

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA AKADEMİK ÇALIŞMALAR -III

2023/3

Editör: Op. Dr. Fatma ALTINTASOGLU HORASAN

ARTİKEL AKADEMİ: 286

Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar - III
Editör: Op. Dr. Fatma ALTINTASOĞLU HORASAN

ISBN 978-625-8088-77-9
Birinci Basım Temmuz - 2023
Ofset Hazırlık: Artikel Akademi

Baskı ve Cilt: Net Kırtasiye Tanıtım ve Matbaa San. Tic. Ltd. Şti.
Gümüşsuyu, İnönü Caddesi & Beytül Malcı Sokak 23/A,
34427 Beyoğlu/İstanbul
Matbaa Sertifika No: 47334

Artikel Akademi bir Karadeniz Kitap Ltd. Şti. markasıdır.

©Karadeniz Kitap - 2023

Akademik etik kurallara
bağlı kalınarak yapılacak olan alıntılar ve tanıtım amacıyla yapılacak
olan kısa alıntılar dışında, yazılı izni alınmadan, tümünün veya bir
kısımının elektronik, mekanik ya da fotokopi yoluyla, basımı, yayımı,
kopyalanması, çoğaltımı veya dağıtımı yapılamaz.

KARADENİZ KİTAP LTD. ŞTİ.
Koşuyolu Mah. Mehmet Akfan Sok. No:67/3 Kadıköy-İstanbul
Tel: 0 216 428 06 54 // 0530 076 94 90

Yayıncı Sertifika No: 19708
mail: info@artikelakademi.com
www.artikelakademi.com

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA AKADEMİK ÇALIŞMALAR -III

2023/3

Editör: Op. Dr. Fatma ALTINTASOĞLU HORASAN

YAZARLAR

Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU

Ecem ERMETE GÜLER

Dilara ÜLGER ÖZBEK

Fatma ALTINTAŞOĞLU HORASAN

Hatice GÜLER

Hayriye ÜNLÜ

Hilal Kübra GÜÇLÜ EKİNCİ

H. Ömer ATEŞ

İbrahim GECİLİ

İlknur YÜCEL

İmren MUTLU HAYAT

Kerim ŞEKER

Kübra ŞAHİN

Levent İNCEDERE

Muhammed Nasrullah ER

Nagihan CESUR

Nihal KOÇ GÜDÜK

Onur TÜRKÖN

Sezen TUNÇ

Semra YILMAZ

Zülfikar KARABIYIK

artikol
akademi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	7
1. BÖLÜM	
ARJİNİN METABOLİZMASI VE KANSERDEKİ	
TERÖPATİK ÖNEMİ	9
- Dilara ÜLGER ÖZBEK	
2. BÖLÜM	
EGZERSİZ İLİŞKİLİ HİPONATREMİ	27
- Ecem ERMETE GÜLER	
3. BÖLÜM	
EVALUATION OF INFORMED CONSENT IN OBSTETRICS	
AND IVF PATIENTS	55
- Fatma ALTINTASOGLU HORASAN	
4. BÖLÜM	
MEDULLA SPİNALİS (OMURİLİK)	65
- Hilal Kübra GÜÇLÜ EKİNCİ	
5. BÖLÜM	
MİDE ANATOMİSİ	
(GASTER, VENTICULUS)	75
- Hilal Kübra GÜÇLÜ EKİNCİ & Hatice GÜLER	
6. BÖLÜM	
UYKU BOZUKLUKLARINA FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR	83
- İbrahim GECİLİ & Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU	
7. BÖLÜM	
KALP YETMEZLİĞİNDE HEMŞİRELİK BAKIMI	99
- Muhammed Nasrullah ER & İlknur YÜCEL	
8. BÖLÜM	
WILSON HASTALIĞI	107
- İlknur YÜCEL	

9. BÖLÜM
RADYOTERAPİ SONRASI AKCİĞER HASARI115
- İmren MUTLU HAYAT
10. BÖLÜM
ALZHEİMER HASTALIĞINDA AMİLOİD PET GÖRÜNTÜLEME133
- Kerim ŞEKER
11. BÖLÜM
ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA OBEZİTE GELİŞİMİNDE EKSOZOMAL miRNA'LARIN POTANSİYEL ROLÜ VE KLİNİKTE KULLANIMI145
- Kübra ŞAHİN & H. Ömer ATEŞ
12. BÖLÜM
SAĞLIK FİZİĞİ VE TÜRKİYE'DE SAĞLIK FİZİĞİ EĞİTİMİ159
- Levent İNCEDERE & Sezen TUNÇ
13. BÖLÜM
AÇIK KALP AMELİYATLARI SONRASI UYKU BOZUKLUĞU171
- Hayriye ÜNLÜ & Nagihan CESUR
14. BÖLÜM
ANAFİLAKSİ VE ANAFİLAKSİYE ACİL YAKLAŞIM187
- Nihal KOÇ GÜDÜK
15. BÖLÜM
ACİL SERVİSE BAŞVURAN GERİATRİK HASTALARIN PALYATİF BAKIM İHTİYACININ BELİRLENMESİ201
- Onur TÜRKÖN
16. BÖLÜM
DİYABET HASTALARINA AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ KLİNİĞİNDE YAKLAŞIM215
- Zülfikar KARABIYIK
17. BÖLÜM
DOĞUM SONU MENTAL HASTALIKLARDAN P OSTPARTUM PSİKOZ229
- Semra YILMAZ

ÖNSÖZ

Değerli Okurlarımız,

Sizlerle, bilimsel literatürde önemli bir yer edinmiş ve farklı sağlık alanlarında yer alan bölümlerin bir araya geldiği bu kitabın önsözünde buluşmanın gururunu yaşıyorum. *Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar - III* başlığını taşıyan bu eser, sağlık alanındaki güncel araştırmalara ve tedavi yaklaşımlarına dair geniş bir bakış sunmaktadır.

Kitabımız, Arjinin Metabolizması ve Kanserdeki Terapötik Önemi, Egzersiz İlişkili Hiponatremi, Fibromiyalji ve Migren Hastalarında Ağrı Yönetiminde Mezoterapinin Etkinliği, Menoraji Tedavisinde Levonorgestrel ile İntrauterin Yönetim, Medulla Spinalis (Omurilik) ve Mide Anatomisi (Gaster, Ventriculus) gibi çeşitli bölümlerden oluşmaktadır. Bu derleme, farklı uzmanlık alanlarına sahip bilim insanlarının çalışmalarını bir araya getirerek sağlık alanındaki bilgi birikimini zenginleştirmeye ve sağlık hizmetlerinin geliştirilmesine katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Her bir bölüm, derinlemesine araştırmalara ve bilimsel verilere dayanarak hastalıkların tanı, tedavi ve takibine ilişkin değerli bilgiler sunmaktadır. Bu kitap, hem sağlık profesyonelleri hem de sağlık alanına ilgi duyan herkes için önemli bir başvuru kaynağı olacaktır.

Özellikle, Alzheimer Hastalığında Amiloid PET Görüntüleme, Çocuk ve Adolesanlarda Obezite Gelişiminde Eksozomal miRNA'ların Potansiyel Rolü ve Klinikte Kullanımı gibi güncel konular, geleceğin sağlık pratiğindeki temel unsurlardan biri olarak öne çıkmaktadır.

Kitap, sadece klinik uygulamalarla sınırlı kalmayıp aynı zamanda Sağlık Fiziği ve Türkiye'de Sağlık Fiziği Eğitimi, Acil Servise Başvuran Geriatrik Hastaların Palyatif Bakım İhtiyacının Belirlenmesi gibi önemli konularda da geniş bir perspektif sunmaktadır.

Sağlık Bilimleri Alanında Akademik alışmalar - III'te yer alan çalışmaların her biri, uluslararası bir yayınevi olan Artikel Akademi'ye sunulan çalışmalar arasından bilim ve yayın kurulu tarafından seçilerek ve hakem değerlendirmesine tabi tutularak yayınlanmıştır.

Sağlık alanındaki güncel araştırmalara dayalı olarak hazırlanan bu kitabın, tıp ve sağlık bilimleri alanındaki ğrenci ve uzmanların bilgi birikimine katkı sağlaması ve gelecekteki çalışmaları için ilham vermesi dileğiyle...

