanın yatacağı yatak ve hastalık durumuna göre çevresindeki cihazlar ve ekipmanlar ayarlanır. Bunlara örnek olarak infüzyon pompası, solunum cihazı vb verilebilmektedir. Hasta yoğun bakım ünitesine bir sedye yardımı ile getirildikten sonra personeller ve yoğun bakım hemşireleri tarafından yatağına alınır (61).

Sekreterler aracılığıyla hastanın bilgisayara yoğun bakım ünitesi kaydı oluşturulur. Doktor tedavi planına hazırladıktan sonra hasta ile ilgili tüm eksik bilgileri tamamlar ve tedavi planı ile ilgili hemşirelere bilgi verir. Bu bilgiler ışığında sekreterler hastanın tedavisi ile ilgili eksik ekipman ve ilaç hizmet girişlerini yapar. Hasta ile ilgili genel kimlik oluşturulduktan sonra hastanın bileyine takılır. Hasta yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra çeşitli monitörizasyon, laboratuvar tetkikleri ile izlenmeye başlanır (62). Aynı zamanda doktorun planlamış olduğu tedavi yöntemleri de hasta üzerine uygulanır, sonuçlar ise bölümün öğretim üyeleri ve hekimler tarafından değerlendirilir. Eğer gerekiyorsa diğer bölümlerden de konsültasyon istenir. Bu yasal prosedürlerin hepsi teker teker uygulandıktan sonra yoğun bakım hemşireleri hastanın bakımı ve tedavisi ile ilgilenir. Hastanın tedavisi ve bakımı aşamasında ise yine benzer prosedürlerin yapılması gerekmektedir. Bu prosedürler aşağıda maddeler halinde verilmiştir (63);

- Hasta ile ilgili tedavi protokolünün yer aldığı order hemşire gözlem formuna kaydedilir. Tedavi şekli ve saatleri gözlem formuna eklenir.
- Hastanın genel durumuna göre tüm kişisel temizlik uygulamaları yapılır.
- Hastanın ihtiyaç durumuna göre banyosu yaptırılır veya saç yıkanır.
- Hastanın ağız bakımı günde iki defa yapılırken banyo haftada bir defa yapılır.
- Hastanın ihtiyaç durumuna göre 4 saatte bir aspirasyon işlemi yapılır. Hastanın durumu kritik ise aspirasyon işlemi sıklaştırılır.

- Özellikle çok fazla hareket edemeyen hastalara iki saatte bir pozisyon değiştirilerek baskı yaralarının oluşması engellenir.
- Durumu kritik olan hastalara çeşitli rehabilite uygulamalar veya müzik terapisi ile rahatlatıcı işlemler yapılır.
- Hekimin istekleri doğrultusunda hastadan düzenli olarak idar ve kan tahlilleri numuneleri alınır.
- Kateter, entübasyon tüpü, trakeostomi bakımları yapılır.
- Hatalara kullanılan tüm cihazlar düzenli aralıkla sterilize edilir.
- Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalar iyileşme durumuna gelirse transfer edilmesi gerekmektedir. Yoğun bakım ünitesinden transfer edilecek hasta yine çeşitli yasal prosedürlerden geçtikten sonra transfer edilebilmektedir. Bu yasal prosedürler hem hasta hem de sağlık personellerinin haklarını korumaya yönelik olarak hazırlanmıştır. Yoğun bakım ünitesinden her hasta transfer olamaz. Transfer işleminin yapılabilmesi için hasta belirli kriterleri karşılamış olması gerekmektedir. Yoğun bakım ünitesinden transfer olacak hasta kriterleri aşağıda sıralanmıştır (64);
- Bilinci açılan ve durumu iyiye giden hastalar,
- Solun problemi yaşamayan cihazlar olmadan nefes alıp veren hastalar,
- Hayati tehlikesi ortadan kalkmış olan hastalar,
- Organ yetmezliği sorunu ortadan kalkan organ fonksiyonları normal olan hastalar,
- Kalp damar ile ilgili sorunlarını durağan hale gelmiş olan hastalar hastanın başka bölümlerinde yer alan servislere transfer edilmektedir.

Yoğun bakım ünitesinden başka bölüme transfer olacak hastanın durumuna ve yatacağı bölüme göre yatak sorgusu yapılır. Hasta kendinde ise hastaya genel durumu ile ilgili bilgi verilir. Eğer hasta kendinde değilse, yakınlarına durumu ile ilgili bilgi verilir. Hastanın durumu iyi ve hekim tarafından taburcu kararı verildiyse (65);

- Hastanın yakınlarına durum bildirilir ve çağrılır.
- Hatanın çıkış işlemleri sekreter tarafından sağlandıktan sonra hasta sedye veya tekerlekli sandalye aracılığı ile personel yardımı ile çıkarılır.
- Transfer edilecek olan hasta için hasta transfer formu doldurulmaktadır.
- Hastadan sorumlu olan hekim taburcu veya nakil işlemlerinde epikrizi yazar ve dosyaya yerleştirir.
- Sorumlu hemşire ya da yoğun bakım hemşiresi tarafından epikriz belgesi ilgili servisin hemşirelerine doldurulan hasta transfer formu ile birlikte teslim edilir.

Hastaların bazı durumlarda kurum dışına sevk durumu söz konusu olabilmektedir. Bunun nedenleri arasında hastanın ya da hasta yakının istekleri, hastanede hastanın sağlık problemi ile ilgili yeterli ekipmanların bulunmaması vb örnek gösterilebilmektedir. Yoğun bakım ünitesi hastasının kurum dışına sevk edilebilmesi için bir takım sevk prosedürlerinin yerine getirilmesi gerekmektedir. Sevk prosedürleri aşağıda maddeler halinde verilmiştir (66);

- Yoğun bakım ünitesinde görev yapan hemşire tarafından invazif kateterler çekilir. Hastanın giyinmesine yardımcı olunur.

- Hasta kendisine yapılan tetkikler ve tedaviler ile ilgili bilgi almak isterse epikrizin bir kopyası hastaya teslim edilir.
- Yoğun bakım hemşiresi hastaya ve hasta yakınlarına taburcu eğitimi verir. Taburcu ve hasta eğitimi formu iki nüsha halinde doldurulur. Formun bir nüshası hasta dosyasına yerleştirilirken diğer nüshası hastaya veya yakınlarına verilir.
- Hastanın evde bakımı ve tedavi süreçleri, ilaçlarını kullanma sıklığı ile ilgili genel bilgiler ilgili birimin asistan doktoru tarafından hastaya veya yakınlarına anlatılır.
- Taburcu işlemleri yoğun bakım sekreterleri tarafından HBYS aracılığı ile yapılmaktadıktan sonra hasta hastaneden ayrılır.

Görüldüğü üzere yoğun bakım ünitesine yatış işleminden yoğun bakım ünitesinden taburcu olma işlemine kadar birçok yasal prosedür ve kararlar bulunmaktadır. Bu prosedürler genel olarak hastanedeki tüm işlemlerin etik kurallara uygun olarak yapılması, hasta ve çalışan haklarının korunması için uygulanmaktadır. Aynı zamanda yasal prosedürlerin uygulanması ve kayıtların yapılması hasta bilgilerinin ve tedavilerinin kaydedilmesi ve hasta bakım hizmeti kalitesinin artırılması için yapılmaktadır (67).

7. Yoğun Bakım Ünitelerinde Yönetim

Yoğun bakım ünitelerinde yönetim ve organizasyon hasta yaşamı için son derece önemlidir. Yoğun bakımda atılacak her adım hastanın yaşamı üzerinde etkilidir. Bu nedenle yoğun bakımda hekim ve sorumlu hemşireler zaman ve alarm yönetimi en iyi şekilde uygulaması gerekmektedir. Literatür taramaları incelendiğinde yoğun bakım ünitelerinde yönetim konusu ile ilgili olarak personeller arasındaki organizasyon, alarm ve zaman yönetimi üzerinde durulduğu gözlemlenmektedir. Tüm bu yönetim türleri genel olarak yoğun bakım ünitelerinin hasta bakım kalitesi üzerinde etkilidir (68).

Yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşireler, hekimler ve personeller ekip ruhunu yakalamış, iş eğitimleri ileri seviyede olması gerekmektedir. Aynı zamanda hastanın sağ kalım durumunun devam etmesi ve iyileşmeye eğilim gösterebilmesi için yoğun bakım ünitelerinde çalışan hekimlerin ve tüm personellerin iletişim düzeyinin yüksek olması gerekmektedir. Takım içinde herkes kendi sorumluluklarını ve iş yükünü bilmeli ona uygun olarak hareket etmelidir. Yoğun bakım ünitelerinde zaman ve alarm yönetimi son derece önemlidir (69).

Zaman yönetimi konusuyla ilgili yoğun bakım hemşirelerine ve personellerine büyük görevler düşmektedir. Yoğun bakım hemşireleri mesai saatleri içerisinde veya nöbet saatleri içinde hasta bakım hizmetini en iyi şekilde yerine getirmiş, hastanın monitörizasyonu ve diğer tetkiklerini gözlemlemiş olması gerekmektedir. Aynı zamanda kendisine ayrılan zaman içerisinde tüm tedavi yöntemlerini ve teknolojik cihazları verimli bir şekilde kullanması gerekmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde zaman yönetimi hastanın iyileşmesi ve hasta bakım hizmetinin kaliteli olması bakımından oldukça önemlidir. Zamanın yönetilmesi birçok personel için bir problem kaynağı haline gelmiştir. Zaman yönetiminde üretim ve tüketim kaynakları bir arada değerlendirilmektedir (70).

Zaman yönetiminin temel hedefi; kişilerin ve yöneticilerin zamanlarını verimli bir şekilde kullanmasına sağlamaktır. Zaman yönetimi uygulaması yapılırken öncelikle hedefler netleştirilmeli ve problem durumu ortaya konulmalıdır. Problem durumuna göre kısa süre içerisinde geçici hipotezler ortaya atılarak hastanın genel durumu ile ilgili bir çıkarım yapmak ve ilk tedavi yöntemini hasta üzerinde uygulamak gerekmektedir. Zaman kavramı birçok hastanın hayatının kurtarılması noktasında oldukça büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle hemşireler ve hekimler hastayı kaybetme süresi içerisinde hızlı karar vermeli ve verdikleri kararı hızlı bir şekilde uygulamalıdır. Zaman yönetimi uygulaması yapılırken (71);

- Önceliklerin belirlenmesi,
- Olumlu sonuçlar doğuracak hipotezlere yönelim gösterilmesi,
- Kararların hızlı bir şekilde verilmesi,
- Zamanı boşa harcayan çeşitli tuzaklardan kaçınması,
- İşlerin bir kısmının iş bölümü yapılarak yoğun bakım ünitesi çalışanlarına dağıtılması,
- Günlük ve haftalık planların hastaların genel durumu ve yoğunluğa göre yapılması,
- Hastaların durumuna göre ilaç ve malzeme hizmet girişlerinin doğru zamanlarda yapılması,
- Teknolojiden yararlanılarak zamandan tasarruf edilmesi gerekmektedir.

Yoğun bakım hemşirelerine zaman yönetimi ile ilgili çeşitli eğitimler verilmektedir. Bunun sebebi yoğun bakım ünitelerinin hayati tehlikesi bulunan ve zaman kavramının önemli olduğu hastaları barındırmasıdır. Yoğun bakım ünitelerinde temel hedef hastanın yaşamının devam ettirilmesidir. Yoğun bakım hemşirelerinin belli özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu özelliklerden bir tanesi yoğun bakım hemşirelerinin zaman yönetimini iyi yapmış olması gerekmektedir. Hemşirenin zamanı iyi yönetebilmesi için amaçlarına önceden belirleyip zamanı planlamak, zaman kaybettiren işlemleri pratik bir şekilde yapmak, kendisi dışında yapılabilecek işlemleri sekreter veya personellere devretmek, işleri ertelemekten zamanında yapması gerekmektedir (72).

Hemşirelerin zamanı iyi yönetmek şekilleri hastaların iyileşme sürecinde etkili olmaktadır. Hemşirelik mesleğinde zaman yönetimi ile ilgili literatür kaynaklarında çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle hemşirelerin görev ve sorumlulukları çeşitli serviste yaşamış oldukları sorunlar ile ilgili literatürde daha fazla nitel ve nicel anlamda araştırmalara ihtiyaç vardır. Hemşirelerin bu konuda yapılan çalışmalara daha duyarlı olmaları, zaman yönetimi konusunda verilen eğitimlere katılımcı davranış göstermeleri gerekmektedir. Hemşirelerin yoğun bakım ünitelerinde daha fazla haftanın iyileşmesine olanak sağlamaları veya hastaların yaşamlarını kurtarabilmek için zaman yönetimi konusunda eğitilmiş olmaları gerekmektedir (73).

Yoğun bakım ünitelerinde yönetim konusu ile ilgili bir diğer önemli konu alarm yönetimi konusudur. Alarmı yönetiminin yoğun bakım ünitesinde çalışan tüm personeller ve hekimler için önemi oldukça büyüktür. Teknolojik ve tıbbi cihazlar

yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların iyileştirilmesi noktasında kritik öneme sahip malzemelerdir. Teknolojik cihazların en önemli görevlerinden birisi hastayı takip etmek, monitörizasyon, hasta fonksiyonlarını incelemektir. Bu nedenle tıbbi cihazlarda hastanın genel durumunu takip eden bir alarm sistemi bulunmaktadır. Alarm sistemlerinin mantığı hastanın genel durumunu takip ederken, normal dışına çıkan bir durum olduğunda alarm sisteminin devreye girmesidir. Bu alarm sistemi hastayı gözlemleyen personele veya yoğun bakım hemşiresine uyarı vermektedir. Alarm sistemlerinin kullanılması hastayı devamlı olarak kontrol etmek ve hastaya daha geniş açıdan bakabilme imkânı tanımaktadır (74).

Yoğun bakım ünitesinde görev yapan hemşirelerde bazı zamanlarda alarm yorgunluğu durumu oluşmaktadır. Alarm yorgunluğu durumunun oluşmasının sebebi; yetersiz personelin olması ve uzun süren çalışma saatleridir. Aynı zamanda yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin klinik deneyimleri de alarm yorgunluğu üzerinde etkili olmaktadır. Hasta bakımı konusunda deneyimli olmayan hemşirelerle çalışma sonucunda alarm yorgunluğunun oluşabileceği yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiştir (75).

Literatür taramalarına bakıldığında klinik anlamda yeterli tecrübeye sahip olmayan hemşirelerin teknolojik cihazların vermiş olduğu alarmlar ve ürettikleri verileri yorumlama konusunda eksiklikler yaşadığını göstermiştir. Aynı zamanda hemşirelerin cihazları etkin bir şekilde kullanması ve herhangi bir kararda hastaya zarar verme konusunda korku içinde oldukları da yapılan çalışmalar sonucunda gözlemlenmiştir. Yoğun bakım hemşirelerinin alarm yönetimi ile ilgili yapılan bir başka çalışmada hemşirelerin deneyim durumlarının alarm yönetimi konusunda etkili olduğu, deneyimsiz olan hemşirelerin her alarm çaldığında paniğe kapıldığı ve ciddi bir durumun söz konusu olduğunu düşündükleri gözlemlenmiştir. Bu nedenle yaptıkları işe yeterince odaklanamadıklarını ve hastaya karşı verimli bir şekilde bakım hizmeti sunamadıklarını göstermiştir (76).