Saygılarımla,

- **Editör**

Op. Dr. Fatma ALTINTASOğLU HORASAN

1. BÖLÜM

ARJİNİN METABOLİZMASI ve KANSERDEKİ TERÖPATİK ÖNEMİ

Dr. Öğr. Gör. Dilara ÜLGER ÖZBEK

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi

dilaraulger@cumhuriyet.edu.tr

ORCID NO: 0000-0002-6834-020X

GİRİŞ

Arjinin, hücrel metabolizmada birçok rolü olan, katyonik, yarı esansiyel bir aminoasittir (aa). Hücrenin çoğalması, yaşaması ve protein sentezi gibi birçok biyolojik fonksiyonda kilit rollere sahiptir. Bununla birlikte, üre döngüsü, nitrik oksit (NO), poliaminler, prolin, kreatinin ve glutamat sentezlerinde öncül aa olarak görev alır (Morris Jr, 2007). Büyüme dönemleri ve yaralanma sonrası iyileşme aşamalarında esansiyel aa olarak görev yapar. Yara iyileşmesine katkı sağlamasının yanı sıra, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin ve prolaktin salınımını uyarıcı rolleri de vardır. Dahası, arjinin T-hücreleri ile doğal öldürücü hücre aktivitesini uyarmak ve proinflatuvar sitokin düzeylerini etkilemek gibi immunomodülatör etkilere sahiptir (Stuehr, 2004).

Arjinin, çok yönlü haberci molekül olan NO'nun tek öncülüdür ve bu özelliği ile çok sayıdaki fizyolojik ve patolojik süreçlerde, özellikle kanserde, arjininin araştırılmasını önemli kılmıştır. İlk olarak endotel hücrelerde tespit edilen NO'nun, şimdilerde çeşitli tümör hücre hattı ve insan tümör hücreleri tarafından

da üretildiği kabul görmüştür (Lind, 2004). Ayrıca, karsinogenezde güçlü bir şekilde yer alan, hücre büyümesi ve metabolizmasında önemli role sahip olan rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) bir kinaz olarak doğrudan arjinin ile aktive olur (Chen, Hsu, Ann, Yen, & Kung, 2021).

Normal hücreler, büyüme ve gelişmeleri için arjinosüksinaz sentaz (AS) ve arjinosüksinaz liyaz (AL) enzimleri aracılığı ile sitrüllinden arjinin sentezleyebilirken, bazı kanser türlerindeki tümör hücreleri AS ifadesine sahip olmadığından sitrüllenden arjinin sentezleyemez. Bu tür bazı hayvan ve insan tümörlerinde büyüme ve gelişmeleri için arjinine (oksotrofik tümör) ihtiyaç duyarlar. Arjinine ihtiyaç duyan tümör hücrelerinin açığından faydalanan bazı araştırmacılar, kanser hücrelerini arjininden yana aç bırakmak için antineoplastik tedavi yöntemleri geliştirmeye çalışmıştır (Ensor, Holtsberg, Bomalaski, & Clark, 2002). Bu çalışmalar arjinin yoksunluğuna yönelik çalışmaları oluşturmaktadır.

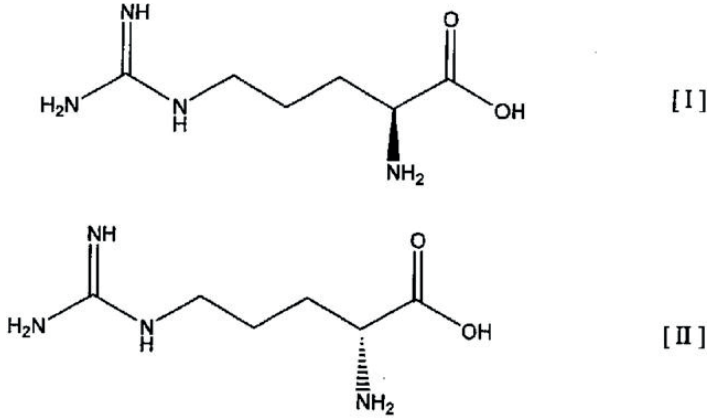
Arjininin, arjinin oksotrofik tümörler için ekzojen olarak gerekli iken, arjinin oksotrofik olmayan tümörlerin gelişmesi ekzojen arjininden bağımsızdır. Çünkü bu tümörler arjinin süksinat sentetaz (ASS1) aktivitesine sahiptir ve sitrüllenden arjinin üretebilir. Bu sebeple, arjinin takviyesi, arjinin oksotrofik olmayan kanserli hastaların tedavi sonuçlarını iyileştirebileceği düşünülmektedir (Szefel, Danielak, & Kruszewski, 2019).

Tümör hücrelerinin arjinin gereksinimi, kanser tedavisi açısından iki farklı noktada kesişmektedir. Bu süreçlerin her biri, en iyi koşulda işlevine devam etmek için bol miktarda arjinine ihtiyaç duyar. Bir yandan bol miktarlardaki arjinin, tümör büyüme ve gelişmesine katkıda bulunurken, diğer yandan, bol miktarlardaki arjinin, konakçı bağışıklık tepkisinin en iyi şekilde işlev görmesine yol açar. Bu nedenle, arjinin yoksunluğu veya takviyesinin her ikisi de kanser tedavisinde kritik rollere sahiptir (Albaugh, Pinzon-Guzman, & Barbul, 2017).

Son yıllarda kanser tedavisine yönelik arjinin üzerinden çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Daha çok arjinin yoksulluğuna yönelik çalışmalar dikkat çekerken arjinin takviyesine yönelik çalışmalar da mevcuttur. Bu bilgiler ışığında, fazlasıyla hayati önem taşıyan arjininin metabolizmasının ve kanser tedavisinde dair öneminin incelenmesi literatüre oldukça fayda sağlayacaktır.

1. ARJİNİNİN MOLEKÜL YAPISI

Arjinin ($C_6H_{14}N_4O_2$) (2-amino-5-guanidinovalerik asit), ilk olarak 1886'da acı baklardan izole edilmiş, dibazik, katyonik bir amino asittir. CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG kodonlarıyla kodlanır, D ve L olmak üzere iki formu vardır, insanlarda L formu bulunur (Şekil 1). Bir α -amino grubu (biyolojik şartlar altında protonlanmış form $-NH_3^+$), bir α -karboksilik asit grubu (biyolojik şartlar altında protonunu kaybetmiş $-COOH$ form), ve yan zincirinde alifatik düz zincirli 3 karbon içerir (Champe & Harvey, 1994).

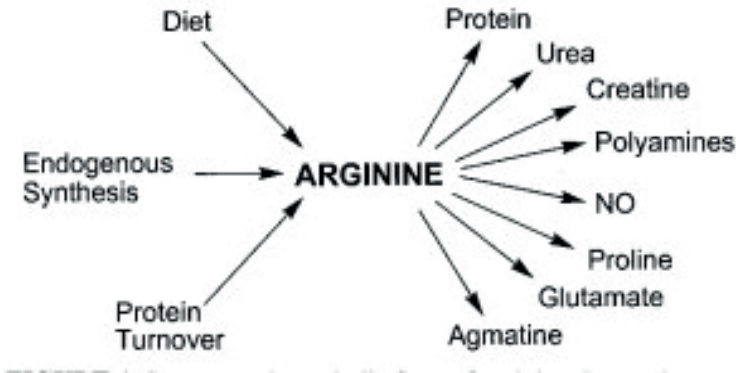


Şekil 1. Arjinin D ve L formları ([I]:L formu, [II]: D formu) (Aboul-Enein, Hefnawy, & Hoenen, 2004)

2. ARJİNİNİN SENTEZİ

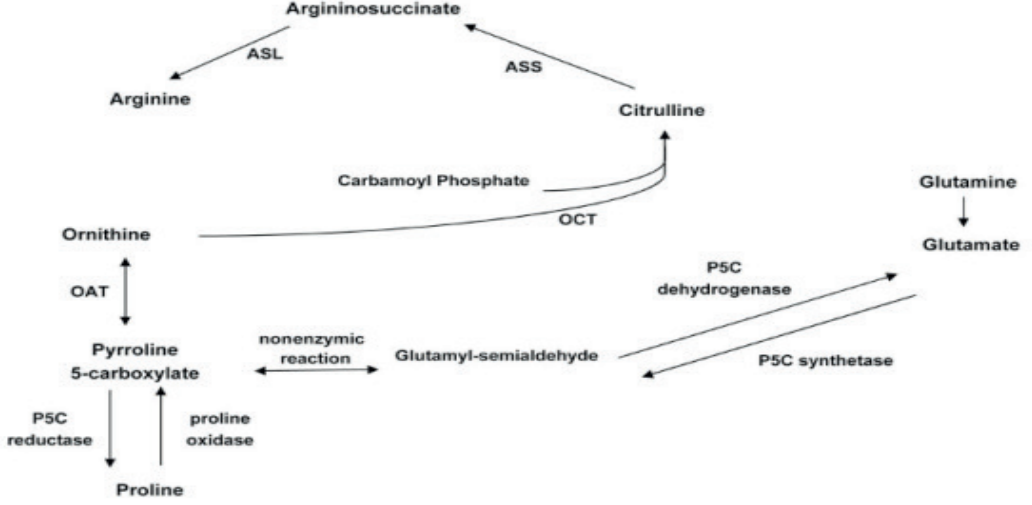
Memeli vücudundaki serbest arjinin kaynakları, diyet, de nova sentez ve protein döngüsünden sağlanan arjinindir (Şekil 2) (Morris Jr, 2006) . Arjininin de nova sentezi, sağlıklı insanlarda arjinin gereksiniminin büyük kısmını karşılar, diyet ile alınan arjinin bu ihtiyacı karşılamayacak kadar azdır (Wu & Morris Jr, 1998). Ancak, de nova sentez, erken gelişimde, inflamatuvar sırasında, böbrek/bağırsak fonksiyonlarının bozulması gibi süreçlerde, metabolizmanın

ihtiyaçlarını karşılamakta yetersiz kalır. Bu nedenle, arjininin diyetle desteklenmesi önemlidir (Marini, Agarwal, & Didelija, 2015).



Şekil 2. Arjinin kaynakları ve yıkım ürünleri

Tüm vücut düzeyinde, de nova arjinin sentezinin büyük kısmı, ince bağırsak ve böbrek arasındaki metabolik işbirliği içerisinde gerçekleşir (Wu & Morris Jr, 1998), (Rabier & Kamoun, 1995). Arjininin, sitrüllin ve glutamat öncüllerinden sentezi, ince bağırsak, böbrek ve karaciğerde meydana gelir. İnce bağırsaklarda glutamat metaboliti olarak oluşan sitrüllin, sistemik dolaşıma aracılığı ile böbreklerin proksimal tübüllerine geçer ve burada arjinine dönüştürülür (Barbul, 1986). Ayrıca, üre döngüsünün ara metaboliti olarak karaciğerde sentezlenen arjinin, protein sentezine katılır (Visek, 1986). Arjinin de nova biyosentez aşamaları Şekil 3'te (Tomlinson, Rafii, Sgro, Ball, & Pencharz, 2011) gösterilmiştir.



(*ASL; arjininosüksinat liyaz, ASS; arjininosüksinat sentaz, OAT; ornitin aminotransferaz, OCT; ornitin karbomoil transferaz, P5C redüktaz; prolin-5-karboksilat redüktaz, P5C dehidrogenaz; prolin-5-karboksilat dehidrogenaz, P5C sentetaz; prolin-5-karboksilat sentaz.*)

Şekil 3. Arjininin biyosentez yolağı

3.ARJİNİNİN TAŞINMASI

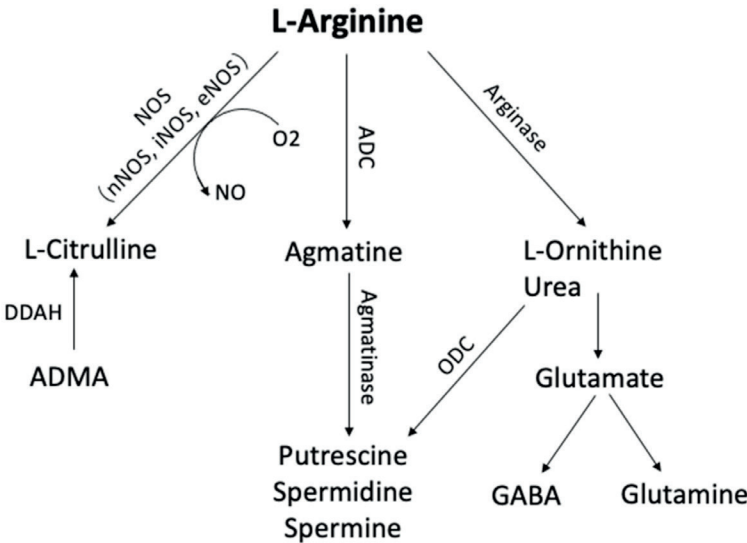
Arjininin taşıma yolları, arjinin gerektiren enzimler için substrat durumunu düzenleyebileceğinden, bu konunun kısaca incelenmesi faydalı olacaktır. Çoğu memeli hücresinde, arjinin ihtiyacı, birincil olarak hücre dışından arjininin, y^+ , $b^{°+}$, $B^{°+}$, ve y^{+L} gibi özel taşıyıcılar ile alınmasıyla karşılanır (Kilberg, Stevens, & Novak, 1993; MacLeod & Kakuda, 1996). Taşıyıcılar her hücre tipinde aynı olmaz ve özel taşıyıcıların aktiviteleri, bakteriyel endotoksin ve enflamatuvar sitokinler gibi özel uyanlara yanıt olarak aktif olarak düzenlenebilir. Hücrelerin çoğunda, arjinin alımı için en önemli olan mekanizma, arjinin, lizin ve ornitine karşı yüksek afiniteli ve Na^+ bağımsız bir taşıyıcı olan y^+ -sistemidir. Sistem- y^+

ifadesi ile aktivitesinin düzenlenmesi hücre arjinin metabolizmasını düzenlemek adına potansiyel bir hedefi temsil eder (MacLeod & Kakuda, 1996).

4.ARJİNİN KATABOLİZMASI

Erişkinlerde arjinin, 1.06 saatlik yarılanma ömrü ile hızla yıkılır (Wu et al., 2007). Arjininin yıkılmasında, arjinaz, nitrik oksit sentaz (NOS), arjinin dekarboksilaz (ADC) ve arjinin: glisin amidinotransferaz (AGAT) (Wu et al., 2009), (Jahani, Noroznezhad, & Mansouri, 2018) dâhilinde birkaç enzim yer almaktadır. Arjinin yıkım ürünleri temelde, ornitin, üre, NO, glutamat, poliaminler ve prolinden oluşmaktadır (Wu & Morris Jr, 1998) (Şekil 4). Bu enzimlerin birçoğunun ifadesi, L-arjinin konsantrasyonundaki değişikliklerle, transkripsiyonel ve translasyonel olarak düzenlenmektedir (Yin, Harms, Hankemeier, Kindt, & de Lange, 2023).

L-arjininin, arjinaz aracılı metaboliti olarak L-ornitin ile yan ara ürün plan üreyi oluşmaktadır. L-ornitin, normal hücre büyümesi ve fonksiyonları için gerekli olan putresin, spermidin ve spermin poliaminlerini oluşturmak üzere veya glutamin ve hücre sinyal molekülü GABA oluşturmak için ayrı bir yolda metabolize edilir (Wu & Morris Jr, 1998).



Şekil 4. Arjininin yıkım yolağı (Yin et al., 2023).

Ek olarak arjinin, periferik organlarda ve santral sinir sisteminde, öğrenme ve hafıza sürecinde önemli bir rol oynayan bir nörotransmitter olan agmatin üretmek için ADC tarafından da metabolize edilir (Satriano, 2004). NO, NOS tarafından üretilen gaz halindeki bir sinyal molekülüdür. Nöronal NOS'tan (nNOS) türetilen NO, sinaptik plastisite, öğrenme ve hafızada önemli bir rol oynar. Ayrıca, L-arjinin ve NO, endoteli koruyan, vazodilatasyonu düzenleyen, damar duvarları ve dolaşımdaki kan hücreleri ile etkileşime girerek endojen antiaterojenik molekül olarak, kardiyovasküler sistem üzerinde etkiye sahiptir (Feil & Kleppisch, 2008), (Cooke, 2004).

5.ARJİNİN METABOLİZMASININ DÜZENLENMESİ

Arjinin metabolizmasının düzenlenmesinde, sitokinler, hormonlar, diyet bileşenleri, endotoksinler dâhil olmak üzere birçok faktör sorumludur (Phang, Donald, Pandhare, & Liu, 2008). Örneğin diyet ile alınan lizin, aynı taşıyıcının hücrelere girmesi için arjinin ile yarışır. Bu sebeple diyetdeki arjinin/lizin oranının 2.5'ten az olması önerilir (Zou, Wang, Liu, Ke, & Xu, 2019).

Literatür bilgileri, glukokortikoidlerin enterositlerde ve hepatositlerde arjinaz ekspresyonunu uyararak, arjinin metabolizmasını destekleyebileceğini bildirmektedir (Flynn, Bird, & Guthrie, 2009). Buna karşılık, NO üretimi, NOS aktivitesini ve (6R)-5,6,7,8-tetrahidrobiopterin (BH4) biyosentezini inhibe ederek baskılanmıştır (Shi, Meininger, Haynes, Hatakeyama, & Wu, 2004). Artan glukokortikoidler, arjinaz ve pirolin-5-karboksilat (P5C) sentazı indükleyerek arjinin yıkımının yanı sıra sitrüllin ve poliaminlerin aşırı üretimine yol açar (Flynn et al., 2009).