Alarm yönetimi yapılmadığı sürece hemşirenin iş yükünün artması ve tükenmişlik sendromuna girmesi doğal bir durumdur. Yoğun bakım ünitesinde personel yetersizliği de hemşirelerin hastaya müdahale esnasında strese girmesine ve yeterince verimli olamamasına neden olmaktadır. Alarm yorgunluğunu azaltmak hedefi ile hastane yönetimi çeşitli çalışmalar yapmaktadır. Müdahale edecek personel sayısını arttırmak yapılan birinci iyileştirme çalışmasıdır. Aynı zamanda cihazlarda yanlış alarm sayısını düşürmekte alarm yorgunluğunun önüne geçen bir uygulamadır (77). Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde; alarm yorgunluğunu gidermeye bağlı olarak yanlış alarm sayılarını düşürmek ve buna bağlı olarak hemşirenin motivasyonunu yükseltmek hedeflenmiştir. Alarm yorgunluğu ile ilgili yapılabilecek bir diğer iyileştirme çalışması; sağlık ekibinin alan yönetimi konusunda eğitilmesidir (78). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların bulunduğu bir merkezde zaman ve alarm yönetimi ile ilgili yapılan bir çalışma sonucunda; sağlık ekibinin her iki konuda eğitildiği ve araştırma sonucunda yanlış alarm oranlarının %18'den yüzde 9'a düştü gözlemlenmiştir. Aynı zamanda hastalara alarm yönetimi konusunda eğitim verilmesi sonucunda hasta bakım hizmetlerinin paralel olarak daha verimli olduğu gözlemlenmiştir (79).

8. Yoğun Bakım Yöneticisinin Hastane Üst Yönetim İle İlişkisi

Yoğun bakım üniteleri hastanelerde hastaların sağkalım durumları ile ilgilendiği ve hastaların 24 saat gözetim altında tutulduğu önemli birimlerdir. Yoğun bakım ünitelerinde çalışan hekimlere, hemşirelere ve personellere büyük görevler düşmektedir. Hastane belli bir organizasyona göre yönetilmektedir. Bu organizasyon içerisinde her bir örgütün kendine özgü görevleri bulunmaktadır. Hastane yönetiminden hastane başhekimini, hastane müdürü, hastane müdür yardımcısı, idari mali işler müdürü ve diğer idari birimler sorumludur. Hastanede çalışan tüm ekipler üst düzey yöneticiler ile devamlı olarak iletişim halindedir (80).

Hastane içerisinde yaşanan problemler hastane ekipmanlarının eksiklikleri hastanedeki cihazların ihaleleri her türlü tıbbi sorun ne yönetim konusunda hastanede çalışan personeller idari birimlere karşı sorumludur. Bu bakımdan yoğun bakım ünitesinde çalışan hekimler, hemşireler ve personeller başhekim, başhemşire, hastane müdürü, hastane müdür yardımcısı ile iletişim halindedir. Yoğun bakım ünitesinde çalışan personellerin ve hekimlerin fiziksel ortamlarının ayarlanması, fiziksel ortam ile ilgili problemlerinin çözülmesi üst yöneticilerinin görevidir. Aynı zamanda yoğun bakım ünitesinin amacına uygun olarak düzenlenmesi, izolasyon odalarının yapılması, burada çalışan personellerin genel sağlık durumlarının gözetilmesi ve etik kurallara uygun olarak yoğun bakım hizmetlerinin verilmesinden hastane üst yönetimi sorumludur. Yoğun bakım yöneticisinin hastane üst yönetimi ile devamlı olarak ilişkisi olduğu gözlemlenmektedir (81).

Hastane üst yönetime devamlı olarak yoğun bakım ünitesinin fiziksel durumu, eksiklikleri, cihaz yetersizlikleri veya ihtiyacı yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin ve hekimlerin genel durumu ile ilgili bilgi verilmektedir. Bu bakımdan yoğun bakım yöneticisinin hastane üst yönetim ile ilişkisi son derece iyi olmak zorundadır. Çünkü hastane yönetimi ile iletişimin iyi olması hastalara verilen hizmet kalitesine arttırmaktadır. Yoğun bakım üniteleri hastaların sağkalım durumları ile ilgilenilen önemli birimler olması sebebiyle hastane yönetiminin yoğun bakım üniteleri konusundan daha titiz davranması ve burada çalışan personellere etik kurallara uygun olarak hasta hizmeti vermesi ile ilgili eğitimler vermesi gerekmektedir. Etik kurallara ile ilgili verilen eğitimler ve yoğun bakım ünitesinin eksikliklerinin giderilmesi, fiziksel özelliklerinin iyileştirilmesi devamlı olmak zorundadır (82).

Gerek özel hastanelerde gerekse de devlet hastanelerinde hastane yönetimleri yoğun bakım ünitelerine son derece fazla önem göstermektedir. Hastaların hayatlarının kurtarılması, yoğun bakım sürecinde kaliteli bakım hizmetinin verilmesi ve hastaların iyileşme oranlarının yükselmesi, hastane yönetiminin ve yoğun bakım ünitesinde çalışan hekimlerin ve tüm personellerin başarısı olarak ifade edilmektedir. Bu nedenle yoğun bakım ünitesi ile hastane üst yönetim ilişkisi son derece iyi olması gerekmektedir.

9. Dünya da Yoğun Bakım Üniteleri

Dünya genelinde yoğun bakım kavramı ilk defa ondokuzuncu yüzyılda İngiltere’de ortaya atılmıştır. 1949 ve 1950 yıllarında dünya genelinde etkili olan salgın hastalıklar

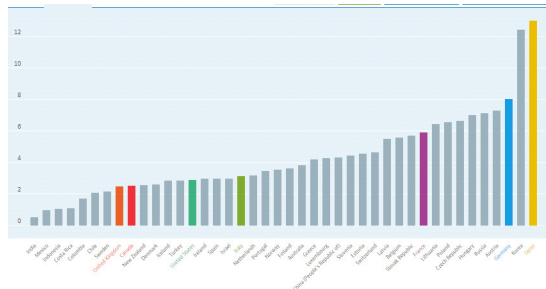
ve çocuk felci salgını durumu ağır olan hastaların belli bir alanda toplanarak özel tedavi görmeleri sonucunda iyileşme oranlarının artmasına bağlı olarak yoğun bakım kavramı ortaya çıkmıştır. Zaman içerisinde teknolojinin gelişmesiyle beraber yoğun bakım üniteleri ortaya çıkmış ve tıbbi cihazlar ile tedavi uygulamaları yapılmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde hastaların devamlı olarak takip edilmesi ve tedavi uygulanması hem doktorları hem de hasta yakınlarını mutlu eden bir durumdur (83).

Günümüzde hastanelerde hizmet veren yoğun bakım ünitelerinin standartı aynıdır ve aynı hedef için çalışma göstermektedir. Ancak hastanenin yapısına göre yoğun bakım ünitelerinin gelişmiş durumları ve genişlikleri değişkenlik göstermektedir. Dünya genelinde hastane ile ilgili yapılan harcamaların % 20'si yoğun bakım üniteleri için yapılmaktadır. 1980 yıllarının başında dünya genelinde yoğun bakım üniteleri hemşirelerin hizmet sunduğu, doktorların gün içinde bir veya iki defa uğradığı bir alandı. Zaman içerisinde hasta kayıplarının önlenmesi hedefi ile yoğun bakım ünitelerinde daha fazla hemşire çalışma göstermeye başlamıştır. Aynı zamanda doktorlar çalışma mesailerinin büyük bir kısmını yoğun bakım ünitelerinde geçirmeye başlamışlardır. Yoğun bakım ünitelerinin genel olarak üç temel görevi bulunmaktadır (84).

1. Hastanın kaliteli yaşam geçirmesini sağlamak, hastayı ölümden kurtarmak,
2. Hastanın yaşam süresini uzatmak,
3. Fizyolojik olarak hastanın ihtiyaç duyduğu fonksiyonları gerçekleştirmek (solunum, ventilasyon, pozisyon verme).

Dünya genelinde teknoloji ve tıp alanında çalışmalar devam etmektedir. Bu gelişmeler ile birlikte yoğun bakım ile ilgili uzmanlaşan doktor sayılarında da bir artış gözlemlenmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde genel olarak hangi branşa sahip doktorların çalışması gerektiği her zaman tartışma konusu olmuştur. Daha sonra anestezi alanının bir kolu olarak yoğun bakım alanında uzmanlaşmaya başlanmıştır. Fakat ABD ve Avrupa Topluluğunda yoğun bakım ile ilgili verilen eğitimler son derece gelişmiş ve farklıdır. Dünya genelinde tüm ülkeler sağlık sektörüne çok fazla önem göstermektedir. İnsan sağlığının korunması ve hayatta kalma süresinin uzatılması tüm ülkelerde çalışma gösteren sağlık personellerinin esas görevlerindedir. Ancak bazı ülkelerde ekonomik durum yetersizliği sebebiyle yatak sayısı ve sağlık imkânları çok gelişmiş değildir (85). Aşağıdaki tabloda OECD verileri kapsamında dünya genelindeki tüm ülkelerde yatak sayıları skalası verilmiştir.

Tablo 1: Dünya Ülkeleri Genelinde Yatak Sayıları



Kaynak: OECD (2020), Hospital beds (indicator).
doi: 10.1787/0191328e-en (Accessed on 25 September 2020).

Yukarıdaki grafik incelendiğinde yatak sayısı en az ve dolayısıyla sağlık sektörü gelişmemiş üç ülke Hindistan, Meksika ve Endonezya olarak gözlemlenmektedir. Bu bölgelerde sağlık sektörünün gelişmemesi ve yeterli yatak sayısının olmamasının nedeni ekonomik sorunlar olarak ifade edilebilmektedir. Yatak sayısı en fazla olan üç ülke ise Almanya, Kore ve Japonya olarak belirlenmiştir. Bu ülkelerde ekonominin iyi olmasına bağlı olarak eğitilmiş sağlıkçılar yetiştirilmekte ve sağlık sektörü olarak diğer ülkelere nazaran daha iyi duruma gelmektedir. Hastanelerdeki yatak sayısı haricinde yoğun bakım ünitelerine de en az diğer alanlar kadar dünya genelinde özen gösterilmektedir. Özellikle 2020 yılı itibarıyla tüm dünyayı etkisi altına alan Koronavirüs (COVID 19) salgını ile beraber dünya genelindeki sağlık hizmeti ve yoğun bakım üniteleri daha önemli hale gelmiştir. Yoğun bakım üniteleri gelişmiş ve yatak sayıları fazla olan ülkelerde korona virüs salgınına karşı daha kaliteli hizmet verilmektedir. Aynı zamanda koronavirüs salgınıyla birlikte yoğun bakım ünitelerinde çalışan hekimler ve hemşirelerin iş yükleri artış göstermiştir (86). Yine OECD verileri incelendiğinde dünya genelindeki yoğun bakım ünitelerinde yer alan yatak sayıları yüzdesi aşağıda verilmiştir;

- ABD - 34,7
- Almanya - 29,2
- İtalya - 12,5
- Fransa - 11,6
- Güney Kore - 10,6
- İspanya - 9,7
- Japonya - 7,3
- İngiltere - 6,6
- Çin - 3,6 (OECD (2020), Hospital beds (indicator). doi: 10.1787/0191328e-en (Accessed on 25 September 2020).

10. Türkiye’de Yoğun Bakım Üniteleri

Ülkemizde yoğun bakım üniteleri ve yoğun bakım uzmanlık dalı 2002 yılında ortaya çıkmıştır. 2002 yılına kadar yoğun bakım uzmanlığı veya yoğun bakım üniteleri ülkemizde bulunmamaktaydı. Yoğun bakım ünitesi ihtiyacı farklı grupların yoğun bakımları sahiplenmesi ile giderilmeye çalışılmaktaydı. İlk modern yoğun bakım üniteleri çeşitli anestezi uzmanları tarafından Ege, Cerrahpaşa ve Çapa Üniversitesi bünyelerinde kurulmuştur. Fakat 20 yıl boyunca yoğun bakım ünitelerinde sınırlı hizmet sunulmuştur. 1990 yıllarından bu yana genel cerrahi, göğüs hastalıkları ve iç hastalıkları alanlarında yoğun bakım üniteleri ihtiyacı devamlı olarak hissedilmiştir. 19/06/2002 tarihli 24790 sayılı resmi gazetede yayınlanan tıp uzmanlık tüzüğü kapsamında yoğun bakım uzmanlığının iç hastalıkları ve göğüs hastalıkları yan dal olarak kabul edildiği bilinmektedir (87):

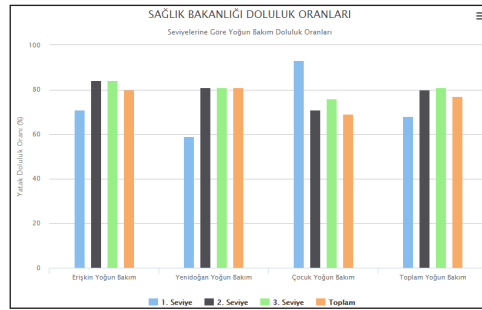
Tüm bu gelişmeler sonrasında hastanelerde yoğun bakım üniteleri kurulmaya başlanmıştır. Yoğun bakım üniteleri teknolojinin de gelişmesi ile beraber devamlı olarak kendini geliştirmiştir. Gerek özel hastanelerde gerekse de devlet hastanelerinde idari yapı hastaların yaşam kalitesini arttırmak ve hastaların kaybedilmesini önlemek için yoğun bakım ünitelerine özel bir önem göstermeye başlamıştır. Özellikle Aralık 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan Covid 19 salgını tüm dünyayı etkisi altına almıştır. Koronavirüs salgını ile birlikte yoğun bakım ünitelerinin önemi daha da artmıştır. Bunun sebebi koronavirüs hastalığına yakalanan hastaların %5 inin yoğun bakım ünitelerinde yaşam mücadelesi veriyor olmasıdır (88).

Ülkemizde Covid-19 10 Mart 2020 tarihinden itibaren tanısı koyulmuş, 18 Nisan 2020 tarihinden itibaren ise vaka sayıları düşmeye başlamıştır. Türkiye'de covid-19 salgını görülmesi ile beraber Sağlık Bakanlığı ve tüm sağlık personelleri hastaların tedavi olabilmesi için özverili ve gayretli bir mücadele içerisine girmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde yatak kapasiteleri genişletilerek daha fazla hastaya hizmet verilmeye çalışılmıştır. Aynı zamanda sağlık personelleri artırılarak nöbetleşe çalışma ve daha sağlıklı imkânlar da çalışabilme imkânı sunulmuştur (89):

Ülkemizde genel olarak yoğun bakım üniteleri gelişmiş bir yapıya sahiptir. Yoğun bakım üniteleri içerisinde hastaların ihtiyaç duyduğu tüm cihazlar Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilmektedir. Aynı zamanda Türkiye Cumhuriyeti Devleti yeni hastaneler inşa ederek yoğun bakım ünitelerindeki yatak sayılarını arttırmayı hedeflemektedir. Yoğun bakım ünitesindeki hemşireler ve hekimler nöbet sistemi ile çalışarak yoğunlukta dinlenebilme fırsatı yakalamaktadırlar. Aynı zamanda yoğun bakım ünitesinde hastalar için kullanılacak ekipman ve malzemeler ve Sağlık Bakanlığı tarafından karşılanmaktadır.

Ülkemizde yoğun bakım üniteleri erişkin yoğun bakım, yenidoğan yoğun bakım, çocuk yoğun bakım olarak çeşitlenmektedir. Aşağıdaki grafikte yoğun bakım ünitelerinin doluluk oranları verilmiştir. Grafik incelendiğinde çocuk yoğun bakımda bir seviyenin % 80 ve üzeri olduğu gözlemlenmektedir. Yenidoğan yoğun bakımda ise bir seviyenin % 60'ın altında kaldığı görülmektedir. Genel olarak tüm yoğun bakım ünitelerinde seviye 1,2,3,ve genel seviyenin % 80 civarı olduğu gözlemlenmektedir. Bu durum bakım ünitelerinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır (90).