Sitokinler, lipopolisakkaritler ve cAMP çeşitli hücrelerde, arjinaz ve ODC ekspresyonunu önemli ölçüde uyarmaktadır (Morris Jr, 2007). Aynı zamanda, endotoksinler neredeyse tüm hücrelerde NOS seviyelerini indükleyebilir. Böylece tüm bu moleküller, ornitin, üre, NO ve poliaminlerin sentezi için arjinin metabolizmasına katkı sağlar. Örneğin, lipopolisakkarit stresine yanıt olarak NO seviyelerinin 24 saat içinde en az 10 kat arttığı bildirilmiştir (Wu, Flynn, Flynn, Jolly, & Davis, 1999).

6. KARSİNOGENEZ

Karsinogenez, hücrelere yapılan kimyasal, fiziksel, biyolojik veya genetik saldırıların herhangi birinin veya hepsinin etkisinden kaynaklanabilen patolojik bir süreçtir. Bu süreç en az üç aşamaya ayrılmaktadır: başlangıç, terfi ve ilerlemedir. Karsinogenezin ilk aşaması olan başlangıç, geri dönüşümsüz genetik değişiklikten, büyük olasılıkla bir veya daha fazla basit mutasyondan, transver-siyondan, geçişten veya küçük DNA delesyonlardan kaynaklanır. İkinci aşama olan terfi, geri dönüşümlüdür, DNA yapısındaki değişiklikleri değil, promotör reseptör etkileşimlerinin aracılık ettiği genomun ekspresyonunu içerir. Son aşama olan ilerleme, geri dönüşümsüz, karyotipik düzensizlik ve tümör büyümesi ile karakterizedir (Pitot, 1993).

7. ARJİNİN NİTRİK OKSİT ARACILI SİNYAL İLETİMİ İLE KANSER İLİŞKİSİ

Arjinin metabolizmasının her hücrede bulunan bir sinyal iletim molekülü NO ürettiğinin keşfedilmesinden beri, arjininden türetilen NO'nun kansere yol açan birçok özgül olayda önemli bir rol oynadığı bulunmuştur (Cendan et al., 1996). NO, hücre büyümesine ek olarak, tümör mikroçevresindeki ve yine ikili bir modda bağışıklık hücrelerini etkiler. NO'nun karsinogenezdeki ikili rolüne rağmen, arjinin genellikle tümörü teşvik eden bir metabolit olarak kabul edilir ve tümör büyümesi için çok gereklidir (Poillet-Perez et al., 2018). NO'nun iki önemli özelliği dikkat çekmektedir. İlki, kanserde sinyal habercisi olarak işlev görmesi (Keshet & Erez, 2018), ikincisi ise antioksidan kapasitesi ve radikal temizleme özelliği ile anti-tümör reaktif olarak kabul edilmesidir (Wink et al., 2001). Ayrıca, anjiyogenez, metastaz, anti-apoptoz, anti-konak immün yanıtı dâhil olmak üzere NO'nun tümör gelişiminde farklı bir rolünü göstermektedir (Lala & Chakraborty, 2001). Kansere hastalarında NO ve NOS'un artan ekspresyon seviyeleri, yüksek oranda VEGF ekspresyonu, anjiyogenez (Isenberg, Martin-Manso, Maxhimer, & Roberts, 2009) ve metastaz (Fukumura, Kashiwagi, & Jain, 2006) ile korelasyon içindedir. NO ve NOS uyarılması, p53 ve pRb gibi tümör baskılama genlerinin inaktivasyonuna sebep olur (Ambs et al., 1998). Bunun yanı sıra, NOS ve siklooksijenazın (COX-2) uyarılması ile kanserde

anjyogeneze yol açan NO ve prostaglandin düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir (Rahman et al., 2001). NO'in etkisini göstermesinin bir başka yolu ise, mTOR yolunu etkileyen EGFR ve TSC2 gibi kanser indüksiyonunda yer alan anahtar moleküllerin S-nitrozilasyonudur (Lopez-Rivera et al., 2014).

Arjinin aracılı NO, diğer bazı organlarda karsinogenezde de rol oynar. Sigara dumanındaki NO, akciğer kanseri de dahil olmak üzere sigarayla ilişkili birçok hastalığın gelişimine katkıda bulunabilir (Yoshie & Ohshima, 1997). Ar-tan NOS aktivitesi meme (Gatti et al., 2004) ve yemek borusundaki (Van der Woude, Kleibeuker, Jansen, & Moshage, 2004) metaplastik değişikliklerle de ilişkilidir. Ultraviyole radyasyon ise NO üretimini indükleyebilir ve hem mela-nom hem de melanom dışı cilt kanserlerine yol açan derinin oksidatif hasarına katkıda bulunabilir (Bruch-Gerharz, Ruzicka, & Kolb-Bachofen, 1998).

8. TÜMÖR HÜCRELERİNDE ARJİNİNİN ÖNEMİ

Tümör gelişimindeki en önemli adım, hızlı hücre bölünmesi talebinin yanı sıra hipoksi ve beslenmeden yoksun mikroçevre ile başa çıkmak için metabolik bir adaptasyon sağlamasıdır (Boroughs & DeBerardinis, 2015). Farklı tümörler, metabolik yollarını yeniden programlamak için farklı stratejiler kullanır. Bunu yapan tümör hücreleri, tedavi açısından yararlanılacak bazı güvenlik açıkları ortaya çıkarır. Örneğin, normal muadilleri olmayan tümör hücreleri, amino asitler dâhil olmak üzere belirli dış kaynaklı besinler ile yaşamaya devam etmektedir ve bu açıdan amino asit açlığı tedavisi son yıllarda önemli bir hız kazanmıştır (Garcia-Bermudez, Williams, Guarecuco, & Birsoy, 2020).

Tümör hücrelerinin en yaygın metabolik kusurlarından biri, endojen arjinin sentez yeteneklerinin bozulmasıdır (Zou et al., 2019). Normal hücreler tamamen harici arjinine bağlı olmazken, birçok kanser hücresi, harici arjinine bağımlı olabilmektedir (Chen et al., 2021). Arjinin metabolize eden enzimlerin dış kaynaklı arjinini hedef aldığı terapiler ile çeşitli kanser türlerine karşı tedaviler giderek ilgi görmektedir (Riess et al., 2018).

9. KANSER TERAPİSİNDE ARJİNİNİN ÖNEMİ

İncelendiği üzere, birçok kanser, ya endojen veya ekzojen kaynaklı sürekli bir arjinin kaynağına ihtiyaç duymaktadır. Arjinin, çoğalma, büyüme ve ayrıca konakçı bağışıklık tepkisi için önem arz etmektedir, bu yüzden arjinin ihtiyacı, kanser tedavilerinde iki farklı noktada kesişmektedir. Bu süreçlerin her biri, en iyi koşulda işlevine devam etmek için bol miktarda arjinine ihtiyaç duyar. Bir yandan bol miktarlardaki arjinin, tümör büyüme ve gelişmesine katkıda bulunurken, diğer yandan, bol miktarlardaki arjinin, konakçı bağışıklık tepkisinin en iyi şekilde işlev görmesine yol açar. Bu nedenle, arjinin yoksunluğu veya takviyesinin her ikisi de kanser tedavisinde kritik rollere sahiptir (Albaugh, Pinzon-Guzman, & Barbul, 2017).

Kırk yıldır süregelen teorilerden biri, tümör büyümesini engellemek için, arjinin varlığını azaltmaktır (Bach & Swaine, 1965). Bilindiği üzere, arjinin bazı insan hücrelerinde yeniden sentezlenebilir, ancak tahmin edilebileceği gibi, bu endojen sentez metabolik talepler karşısında yetersiz kalır (Tong & Barbul, 2004). Bununla birlikte, ekzojen arjinin kısıtlaması da, dolaşımdaki arjinin düzeylerinin sadece %30 kadar azaltılmasına yol açar (Dillon, Holtsberg, Ensor, Bomalaski, & Clark, 2002). Bu sebeplerdir ki, verimli bir tümör baskılayıcı etkiye sahip olmak ve arjinin varlığını azaltmak için farmakolojik araçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

10. ARJİNİN YOKSUNLUĞUNU SAĞLAMAYA YÖNELİK ENZİMATİK AJANLAR

Kötü huylu tümör hücreleri, yoğun isteklerini karşılamak için beslenme ihtiyaçlarını arjininden karşılayabilmektedir ve bu tümörlerin bazıları arjinin sentez yeteneğini kaybeder. Bu nedenle, arjinin tükenmesi, arjinin oksotrofik tümörler için kanser tedavisinde ‘Aşıl tendonu’ niteliği kazandırır (Feun et al., 2008).

Teorik olarak, serbest arjinini katabolize eden başlıca 5 enzim vardır (NOS, glisin amidinotransferaz (GAT), ADC, arjinaz ve arjinin deiminaz (ADI)). Arjinin tükenme etkinliği, immünojenisite, stabilite ve potansiyel yan ürünler dikkate alındığında, arjinin oksotrofik tümörlerin tedavisi için yalnızca modifiye edilmiş arjinaz ve ADI uygulamaları yapılmıştır (Zou et al., 2019). Metabolize

edici bir enzim olan ADI, arjininin öncüsü olduğu sitrülline katalize eder. Daha güçlü ve yarılanma ömrünü uzatmak için 20 kDa polietilen glikol ile ADI konjugatı (ADI-PEG20) edilerek uygulamalar yapılmıştır (Holtsberg, Ensor, Steiner, Bomalaski, & Clark, 2002).