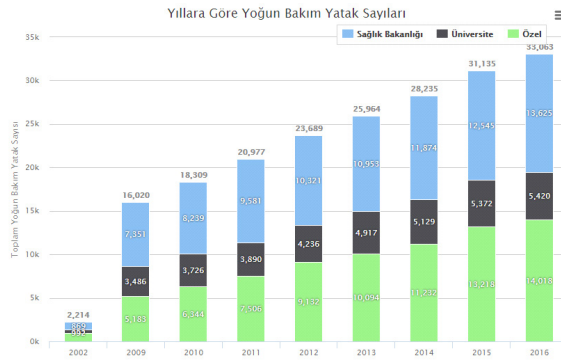
Tablo 2: Yoğun Bakım Doluluk Oranları



Kaynak: www.saglik.gov.tr

Aşağıdaki grafikte yıllara göre yoğun bakım yatak sayıları verilmiştir. 2002 ile 2016 yılları arasında yoğun bakım ünitelerindeki yatak sayılarının devamlı olarak arttığı gözlemlenmektedir. Bu durum ülkemizde yoğun bakım ünitelerinin devamlı olarak gelişmesi teknolojinin gelişmesi ve ekonomik yapının gelişmesine bağlı olarak açıklanabilmektedir. Özel hastaneler, üniversite hastaneleri ve Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde yoğun bakım ünitelerindeki yatak sayılarının paralel bir şekilde arttığı gözlemlenmektedir. Günümüzde Covid-19 salgını ile mücadele kapsamında yoğun bakım ünitelerinin daha fazla geliştirildiği ve yatak sayılarının arttırıldığı Sağlık Bakanlığının verileri kapsamında ifade edilebilmektedir (91).

Tabl 3: Yıllara Oranla Yoğun Bakım Yatak Sayısı



Kaynak: www.saglik.gov.tr

11. Yoğun Bakım Etik Yönetim Uygulamaları

Yoğun bakım üniteleri hastanın yaşam mücadelesi verdiği ölümlerle sağ kalım durumlarının yaşandığı özel birimlerdir. İnsan sağlığı ve hayatta kalma durumu söz konusu olduğu için yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin ve diğer personellerin hakları oldukça önemlidir. Aynı zamanda yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların haklarının da korunması gerekmektedir. Sağlık sektöründe tüm birimler belli etik kurallar çerçevesinde çalışmaktadırlar. Sağlık personellerine öğrenim gördükleri meslek liselerinde veya yüksekokullarda sağlık yönetimi etik kuralları veya uygulamaları eğitimleri verilmektedir. Aynı zamanda hizmet içinde de etik yönetim uygulamaları ile ilgili devamlı olarak eğitimler verilmektedir. Bu eğitimlerin temelinde hasta bakım hizmeti konusunda kaliteyi arttırmak hastalara daha iyi bir hizmet verebilmek hem çalışanların hem de hastaların haklarının korunması hedeflenmektedir (92).

Günümüzde yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalar genel olarak fiziksel olarak güçlü olmayan, kendi ihtiyaçlarını karşılayamayan veya yaşça büyük kişilerden oluşmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde hastaya uygulanan tüm işlemler hastayı hayata döndürmek veya yaşam süresini uzatmak için yapılmaktadır. Bazı durumlarda gelişmiş teknolojik cihazlar kullanılsa bile hastanın kaybedilmesi söz konusu olabilmektedir.

Bazı teknolojik cihazlar ise hastanın normal bir insan gibi hayati fonksiyonlarını yerine getirmesini sağlamaktadır. Bu teknolojik cihazlar zaman zaman burada çalışan personel tarafından devamlı olarak kullanılmaktadır (93).

Yoğun bakım üniteleri genellikle hastanenin en kompleks ve en fazla sorunların meydana geldiği birimler olarak ifade edilmektedir. Bu problemler yoğun bakıma hasta kabul edilmesi sürecinde başlayarak uygulanan tedavinin süresi ve cinsi ve yoğun bakım maliyetine kadar uzanmaktadır. Yoğun bakım ünitesinin önemli olması ölümle yaşam arasında bir çizginin söz konusu olması nedeniyle etik yönetim uygulamaları yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla işlenmektedir. Etik yönetim uygulamalarında (94);

- Durumu ağır olan hastalara teknolojik cihazlarla destek çıkılması,
- Bir cihazın en çok ihtiyacı olan hasta üzerinde uygulanması,
- Yoğun bakım ünitelerine sağlık durumu oldukça ciddi hastaların kabul edilmesi,
- Hastanın bilincinin yerinde olup olmaması ve karar verme sürecinde hasta ve yakınlarıyla net konuşmaların yapılması,
- Hastanın beklentilerinin en iyi şekilde karşılanması ve bu işlem yapılırken adaletli olunması,
- Hasta ile ilgili devlet tarafından sağlanan kaynakların yerinde ve devamlı olarak kullanılması etik yönetim uygulamaları kapsamına girmektedir.

Yoğun bakım ünitelerindeki etik kurallardan en önemlileri insan hayatının ne pahasına olursa olsun kurtarılması ve hastanın yaşamının uzatılırken acılarının hafifletilmesinde yönelik uygulamaların yapılması olarak ifade edilmektedir. Bu nedenle daha erken vefat edecek olan hastanın yaşam kalitesine tekrardan kazanma şansı çok az ya da hiç olmasa bile çeşitli cihazlar ve yoğun bakım ünitesinde verilen tedaviler sayesinde yaşam süresi uzatılabilmektedir. Literatür taramalarına bakıldığında etik yönetim uygulamaları yapılırken birçok tartışma konusunun da beraberinde geldiği gözlemlenmektedir (95). Yoğun bakım ünitesinde verilen tedaviler ve kullanılan cihazlar sayesinde hastanın yaşam süresi uzatılırken hastanın daha fazla acı çekmesi ve ağrı içinde durması etik bir durum mudur?, hastanın yaşam süresi uzatılırken devlet tarafından sağlanan kaynakların adaletli bir şekilde kullanılması mümkün müdür?, Aynı zamanda yoğun bakım ünitelerinde zaman kavramının oldukça önemli olduğu bir hasta ile ilgili kısa sürede karar verme ve tedavi yöntemlerinin uygulanması ne oranda yapılmaktadır? Şeklinde sorular etik yönetim uygulamalarında meydana gelmektedir. Yoğun bakım ünitelerindeki etik yönetim uygulamaları genel olarak aşağıdaki durumlarda uygulanmaktadır (96);

- Yoğun bakımda yatan hastanın evraklarının adil paylaşımı,
- Klinik araştırmalar için olur formunun hasta veya hasta yakını tarafından imzalanmış olması,
- Gerçekleri söyleme,
- Hastanın mahremiyetini koruma,
- Kardiyopulmoner canlandırma (KPC) yapma,
- Hastaya verilecek tedavinin tayin edilmesi,
- Tedavinin sonlandırılması ile ilgili kararın verilmesi,

- Beyin ölümü gerçekleştirilmesi,
- Yaşam kalitesinin sorgulanması
- Organ nakli olarak sıralanmaktadır.

Aynı zaman aralığı içerisinde başvuru yapan ve acil müdahale edilmesi gereken hastaların hangisinden başlanacağı, yoğun bakım ünitesindeki sınırlı kaynakların hangi hasta üzerinde kullanılacağı ve yatak takibinin haftaların durumlarının ciddiyetine göre yapılması etik yönetim uygulamalarını kapsamaktadır. Kaynakların hastaların ihtiyaçlarına göre kullanılması noktasında hastanın yaşı hastanın tercih ettiği durumlar ve iyileşme olasılıkları göz önünde bulundurulmaktadır (97). Türkiye’de yoğun bakım ünitelerine ait kabul, taburcu ve triyaj kararları ile ilgili politikalar bulunmamaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde hastalar için kullanılacak olan kaynakların adaletli bir şekilde kullanılabilmesi için triyaj ölçütleri önerilmektedir. Bu noktada ülkemizde yoğun bakım ünitelerindeki politikaların geliştirilmesi ve hasta seçiminde önceliklerin sıralanırken etik yönetim uygulamalarının göz önünde bulundurulması gerekmektedir (98).

Hastaların öncelikli olarak kabul edilebilmesi için hasta kabul işlemleri hizmet olanakları ve taburcu olma şartları dikkatli bir şekilde okunmalıdır. Etik yönetimin temel ilkelerinden birisi olan sosyal adalettir. Yoğun bakımda sosyal adaleti sürdürülebilmek adına hasta seçimlerinde adaletli ve titiz davranılmalı, durumları ağır olmayan veya yoğun bakım ünitesinde yatma durumu söz konusu olmayan hastalar bu üniteye yaptırılmamalı, diğer hastaların hakları gasp edilmemelidir. Hastaların yatış süreçleri ile ilgili izin kavramı etik yönetim uygulamaları ile ilgilidir. Hastaların bilinçleri yerinde ise kendi bedenlerini kontrol hakları bulunmaktadır. Bu nedenle hastane içerisinde hastaya yapılacak tıbbi bir müdahale veya tedavi için hastanın onay veya red verebilme hakkı bulunmaktadır (99).

Yatış yapılacak hastaya tedavi yöntemi ile ilgili yeterince bilgi verilmeli verilen bilgiler doğrultusunda hastanın özgürce düşünebilmesi için hastaya zaman tanınmalıdır. Aynı zamanda özellikle araştırma hastanelerinde yapılan klinik araştırmalar konusunda hastanın düşünebilmesi için yeterli süre verilmeli ve olur formları hastalara düşündükleri süre zarfı boyunca teslim edilmelidir. Hasta vermiş olduğu izni dilediği zaman geri alma hakkına sahiptir. İzin alma hakkı etik olarak zorunlu olmamakla beraber kanuni temellere dayanmaktadır (100).

Etik olarak bilgi verici izin hasta ve hekimin karşılıklı olarak saygı ve sevgi çerçevesinde karar verme süreci olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç içerisinde hasta karar verme yeterliliğini kullanarak tedavi olmayı kabul edebilmekte veya geçerli sebeplerini sunarak red edebilmektedir. Bu süreç içerisinde hastaya tedavi için herhangi bir baskının yapılmaması gerekmektedir. Hastane içerisinde hastanın bilinci yerinde ise hastaya zorla yatış işlemi uygulanmamalıdır. Yoğun bakım ünitelerinde hastaya acil işlem yapma girişimlerinde bulunma zorunluluğu olduğu için bu gibi acil durumlarda hasta veya hastanın yasal vekili bilgilendirmeli ve karar verme hakları korunmalıdır (101).

Sağlık hizmeti veren kurumlarda insanlar belli bir organizasyon yapısına göre çalışma gösterirler. Özellikle hastanelerde tam bir ekip çalışması yapılmaktadır. Bu

ekip içerisinde her bir bireyin kendine özgü görevleri bulunmaktadır. Bu nedenle hizmet veren kişinin tutum ve davranışları hasta bakım hizmetlerinin kaliteli olması bakımından oldukça önemlidir. Ekip içerisinde hizmet veren personellerin tutum ve davranışlarının düzenlenmesi, davranış biçimlerinin benimsenmesi konusunda etik yönetim uygulamaları eğitimleri verilmektedir (102). Hemşirelik mesleği çeşitli teknik becerilerle kişilere sağlık hizmeti veren, hastaların iyiliğini ve sağlığını korumak için tüm hizmeti vermekten kaçınmayan ve tüm etik yönetim uygulamalarından sorumlu olan meslek grubudur. Özellikle yoğun bakım üniteleri insanların ölümlerle yaşam arasında mücadele verdikleri alanlar olduğu için yoğun bakım hemşirelerinin tutum ve davranışları, etik yönetim uygulamalarına bağlı olmaları, hastanın yaşam kalitesini artırması ve yaşam süresini uzatması bakımından oldukça önemlidir (103). Hastaya yapılan tüm tedavilerin yararlı veya zararlı olmasının ahlaki bakımdan değerlendirilmesi etik olarak ifade edilebilmektedir. Yoğun bakım üniteleri yaralanma, enfeksiyon ve tehlikeli maddelerle karşı karşıya gelme olasılığı yüksek olan alanlardır. Bu nedenle bu ortamlarda hızlı bir şekilde karar verilip hızlı bir şekilde müdahale edilmesi gerekmektedir. Bu sebeple yoğun bakım ünitelerinde etik problemler kendiliğinden hızlı bir şekilde gelişebilmektedir (104).

12. SONUÇ

Yoğun Bakım Üniteleri hastalar ve çalışanlar açısından çok özellik arzeden bir çalışma alanlarıdır. Bu alanında çalışan personellerin en önemli sorumlulukları; işin gereği özellik arzeden tedavi ve bakım konularında eğitilmiş olmasının yanında ortaya çıkan etik problemleri etik yönetim uygulamaları temel ilkelerini göz önünde bulundurarak çözebilme yetkinliğine sahip olmalıdırlar. Meydana gelen etik problemler hasta hakları, insan hakları, sınırlı kaynakların adaletli bir şekilde kullanılması, yaşama uzatan tedavi yöntemlerinin hastanın yaşam kalitesine etkisi kapsamında çözülebilmektedir. Bu bakımdan etik yönetim uygulamalarında yarar sağlama, sosyal adalet, otonomi ve zarar vermeme gibi kavramların göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Aynı zamanda bu kavramlar etik ilkeler olarak da isimlendirilebilmektedir. Günümüzde yoğun bakım ünitelerinde iyileştirici, hasta veya hasta yakını merkezli, iyileştirici ve sonuna kadar tedavi etme yöntemi, palyatif tedavinin yanı sıra eşzamanlı tedavilerde uygulanmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde çalışacak hemşirelerin hem etik yönetim uygulamaları ve temel ilkeleri konusunda bilgili olmaları hem de mesleki anlamda yeterlilik düzeylerinin üst seviyede olması gerekmektedir.

Kaynakça

1. Akıncı SB, Kanbak M, Güler A, Canbay Ö, Aypar Ü. (2007) Mekanin ventilasyondaki hastalarda stres yaratan deneyimler. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 35(5): 320-328.
2. Kutlu L. (2007) Yoğun bakım ünitelerinde sağlık ekibi üyeleri, hasta ve yakınları ile iletişim 11(1): 35-41.
3. Kavaklı Ö, Uzun Ş, Arslan F. (2009) Yoğun bakım hemşirelerinin profesyonel davranışlarının belirlenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 51: 168-173.

4. Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları [internette]. 2008 [11.06.2013 okundu]. elektronik adresi: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/17063/yogun-bakim-uniterinin-standartlari-genelgesi-200853.html>.
5. Terzi B, Kaya N. (2011) Yoğun bakım hastasında hemşirelik bakımı. Yoğun Bakım Dergisi 1: 21-5.
6. Grenvik A, Pinsky MR. (2009) Evolution of the intensive care unit as a clinical center and critical care medicine as a discipline. Critical care clinics 25(1): 239-50, x. Epub2009/03/10.
7. Weil MH, Tang W. (2011) From intensive care to critical care medicine: a historical perspective. American journal of respiratory and critical care medicine 183(11): 1451-3. Epub2011/01/25.
8. Ülger F. Sterilizasyon, ameliyathane, dezenfeksiyon sempozyumu. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Syf: 1-2.
9. İskit AT. (2005) Yoğun bakım ünitelerinin yapılanması. 4. Ulusal Sterilizasyon Kongresi : 3-4.
10. College of Intensive Care Medicine of Australia and New Zeland Minimum standarts for intensive care unit; 2010.
11. Derbentli Ş. (2007) Kritik ünitelerin mimari yapılanması. Klimik 2007 XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitapçığı :142-145.
12. Demir, F. Dramalı, A. (2002) Yoğun Bakım Ünitelerinin Tasarımı. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi 6(1); 8-15.
13. Akıncı, S., B. Şahin, A. (2005) Yoğun Bakımda Deliryum, Yoğun Bakım Dergisi 5(1); 6-35.
14. Bayrakçı B. (2005) Yoğun bakımda hasta takibi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 1(1): 1-5.
15. Akıncı SB. (2003) Kritik hastada hemodinamik monitörizasyon. Yoğun Bakım Dergisi 3 (1): 5-21.
16. Çamcı AE. (2006) Fonksiyonel hemodinamik monitörizasyon. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 4 (2): 41-48.
17. Uysal H. Oksijen tedavisi ve hemşirelik bakımı. Türk Kardiyol Dern Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi [internette]. [25.12.2012 okundu]. elektronik adresi: <http://adminwebcast.tkd.org.tr/Files/Pdf/2010-1-1-5.pdf>.
18. Çil A, Olgun N. (2004) Oksijen tedavisi ve oksijen tedavisi alan hastanın bakımı. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi 8(1): 38-44.
19. Çelik S. (2006) Mekanik ventilasyonda hasta bakımı. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi 10(1-2):19-25.
20. Uysal N. (2005) Noninvaziv mekanik ventilasyon:Endikasyonlar ve uygulama. Yoğun Bakım Dergisi 5 (Ek1): 5-7.
21. Karakurt Z. (2007) Hiperkapnik solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyon. Yoğun Bakım Dergisi 7(2): 264-269.
22. Deveci F, Deveci SE. (2002) Noninvaziv pozitif basınçlı mekanik ventilasyon. Solunum Hastalıkları 13: 56-61.
23. Sungur M. (2001) Hava yolu açma teknikleri. Yoğun Bakım Dergisi 1(2): 75-83.
24. İnce Dİ. (2006) Yoğun bakım ünitesinde solunum tedavisi. Yoğun Bakım Dergisi 6(1):28-42.