Sitrüllini arjininosüksinata dönüştüren arjininosüksinat sentaz (ASS1), arjinin oluşumunda hız sınırlayıcı enzimidir. Enzimatik fonksiyonlarının yanı sıra, ASS1 tümör hücrelerinin inhibisyonu gibi biyolojik etkilere de sahiptir (Delage et al., 2010). ASS1 üzerine yapılan kanser çalışmaları çelişkilidir, ekspresyonunun artması ve azalması ile alakalı farklı bilgiler mevcuttur. ASS1'in ekspresyonu genellikle normal dokularda yüksek olduğu, ancak tümörlerde farklılık gösterir. Düşük ASS1 ekspresyonu olan tümörler, in vitro ADI-PEG20 tedavisine karşı çok duyarlı bulundu (Kelly et al., 2012; Wang et al., 2014).

Arjinaz, arjinini ornitin ve üreye hidrolize eden metabolize edici bir enzimidir. Metabolik yoldan beklendiği gibi, arjinazın hücreyel süreç üzerinde en önemli etkisi, aşırı üretildiğinde, NO öncülü arjinin üretim talebini azaltır (Caldwell, Toque, Narayanan, & Caldwell, 2015). Kanser tedavilerinde arjinazın etkinliğini artırmak için polietilen glikol ile konjuge (rhArg) edilir. Bu konjuge rhArg arjinin seviyelerini azaltmada güçlü bir etkinlik sergilemiştir (Cheng et al., 2007).

11. KANSERDE ARJİNİN YOKSUNLUĞUNA YÖNELİK ENZİMATİK TEDAVİ ÇALIŞMALARI

Araştırma makalelerinde biriken kanıtlar, ADI-PEG20'nin prostat kanseri, hepatoselüler karsinom, melanom, lösemi ve ayrıca küçük hücreli akciğer kanseri gibi çeşitli tümörlerde antikanser etkiler gösterdiğini bildirmiştir (Ensor et al., 2002; Kim, Bold, & Kung, 2009; Miraki-Moud et al., 2015).

ASS1'e yönelik çalışmalarda, SW1222 hücre hattında (ASS1 pozitif) ASS1'in susturulması, kolon karsinomunda ADI-PEG20 tedavisine duyarlılığı artırabileceği vurgulanmıştır. Azalmış ASS1 seviyesi, osteosarkomlu hastalarda postoperatif pulmoner metastaz ve kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu, fakat prelinik çalışmalarda ASS1'in aşırı ekspresyonunun tümör büyümesini inhibe ettiği görülmüştür (Kobayashi et al., 2010). Ayrıca, ASS1'in transfeksiyon, tümör anjiyogenezini ve miksofibrosarkomada proliferasyonu engellediği ve bu

sebeple ASS1'in bir tümör baskılayıcı gen olduğu fikri ileri sürülmüştür (Huang et al., 2013).

Arjinazın kanser tedavisindeki rolü de incelenmiştir. Çok çeşitli meme kanseri hücre hatlarında arjinaz ve NOS arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, yüksek arjinaz ekspresyonuna sahip hücreler, poliaminlerin birikmesiyle açıklanan hızlı bir büyüme oranı sergilemiştir. Arjinaz aktivitesinin n-hidroksiarjinin tarafından baskılanması, poliamin içeriğini ve proliferasyon hızını düşürerek apoptoza yol açabilir (Singh, Pervin, Karimi, Cederbaum, & Chaudhuri, 2000). Benzer sonuçlar kolon kanserinde de gözlenmiştir (Buga, Wei, Bauer, Fukuto, & Ignarro, 1998).

12.KANSER TEDAVİSİNDE ARJİNİN TAKVİYESİNE YÖNELİK ÇALIŞMALAR

Arjinin oksotrofik olmayan tümörler, büyüme ve gelişme için ekzojen arjinine ihtiyaç duymazlar, çünkü bu tümörler ASS1 aktivitesine sahiptir ve sitrülinden arjinin üretebilir (Szeffel et al., 2019). Oksotropik olmayan kanserlerde, farklı bir tedavi daha etkili gibi görünmektedir. Yapılan bir çalışmada, preoperatif dönemde kısa süreli arjinin takviyesinden sonra baş ve boyun skuamöz hücreli kanserler için arjinin oksotrofik olmayan hastaların sonuçlarını iyileştirmiştir. Arjinin açısından zenginleştirilmiş takviye alan grup, önemli ölçüde daha iyi bir hayatta kalma süresine ve hayatta kalma oranına sahip olarak bulundu (Buijs et al., 2010).

Ayrıca, arjinin takviyesinin, tümör büyümesini geciktirme ve hayatta kalma süresini uzatma gibi spesifik ve spesifik olmayan antitümör mekanizmalarını arttırdığı düşünülmektedir. Bu durumda, substratı arjinin olan normal T lenfositlerin fonksiyonu esastır. Malign ilerlemenin fiilen önlenmesi, yalnızca başlama ve ilerleme fazlarında kendini gösterir. Arjinazın ortaya çıkmasıyla birlikte T hücre çoğalmasında azalma, spesifik T hücre reseptörlerinin düşük ekspresyonu ve sitokin üretiminde azalma gözlenmiştir (Stechmiller, Childress, & Porter, 2004).

SONUÇ

Kanser hastalarında arjinin takviyesi yapılıp yapılmaması veya arjininden yoksun bırakılma konusunun özü, hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun nedeni, yeterli arjinin, kanser hücrelerinin arjinin mevcudiyeti açısından engellenmeden büyümesine izin vermesine rağmen, bağışıklık fonksiyonu ve kanser gözetimi için yeterli arjininin önemli olduğu gerçeğidir. Kanser histolojik teşhisi, arjinin yoksunluğunun mu yoksa arjinin takviyesinin mi uygun olduğunu belirlemek için yeterli değildir. Bu amaçla daha kapsamlı çok sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Aboul-Enein, H. Y., Hefnawy, M. M., & Hoenen, H. (2004). LC Determination of the Enantiomeric Purity of L-Arginine Using a Teicoplanin Chiral Stationary Phase. *Journal of liquid chromatography & related technologies*, 27(11), 1681-1693.
- Albaugh, V. L., Pinzon-Guzman, C., & Barbul, A. (2017). Arginine metabolism and cancer. *Journal of surgical oncology*, 115(3), 273.
- Ambs, S., Ogunfusika, M. O., Merriam, W. G., Bennett, W. P., Billiar, T. R., & Harris, C. C. (1998). Up-regulation of inducible nitric oxide synthase expression in cancer-prone p53 knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(15), 8823-8828.
- Bach, S., & Swaine, D. (1965). The effect of arginase on the retardation of tumour growth. *British journal of cancer*, 19(2), 379.
- Barbul, A. (1986). Arginine: biochemistry, physiology, and therapeutic implications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 10(2), 227-238.
- Boroughs, L. K., & DeBerardinis, R. J. (2015). Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nature cell biology*, 17(4), 351-359.
- Bruch-Gerharz, D., Ruzicka, T., & Kolb-Bachofen, V. (1998). Nitric oxide and its implications in skin homeostasis and disease—a review. *Archives of dermatological research*, 290(12), 643-651.

- Buga, G. M., Wei, L. H., Bauer, P. M., Fukuto, J. M., & Ignarro, L. J. (1998). N G-hydroxy-l-arginine and nitric oxide inhibit Caco-2 tumor cell proliferation by distinct mechanisms. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 275(4), R1256-R1264.
- Buijs, N., van Bokhorst-de van der Schueren, M. A., Langius, J. A., Leemans, C. R., Kuik, D. J., Vermeulen, M. A., & van Leeuwen, P. A. (2010). Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival. *The American journal of clinical nutrition*, 92(5), 1151-1156.
- Caldwell, R. B., Toque, H. A., Narayanan, S. P., & Caldwell, R. W. (2015). Arginase: an old enzyme with new tricks. *Trends in pharmacological sciences*, 36(6), 395-405.
- Cendan, J. C., Topping, D. L., Pruitt, J., Snowdy, S., Copeland III, E. M., & Lind, D. S. (1996). Inflammatory mediators stimulate arginine transport and arginine-derived nitric oxide production in a murine breast cancer cell line. *Journal of Surgical Research*, 60(2), 284-288.
- Champe, P. C., & Harvey, R. A. (1994). *Biochemistry (Lippincott's illustrated reviews)*: Lippincott.
- Chen, C.-L., Hsu, S.-C., Ann, D. K., Yen, Y., & Kung, H.-J. (2021). Arginine signaling and cancer metabolism. *Cancers*, 13(14), 3541.
- Cheng, P. N.-M., Lam, T.-L., Lam, W.-M., Tsui, S.-M., Cheng, A. W.-M., Lo, W.-H., & Leung, Y.-C. (2007). Pegylated recombinant human arginase (rhArg-peg5, 000mw) inhibits the in vitro and in vivo proliferation of human hepatocellular carcinoma through arginine depletion. *Cancer research*, 67(1), 309-317.
- Cooke, J. P. (2004). The pivotal role of nitric oxide for vascular health. *The Canadian journal of cardiology*, 20, 7B-15B.
- Delage, B., Fennell, D. A., Nicholson, L., McNeish, I., Lemoine, N. R., Crook, T., & Szlosarek, P. W. (2010). Arginine deprivation and argininosuccinate synthetase expression in the treatment of cancer. *International journal of cancer*, 126(12), 2762-2772.
- Dillon, B. J., Holtsberg, F. W., Ensor, C. M., Bomalaski, J. S., & Clark, M. A. (2002). Biochemical characterization of the arginine degrading enzymes arginase and arginine deiminase and their effect on nitric oxide production. *Medical Science Monitor*, 8(7), BR248-BR253.
- Ensor, C. M., Holtsberg, F. W., Bomalaski, J. S., & Clark, M. A. (2002). Pegylated arginine deiminase (ADI-SS PEG20, 000 mw) inhibits human melanomas and he-

- patocellular carcinomas in vitro and in vivo. *Cancer research*, 62(19), 5443-5450.
- Feil, R., & Kleppisch, T. (2008). NO/cGMP-dependent modulation of synaptic transmission. *Pharmacology of neurotransmitter release*, 529-560.
- Feun, L., You, M., Wu, C., Kuo, M., Wangpaichitr, M., Spector, S., & Savaraj, N. (2008). Arginine deprivation as a targeted therapy for cancer. *Current pharmaceutical design*, 14(11), 1049-1057.
- Flynn, N. E., Bird, J. G., & Guthrie, A. S. (2009). Glucocorticoid regulation of amino acid and polyamine metabolism in the small intestine. *Amino acids*, 37, 123-129.
- Fukumura, D., Kashiwagi, S., & Jain, R. K. (2006). The role of nitric oxide in tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, 6(7), 521-534.
- Garcia-Bermudez, J., Williams, R. T., Guarecuco, R., & Birsoy, K. (2020). Targeting extracellular nutrient dependencies of cancer cells. *Molecular Metabolism*, 33, 67-82.
- Gatti, G., Simsek, S., Zurrida, S., Kurne, A., Giannetti, I., Demirer, S., . . . Giraldo, A. (2004). Possible role of nitric oxide in the biology of breast carcinoma: review of the available literature. *The Breast*, 13(1), 1-6.
- Holtsberg, F. W., Ensor, C. M., Steiner, M. R., Bomalaski, J. S., & Clark, M. A. (2002). Poly (ethylene glycol)(PEG) conjugated arginine deiminase: effects of PEG formulations on its pharmacological properties. *Journal of controlled release*, 80(1-3), 259-271.
- Huang, H.-Y., Wu, W.-R., Wang, Y.-H., Wang, J.-W., Fang, F.-M., Tsai, J.-W., . . . Lan, J. (2013). ASS1 as a novel tumor suppressor gene in myxofibrosarcomas: aberrant loss via epigenetic DNA methylation confers aggressive phenotypes, negative prognostic impact, and therapeutic relevance. *Clinical Cancer Research*, 19(11), 2861-2872.
- Isenberg, J. S., Martin-Manso, G., Maxhimer, J. B., & Roberts, D. D. (2009). Regulation of nitric oxide signalling by thrombospondin 1: implications for anti-angiogenic therapies. *Nature Reviews Cancer*, 9(3), 182-194.
- Jahani, M., Noroznezhad, F., & Mansouri, K. (2018). Arginine: Challenges and opportunities of this two-faced molecule in cancer therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 102, 594-601.
- Kelly, M., Jungbluth, A., Wu, B., Bomalaski, J., Old, L., & Ritter, G. (2012). Arginine deiminase PEG20 inhibits growth of small cell lung cancers lacking expression of argininosuccinate synthetase. *British journal of cancer*, 106(2), 324-332.

- Keshet, R., & Erez, A. (2018). Arginine and the metabolic regulation of nitric oxide synthesis in cancer. *Disease models & mechanisms*, 11(8), dmm033332.
- Kilberg, M. S., Stevens, B. R., & Novak, D. A. (1993). Recent advances in mammalian amino acid transport. *Annual review of nutrition*, 13(1), 137-165.
- Kim, R. H., Bold, R. J., & Kung, H.-J. (2009). ADI, autophagy and apoptosis: metabolic stress as a therapeutic option for prostate cancer. *Autophagy*, 5(4), 567-568.
- Kobayashi, E., Masuda, M., Nakayama, R., Ichikawa, H., Satow, R., Shitashige, M., . . . Tochigi, N. (2010). Reduced argininosuccinate synthetase is a predictive biomarker for the development of pulmonary metastasis in patients with osteosarcoma. *Molecular cancer therapeutics*, 9(3), 535-544.
- Lala, P. K., & Chakraborty, C. (2001). Role of nitric oxide in carcinogenesis and tumour progression. *The lancet oncology*, 2(3), 149-156.
- Lind, D. S. (2004). Arginine and cancer. *The Journal of nutrition*, 134(10), 2837S-2841S.
- Lopez-Rivera, E., Jayaraman, P., Parikh, F., Davies, M. A., Ekmekcioglu, S., Izadmehr, S., . . . Estrada, Y. (2014). Inducible nitric oxide synthase drives mTOR pathway activation and proliferation of human melanoma by reversible nitrosylation of TSC2. *Cancer research*, 74(4), 1067-1078.
- MacLeod, C., & Kakuda, D. (1996). Regulation of CAT: cationic amino acid transporter gene expression. *Amino acids*, 11, 171-191.
- Marini, J. C., Agarwal, U., & Didelija, I. C. (2015). Dietary arginine requirements for growth are dependent on the rate of citrulline production in mice. *The Journal of nutrition*, 145(6), 1227-1231.
- Miraki-Moud, F., Ghazaly, E., Ariza-McNaughton, L., Hodby, K. A., Clear, A., Anjos-Afonso, F., . . . Cavenagh, J. (2015). Arginine deprivation using pegylated arginine deiminase has activity against primary acute myeloid leukemia cells in vivo. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125(26), 4060-4068.
- Morris Jr, S. M. (2006). Arginine: beyond protein. *The American journal of clinical nutrition*, 83(2), 508S-512S.
- Morris Jr, S. M. (2007). Arginine metabolism: boundaries of our knowledge. *The Journal of nutrition*, 137(6), 1602S-1609S.
- Phang, J. M., Donald, S. P., Pandhare, J., & Liu, Y. (2008). The metabolism of proline, a stress substrate, modulates carcinogenic pathways. *Amino acids*, 35, 681-690.
- Pitot, H. C. (1993). The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*, 72(S3), 962-970.

- Poillet-Perez, L., Xie, X., Zhan, L., Yang, Y., Sharp, D. W., Hu, Z. S., . . . Lu, W. (2018). Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine. *Nature*, *563*(7732), 569-573.
- Rabier, D., & Kamoun, P. (1995). Metabolism of citrulline in man. *Amino acids*, *9*, 299-316.
- Rahman, M. A., Dhar, D. K., Yamaguchi, E., Maruyama, S., Sato, T., Hayashi, H., . . . Nagasue, N. (2001). Coexpression of inducible nitric oxide synthase and COX-2 in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of COX-2 in the angiogenesis of hepatitis C virus-positive cases. *Clinical Cancer Research*, *7*(5), 1325-1332.
- Riess, C., Shokraie, F., Classen, C. F., Kreikemeyer, B., Fiedler, T., Junghanss, C., & Maletzki, C. (2018). Arginine-depleting enzymes—an increasingly recognized treatment strategy for therapy-refractory malignancies. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *51*(2), 854-870.
- Satriano, J. (2004). Arginine pathways and the inflammatory response: interregulation of nitric oxide and polyamines. *Amino acids*, *26*, 321-329.
- Shi, W., Meininger, C. J., Haynes, T. E., Hatakeyama, K., & Wu, G. (2004). Regulation of tetrahydrobiopterin synthesis and bioavailability in endothelial cells. *Cell biochemistry and biophysics*, *41*, 415-433.
- Singh, R., Pervin, S., Karimi, A., Cederbaum, S., & Chaudhuri, G. (2000). Arginase activity in human breast cancer cell lines: N ω -hydroxy-L-arginine selectively inhibits cell proliferation and induces apoptosis in MDA-MB-468 cells. *Cancer research*, *60*(12), 3305-3312.
- Stechmiller, J. K., Childress, B., & Porter, T. (2004). Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. *American Journal of Critical Care*, *13*(1), 17-23.
- Stuehr, D. J. (2004). Arginine metabolism: enzymology, nutrition, and clinical significance. *J. Nutr*; *134*.
- Szefel, J., Danielak, A., & Kruszewski, W. J. (2019). Metabolic pathways of L-arginine and therapeutic consequences in tumors. *Advances in medical sciences*, *64*(1), 104-110.
- Tomlinson, C., Rafii, M., Sgro, M., Ball, R. O., & Pencharz, P. (2011). Arginine is synthesized from proline, not glutamate, in enterally fed human preterm neonates. *Pediatric research*, *69*(1), 46-50.