25. Çelik S. (2006) Mekanik ventilasyonda hasta bakımı. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi 10(1-2):19-25.
26. Khorshid L, Akın E. (2007) Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda anksiyete yönetiminde müzik terapinin yeri. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi 11(2): 83-88.
27. Çelik S. (2006) Mekanik ventilasyonda hasta bakımı. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi 10(1-2):19-25.
28. Esen H, Öntürk ZK, Badır A, Aslan FE. (2010) Entübe ve sedatize yoğun bakım hastalarının pozisyon verme ve aspirasyon sırasındaki ağrı davranışları. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 1(2): 89-93.
29. Bakır M. (2002) Üriner kateter enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavide temel prensipler [İnternette].[17.04.2013 Okundu]. Elektronik adresi: http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2002EK/html/2002-2-EK-106-115.html.
30. Tünger Ö. Üriner sonda çeşitleri, etkinlik, maliyet ve antibiyotik direçleri yönünden değerlendirilmesi. Klimik 2005 XII. Türk Klinik mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitapçığı: 43-45.
31. Sungur M. (2005) Sepsiste organ destek tedavileri [İnternette] [11.04.2012 okundu].elektronik adresi: http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/200502/html/2005-5-2-112-121.htm.
32. Çam R, Dönme YC, Demir F. (2008) Yoğun bakım ünitelerinde santral venöz kateterlerin özellikleri ve gelişen komplikasyonların incelenmesi. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi 12(1-2): 1722.
33. Aygün G. (2008) Damar içi kateter enfeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolü. Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol Sempozyum Dizisi 60: 79-88.
34. Usluer G, Esen Ş, Dokuzoğuz B, Ural O, Akah H, Yörük C ve ark. (2006) İzolasyon önlemleri klavuzu. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 10 (Ek2):5-9.
35. Yıldırım GÖ, Yavuz M. (2009) Yoğun bakımda hastalara verilen sırtüstü pozisyonların hemodinamik ve fizyolojik ölçümlere olan etkileri. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi 2(2): 94-99.
36. Tel H, Tel H. (2002) Hasta güvenliğinin sağlanmasında fiziksel tespit uygulanması ve hemşirelik yaklaşımı-I. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi 6(1): 16-22.
37. Tel H, Beyaztaş FY. (2002) Hastalara fiziksel tespit uygulaması. STED 11(5): 184-185.
38. Cotter VT. (2005) Restraint free care in older adults with dementia. Keio J Med 54(2): 80-84.
39. Sucu G, Cebeci F, Zeybek EK. (2009) Acil servisteki kritik hasta yakınlarının gereksinimleri ve karşılama durumu. Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi 15(5): 473-481.
40. Dal Ü. (2007) Malnutrisyonu olan hastanın hemşirelik bakımı. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 74-81.
41. Coşkun H, Akbayrak N. (2001) Hastaların kliniklere kabul ve taburculuklarında hemşirelik yaklaşımlarının belirlenmesi. C.Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 5(2): 63-68.

42. Alaca Ç, Yiğit R, Özcan A. (2011) Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların hastalık sürecinde yaşadığı deneyimler konusunda hasta ve hemşire görüşlerinin karşılaştırılması. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi* 2(2): 69-74.
43. Akıncı SB. (2011) Enteral nutrisyon uygulama yöntemleri. *Klinik Gelişim* 24:20-25.
44. Mollaoğlu M. (2007) Nöroloji yoğun bakım ünitelerinde yatan inmeli hastalarda basınç ülserleri. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 11 (1): 19-27.
45. Atılgan Y, Karadeniz B. (2007) Bası yarası riski erken belirlenmiş hastalarda dekübit önleme girişimlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi. *YBHD* 11(2): 62-66.
46. Mirici A, Meral M, Akgün M, Sağlam L, İnandı T. (2001) İnhalasyon tekniklerine hasta uyumunu etkileyen faktörler. *Solunum Hastalıkları* 12:13-21.
47. Bucher, L. Lewis, S.M., Heitkemper, M.M., Dirksen, S.R.(Ed.). (2004) *Critical Care Environment, Medical Surgical Nursing*. 5th Edition, St: Louis 1758-1795.
48. Eşer, İ., Khorshid, L., Demir, Y. (2007) Yoğun bakım hemşirelerinde eleştirel düşünme eğilimi ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 11:3, 13-22.
49. Kelleci, M., Gölbaşı, Z. (2004) Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin problem çözme becerilerinin bazı değişkenler açısından incelenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 8:2: 1-8.
50. Laschinger, H.K., Nosko, A., Wilk, P., Finegan, J. Effects of unit empowerment and perceived support for professional nursing practice on unit effectiveness and individual nurse well-being: A time-lagged study. *International Journal of Nursing Studies*, 51:12, 1615-1623. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.04.010>.
51. Er, F., Altuntaş, S. (2014) Hemşirelikte personel güçlendirme. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi* 3(1): 155-160.
52. Manojlovich, M., Laschinger, H.K. The nursing work life model: Extending and refining a new theory. *Journal of Nursing Management*, 15:3,2007; 256-263. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2834.2007.00670.x>
53. Öztürk, H. (2010) Yoğun Bakımlarda Çalışan Hemşirelerin Güçlendirme Algısı ve Ortam Güçlendirme Açısından Değerlendirmeleri. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.
54. Yıldız, N., Kanan, N.b(2005) Yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerinde iş doyumunu etkileyen faktörler. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 9(1-2):8-1.
55. Yıldız, N. Y(2001) oğun Bakım Ünitelerinde Çalışan Hemşirelerde İş Doyumunu Etkileyen Faktörler. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
56. Manojlovich, M., Laschinger, H.K. (2007) The nursing work life model: Extending and refining a new theory. *Journal of Nursing Management*, 15(3); 256-263. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2834.2007.00670.x>
57. Er, F., Altuntaş, S. (2014) Hemşirelikte personel güçlendirme. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi* 3(1), 155-160.