- Tong, B. C., & Barbul, A. (2004). Cellular and physiological effects of arginine. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 4(8), 823-832.
- Van der Woude, C., Kleibeuker, J., Jansen, P., & Moshage, H. (2004). Chronic inflammation, apoptosis and (pre-) malignant lesions in the gastro-intestinal tract. *Apoptosis*, 9, 123-130.
- Visek, W. J. (1986). Arginine needs, physiological state and usual diets. A reevaluation. *The Journal of nutrition*, 116(1), 36-46.
- Wang, Z., Shi, X., Li, Y., Fan, J., Zeng, X., Xian, Z., . . . Zhao, S. (2014). Blocking autophagy enhanced cytotoxicity induced by recombinant human arginase in triple-negative breast cancer cells. *Cell death & disease*, 5(12), e1563-e1563.
- Wink, D. A., Miranda, K. M., Espey, M. G., Pluta, R. M., Hewett, S. J., Colton, C., . . . Grisham, M. B. (2001). Mechanisms of the antioxidant effects of nitric oxide. *Antioxidants and redox signaling*, 3(2), 203-213.
- Wu, G., Bazer, F. W., Cudd, T. A., Jobgen, W. S., Kim, S. W., Lassala, A., . . . Spencer, T. E. (2007). Pharmacokinetics and safety of arginine supplementation in animals. *The Journal of nutrition*, 137(6), 1673S-1680S.
- Wu, G., Bazer, F. W., Davis, T. A., Kim, S. W., Li, P., Marc Rhoads, J., . . . Yin, Y. (2009). Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino acids*, 37, 153-168.
- Wu, G., Flynn, N. E., Flynn, S. P., Jolly, C. A., & Davis, P. K. (1999). Dietary protein or arginine deficiency impairs constitutive and inducible nitric oxide synthesis by young rats. *The Journal of nutrition*, 129(7), 1347-1354.
- Wu, G., & Morris Jr, S. M. (1998). Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochemical Journal*, 336(1), 1-17.
- Yin, C., Harms, A. C., Hankemeier, T., Kindt, A., & de Lange, E. C. (2023). Status of metabolomic measurement for insights in Alzheimer's disease progression—what is missing? *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4960.
- Yoshie, Y., & Ohshima, H. (1997). Synergistic induction of DNA strand breakage by cigarette tar and nitric oxide. *Carcinogenesis*, 18(7), 1359-1363.
- Zou, S., Wang, X., Liu, P., Ke, C., & Xu, S. (2019). Arginine metabolism and deprivation in cancer therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 118, 109210.

2. BÖLÜM

EGZERSİZ İLİŞKİLİ HİPONATREMİ

Uzm. Dr. Ecem ERMETE GÜLER

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Acil Tıp Kliniği

ecemermete@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-1490-8840

GİRİŞ

Özellikle maraton (42,2 km), triatlon (3,8 km yüzmeye, 180 km bisiklet ve 42,2 km koşu) ve uzun mesafe yarışlar (100 km) gibi dayanıklılık etkinliklerine katılan sporcularda egzersiz sırasında veya sonrasında şiddetli ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden hiponatremi meydana gelebilir [Bennett, Hew-Butler, Rosner, 2020; 31:50, Badem, Shin, Fortescue, 2005; 352:1550, Noakes, Sharwood, Speedy, 2005; 102:18550, Frizzell, Lang, Lowance, 1986; 255:772, Sallis, 2008; 7:14]. Benzer bir sorun askeri operasyonlarda, çölde veya eğlence amaçlı yürüyüşlerde, takım sporu ortamlarında, yoga [Bailowitz, Grams, Teple, 2017; 27:55, Reynolds, Cleaver, Finlay, 2012; 2012], halter, tenis [Schucany, 2007; 20:398], Amerikan futbolu [Hew-Butler, Rosner, Fowkes-Godek, 2015; 25:303], ragbi [Jones, O'Hara, Till, 2015; 29:107] ve kürek çekme gibi eğlence faaliyetlerinde ortaya çıkabilir [Mayer, Treff, Fenske, 2015; 28:1044].

Egzersizle ilişkili hiponatremi (EAH) ilk olarak 1981'de Güney Afrika'nın Durban kentinde ve 1985'te yedi saatten uzun dayanıklılık yarışmalarına katılan dört sporcuda tanımlanmıştır [Noakes, Goodwin, Rayner, 1985; 17:370]. 1981'den önce, sporculara egzersiz sırasında içecek içmekten kaçınmaları tavsiye edilmiş, bu da bazı atletlerde hipernatreminin gelişmesine yol açmıştır [Wyndham, Strydom, 1969; 43:893, Noakes, 2003; 327:113]. Ardından sporculara egzersiz sırasında mümkün olduğu kadar çok sıvı tüketmeleri tavsiye

edilmiştir. Bu önerilerle birlikte, özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde dayanıklılık sporcularında hiponatremi insidansının arttığı görülmüştür.

Hiponatremi geliştiren sporcuların çoğu asemptomatik veya hafif semptomatiktir (örn. halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, uyuşukluk, mide bulantısı/kusma). Bununla birlikte, nöbetler, serebral ödem, nonkardiyojenik pulmoner ödem ve ölüm gibi ciddi belirtiler ortaya çıkabilir.

1. TANIM

2019 Wilderness Tıp Derneği Klinik Uygulama Kılavuzları ve 2015 Üçüncü Uluslararası Egzersizle İlişkili Hiponatremi Uzlaşma Geliştirme Konferansı, egzersizle ilişkili hiponatremiyi (EAH), uzun süreli fiziksel aktiviteden 24 saat sonra veya 24 saate kadar meydana gelen hiponatremi (serum veya plazma sodyum <135 mEq/L) olarak tanımladı [Bennett, 2020; 31:50, Badem, 2005; 352:1550, Noakes, 2005; 102:18550, Frizzell, 1986; 255:772, Sallis, 2008; 7:14, Bailowitz, 2017; 27:55, Jones, 2015; 29:107].

2. İNSİDANS

Fazla volümde su içmenin potansiyel olarak ölümcül hiponatremiye yol açabileceğinin fark edilmesinden önce, dayanıklılık sporcularının yarışım sonunda hiponatremik olması, genellikle belirgin merkezi sinir sistemi semptomlarının yokluğunda alışılmadık bir durum değildir [Davis, Videen, Marino, 2001; 21:47, Sharwood, Collins, Goedecke, 2002; 12:391, Noakes, Norman, Buck, 1990; 22:165, Hew, Chorley, Cianca, 2003; 13:41, Dağ, Sawka, Wenger, 2001; 29:13, Wharam, Speedy, Noakes, 2006; 38:618, Reid, Speedy, Thompson, 2004; 14:344, Speedy, Noakes, Rogers, 1999; 31:809, Lebus, Casazza, Hoffman, 2010; 20:193]. Hiponatreminin insidansı değişir ve bu halen tartışma konusudur [Bennett, 2020; 31:50]. Yaklaşık insidans maratoncular ve triatletlerde yüzde 0 ila 18 [Wharam, 2006; 38:618, Reid, 2004; 14:344, Speedy, 1999; 31:809] ile 161 km'lik bir dağ koşusuna katılan koşucuların yüzde 0 ila 51'i arasında değişmektedir; bu da egzersizle ilişkili hiponatreminin (EAH) 17 ila 24 saatten uzun süren dayanıklılık etkinliklerinde (Ironman triatlonları ve ultramaratonlar gibi) daha yaygın olabileceğini göstermektedir [Lebus, 2010;

20:193]. Takım sporlarında EAH insidansı da artıyor gibi görünmektedir ve bir maçtan sonra rugby oyuncularının yüzde 33'ünde [Jones, 2015; 29:107], antrenman kampı sırasında kürekçilerin yüzde 70'inde [Mayer, 2015; 28:1044] ve ölen dört Amerikan futbolu oyuncusunda [Eichner, 2019; 18:312] bildirilmiştir. EAH'nin çok çeşitli fiziksel aktivitelerde ortaya çıkabileceği göz önüne alındığında, egzersizle ilişkili tüm kollaps vakalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

2002'de Boston Maratonu'nda (26,2 mil, 42,2 km) yapılan prospektif bir çalışmada, yarış kaydında rastgele seçilen 766 koşucudan oluşan bir örneklem yarıştan önce bir anket doldurmuş ve bitiş çizgisinde kan örneği vererek yarış sırasındaki sıvı tüketimlerini ve idrar çıkışlarını detaylandıran bir anket doldurmuştur [Badem, 2005; 352:1550]. Bu koşuculardan 511'i bitiş çizgisi istasyonuna gelmiş ve 488'inden yeterli kan örneği alınmıştır. Bunların yüzde 13'ünde hiponatremi (serum sodyum konsantrasyonu ≤ 135 mEq/L olarak tanımlanmıştır) ve üç koşucuda (yüzde 0,6) kritik hiponatremi (serum sodyum konsantrasyonu ≤ 120 mEq/L) görülmüştür [Badem, 2005; 352:1550].