58. Yava A, Koyuncu A. (2014) Acil serviste kritik bakım. İçinde: Aslan FE, Olgun N. Erişkinlerde acil bakım. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi 215-22.
59. Bodur HA. (2005) Kritik hastanın transportu. Yoğun Bakım Dergisi 5(1):36-41.
60. Özçelik ve ark., (2012) Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi.
61. Şahinoğlu AH. (2003) Yoğun bakım ve yoğun bakım üniteleri. In: Şahinoğlu AH, editör. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi s. 3-5.
62. Ucuza M. (2006) Yoğun bakıma hasta kabul kriterleri. İstanbul: İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Doktora Programı Ders Notları.
63. Watts R, Gardner H, Pierson J. (2005) Factors that enhance or impede critical care nurses' discharge planning practices. Intensive Crit Care Nurs 21:302-13.
64. Bodur HA. (2005) Kritik hastanın transportu. Yoğun Bakım Dergisi 5(1):36-41.
65. Akpir K. (2002) Yoğun bakım serüveni: dün bugün. Yoğun Bakım Derneği Dergisi 1:6-12.
66. Garrouste-Orgeas M, Montuclard L, Timsit JF, Missot B, Christias M, Carlet J. (2003) Triaging patients to the ICU: a pilot study of factors influencing admission decisions and patient outcomes. Intensive Care Med 29:774-81.
67. Şahinoğlu AH. (2003) Yoğun bakım ve yoğun bakım üniteleri. In: Şahinoğlu AH, editör. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi s. 3-5.
68. Gökmen AN, Çalışkan T. (2019) Yoğun bakım ünitesi organizasyonu ve yönetimi (Dünyadaki ve ülkemizdeki uygulamalar). Kızılkaya M, editör. Yoğun Bakım Çalışma Modelleri ve Etik Problemler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri p.1-11.
69. Edworthy J, Hellier E. Alarms and human behaviour: implications for medical alarms. British Journal of Anaesthesia. 2006;97(1):12-7.
70. Özcanlı D, İlgün S. (2008) Yoğun Bakım Hemşireliği ve Zaman Yönetimi. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi 12(1-2):23-25
71. Ulusoy İT. (1996) Zaman yönetimi ve yönetici açısından zaman yönetiminin araştırması. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Fakültesi, Doktora Tezi, İstanbul.
72. Hatipoğlu S. (2002) Cerrahi yoğun bakım hemşireliği ilkeleri. Gülhane Tıp Dergisi 44:475-9.
73. Uğur A. (2000) Çalışma hayatında zaman yönetimi. Anahtar Dergisi 12:18-22
74. Kiekkas P, Karga M, Pouloupoulou M, Karpouhtsi I, Papadoulas V, Koutsojannis C. (2006) Use of technological equipment in critical care units: nurses' perceptions in Greece. J Clin Nurs 15(2):178-187.
75. Imhoff M, Kuhls S. (2006) Alarm algorithms in critical care monitoring. Anesth Analg 102(5):1525-1537
76. Varpio L, Kuziemsky C, Macdonald C, King WJ. (2012) The helpful or hindering effects of in-hospital patient monitor alarms on nurses: a qualitative analysis. Comput Inform Nurs 30(4):210- 217.
77. Akansel N, Kaymakçı Ş. (2008) Effects of intensive care unit noise on patients: a study on coronary artery bypass graft surgery patients. J Clin Nurs 17(12):1581-1590.

78. Tsien CL, Fackler JC. (1997) Poor prognosis for existing monitors in the intensive care unit. *Crit Care Med* 25(4):614-619.
79. Welch J. (2011) An evidence-based approach to reduce nuisance alarms and alarm fatigue. *Biomed Instrum Technol* 45(1):46-52.
80. Kavuncubaşı Ş, (2008) “Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi” Siyasal Kitabevi, Ankara.
81. Seçim H, (1991) Hastane Yönetimi ve Organizasyonu-Türkiye’de Hastanelerin Organizasyonu İçin Bir Model Önerisi, İşletme Fakültesi Yayın No:252, İstanbul s. 5
82. Altay A, (2013) “Sağlık Hizmetlerinin Sunumunda Yeni Açılımlar ve Türkiye Açısından Değerlendirilmesi” <http://dergi.sayistay.gov.tr/icerik/der64m2.pdf> (Erişim tarihi: 16.08.2013)
83. Manthous CA, et all (1987) Effects of medical intensivist on patient care in a community teaching hospital. *Mayo Clin Proc* 72 (5): 391.
84. Mallick R, et all (1995) The intensive care unit medical director as manager: Impact on performance. *Med Care* 33: 611.
85. Carlson RW, et all (1996) Does a full time, 24 hour intensivist improve care and efficiency? *Crit Care Clin* 12 (3): 525.
86. OECD (2020), Hospital beds (indicator). doi: 10.1787/0191328e-en (Accessed on 25 September 2020).
87. Akpir K. Editör, (1996) Türkiye’de Anestezi ve Reanimasyonun kırk Yılı, Belgesel, Türk Anestezi ve Reanimasyon Derneği Yayını
88. Wu, & McGoogan JM. (2020) Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. ;323(13):1239-1242.
89. Türk Tabipler Birliği. COVID-19 pandemisi iki aylık değerlendirme raporu. 14 Mayıs 2020. <https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/covid19-rapor.pdf> (Erişim tarihi: 19 Mayıs 2020).
90. Bakan Koca, TBMM’de koronavirüs ile mücadeleye ilişkin sunum yaptı. <https://www.saglik.gov.tr/TR,64544/bakan-koca-tbmmde-koronavirus-ilemucadeleye-iliskin-sunum-yapti.html> (Erişim tarihi: 19 Mayıs 2020).
91. Sağlık Bakanlığında koronavirüs genelgesi. <https://www.trthaber.com/- haber/turkiye/saglik-bakanligindankoronavirus-genelgesi-468870.html> (Erişim tarihi: 13 Mayıs 2020).
92. Karagözoğlu Ş, Özden D, Yildirim G. (2014) Yoğun bakım hemşirelerinin hastane etik iklim algısı. *Turkish Journal of Research & Development in Nursing*, 16(1).
93. Özer N. (2016) Yoğun bakımda etik sorunlar. In: F. Eti Aslan, N. Olgun (Eds.), Yoğun bakım gelişmiş semptom ve bulguların yönetimi pp:97-111. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi
94. Tel H. (2012) Yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan etik sorunlar. *Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi*, 1(1): 30-38.
95. Dinç L. (2009). Hemşirelik hizmetlerinde etik yükümlülükler. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 40:113-119.

96. Erkekol F.Ö., Numanoğlu N., Gürkan Ö.U ve ark. (2002) Yoğun bakım ünitelerine ilişkin etik konular. *Toraks Dergisi* 3(3):307–316.
97. Şahinoğlu A.H. (2011) Yoğun bakım ünitesinde etik sorunlar. In: H. Şahinoğlu (Ed.), *Yoğun bakım sorunları ve tedavileri*, (pp: 1895-1897, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi
98. Özışık L, Topeli A. (2014) Yoğun bakımda yaşam sonu kararları. In: N. Örnek Büken, A. Akpınar (Eds.), *Klinik, etik, kültürel ve hukuki yönleriyle yaşamın sonuna ilişkin kararlar*, pp:29-38, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Matbaası
99. Raper R.F., Fisher M.McD.. (2009) Ethics in intensive care. In: A.D. Bertsen, N. Soni (Eds.), *OH's intensive care manual*, pp:61-66, Butter-worth Heineman Elsevier, Elsevier Limited.
100. Ackermann R.J.. (2000) Withholding and with-drawing lifesustaining treatment. *Journal of American Family Physician*, 62(7):1555-60.
101. Başak T., Uzun Ş., & Arslan F. (2010) Yoğun bakım hemşirelerinin etik duyarlılıklarının incelenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*, 52(2), 76-81.
102. The Society of Critical Care Medicine Ethics Committee Attitudes of critical care medicine professionals concerning distribution of intensive care resources. *Crit Care Med*,1994 22(2): 358-62.
103. Erkekol F.Ö., Numanoğlu N., Gürkan Ö.U ve ark. (2002) Yoğun bakım ünitelerine ilişkin etik konular. *Toraks Dergisi*, 3(3):307–316
104. Raper R.F., Fisher M.McD. (2009) Ethics in intensive care. In: A.D. Bertsen, N. Soni (Eds.), *OH's intensive care manual* (pp:61-66). Butter-worth Heineman Elsevier, Elsevier Limited.
105. Karagözoğlu Ş, Özden D, Yildirim G. (2014). Yoğun bakım hemşirelerinin hastane etik iklim algısı. *Turkish Journal of Research & Development in Nursing*, 16(1).