En büyük deneyim, yarıştan sonra hem serum sodyum hem de vücut ağırlığı değişikliklerinin mevcut olduğu bildirilen dayanıklılık etkinliklerinde 2135 sporcunun gözden geçirilmesinden elde edilmiştir: Yüzde 6'sının serum sodyumu 129 ila 135 mEq/L arasında ve yüzde 1'inin serum sodyumu 129 mEq/L'nin altında saptanmıştır [Noakes, 2005; 102:18550]. Buna ek olarak, yüzde 13'ü yarış sırasında yetersiz sıvı alımı nedeniyle hipernatremiktir (serum sodyumu 145 mEq/L'den yüksek). Hipernatremi başka serilerde de kaydedilmiştir [Hew-Butler T, Sharwood K, Boulter, 2007; 17:289].

Hiponatremi insidansı, artan yarış mesafesi ve egzersiz süresi nedeniyle ultramaraton koşucularında [Hoffman, Stuempfle, Rogers, 2012; 7:6, Knechtel, Knechtel, Rosemann, 2011; 111:1007] ve Ironman triatletlerinde [Speedy, 1999; 31:809] daha yüksek olabilir. Örnek olarak, 161 km'lik bir dağ yarışı tamamlayan koşucuların yüzde 30'unda asemptomatik hafif hiponatremi olduğu ve vakaların yarısında vücut ağırlığı kaybıyla ilişkili olduğu bulunmuştur [Hoffman, 2012; 7:6].

Bu gözlemlere dayanarak, bir dayanıklılık etkinliği sırasında sıvı alımına ilişkin tavsiyeler susuzluğa göre içme olarak değiştirilmiştir.

3. RİSK FAKTÖRLERİ

Egzersizle ilişkili hiponatremi (EAH) gelişimi ile bir dizi risk faktörü ilişkilendirilmiştir [Bennett, 2020; 31:50, Badem, 2005; 352:1550, Noakes, 2005; 102:18550, Hew-Butler, 2015; 25:303, Dağ, 2001; 29:13]. Bunlardan en önemlisi sürekli fazla sıvı alımıdır.

1.1. Fazla Sıvı Alımı

EAH için başlıca risk faktörü, egzersiz sırasında ve sonrasında yüksek oranda sıvı tüketimi gibi görünmektedir ve bu da aşırı su yüklenmesine ve hemodilüsyona yol açmaktadır [Bennett, 2020; 31:50, Badem, 2005; 352:1550, Noakes, 2005; 102:18550, Hew-Butler, 2015; 25:303, Verbal, 2007; 37:455, Siegel, Verbalis, Clement, 2007; 120:461]. Aşağıdaki gözlemler bulguların çeşitliliğini göstermektedir:

- Boston Maratonu raporunda, hiponatremi bağımsız olarak maraton sırasında kilo alımı ile ilişkilendirilmiştir; hiponatremi gelişen 62 koşucudan 44'ü, hiponatremi gelişmeyen 426 koşucudan 124'ü ile karşılaştırıldığında yarış sırasında kilo almıştır (yüzde 71'e karşı yüzde 29) [Badem, 2005; 352:1550]. Bu durum, hiponatremi gelişen sporcularda önemli ölçüde daha yüksek olan sıvı alım sıklığı ve hacmine karşılık gelmektedir. Ayrıca, hiponatreminin şiddeti alınan kilo miktarı ile ilişkilendirilmiştir. En az 2,0 kg alan koşucuların yüzde 17'sinde şiddetli hiponatremi (130 mEq/L'ye eşit veya daha az serum sodyumu olarak tanımlanır) gelişirken, 0,0 ila 1,9 kg alan koşucularda bu oran yüzde 3'tür.
- Dayanıklılık etkinliklerine katılan 2135 atlet üzerinde yapılan incelemede de benzer bulgular kaydedilmiştir [Noakes, 2005; 102:18550]. Yarış sırasında kilo alan sporcularda ortalama serum sodyumu 136 mEq/L iken, kilosunu koruyan veya kilo veren sporcularda bu değer 141 mEq/L'dir. Kilo alan sporcuların yüzde 19'unun serum sodyumu 129 ila 135 mEq/L arasında ve yüzde 11'inin serum sodyumu 129 mEq/L'nin altındadır. Kilo almayan sporculardaki benzer değerler sırasıyla yüzde 4 ve yüzde 0,3'tür.

Yazarlar, egzersiz sırasında vücut ağırlığının yüzde 4'ünden fazlasını alan sporcuların hiponatremi geliştirme olasılığının yüzde 85 ve hiponatremik ense-

falopati geliştirme olasılığının yüzde 45 olduğunu tahmin etmişlerdir.

EAH gelişen sporcuların çoğunda aşırı sıvı alımı, dehidrasyondan kaçınmak için egzersiz sırasında sıvı içme tavsiyelerine dayanan şartlı davranışı yansıtmaktadır. Örneğin 1998 ve 1999 Suzuki Rock ‘N’ Roll Maratonlarında yapılan bir çalışmada, hiponatremi gelişen 26 koşucu yarış sırasında ve sonrasında “mümkün olduğunca çok içtiklerini” bildirmişlerdir [Davis, 2001; 21:47].

Buna karşın, 2002 City of Christchurch maratonunu tamamlayan 134 koşucu arasında hiponatremi vakası görülmemiştir [Reid, 2004; 14:344]. Bu yarışta agresif hidrasyon teşvik edilmemiştir ve 2002 Boston Maratonu’na kıyasla daha az hidrasyon istasyonu bulunmaktadır (her 5 km’ye karşılık 1,6 km’de bir) [Badem, 2005; 352:1550].

Karbonhidrat/elektrolit içeren bir spor içeceği tüketimi hiponatremi gelişimine karşı koruma sağlamaz çünkü bu içeceklerin çoğu plazmaya göre belirgin şekilde hipotoniktir [Badem, 2005; 352:1550, Hew-Butler, 2015, Dugas, 2006; 40:372]. Örneğin Gatorade, normal plazmadaki yaklaşık 145 mEq/L’ye kıyasla sadece 23 mEq/L’lik bir sodyum artı potasyum konsantrasyonuna sahiptir (potasyum ozmotik olarak sodyum kadar aktiftir).

1.2. Diğer

Farklı serilerde EAH için diğer bağımsız risk faktörleri arasında daha uzun yarış süresi (veya ilgili değişken olan daha yavaş antrenman temposu) ve düşük vücut kitle indeksi yer almaktadır [Badem, 2005; 352:1550, Hew-Butler, 2015; 25:303, Davis, 2001; 21:47, Hew, 2003; 13:41]. Örnek olarak, Boston Maratonu raporunda aşağıdaki gözlemler yapılmıştır [Badem, 2005; 352:1550]:

- Hiponatremi gelişen koşucuların %52’sinin yarış süresi dört saatin üzerindeyken, yarışı 3,5 saatten kısa sürede bitirenlerin oranı %13’tür. Daha uzun yarış süreleri muhtemelen artan su tüketimi ve artan sodyum kayıpları ile ilişkilidir.
- Hiponatremi gelişen koşucuların %32’sinin vücut kitle indeksi 20 kg/m²’den az iken, vücut kitle indeksi 25 kg/m² veya daha fazla olan koşucuların oranı %14’tür. Olası bir mekanizma, belirli bir hacimde su alımının, başlangıçta toplam vücut suları daha düşük olduğu için düşük vücut kitle indeksine sahip bireylerde serum sodyumunda daha büyük bir azalmaya yol açmasıdır.

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) maraton koşucularının yüzde 50 ila 60'ı tarafından kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda NSAİİ kullanımı ile hiponatremi gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur [Hew-Butler, 2015; 25:303, Davis, 2001; 21:47, Ayus, Varon, Arieff, 2000; 132:711, Baker, Cotter, Gerrard, 2005; 37:712], ancak 2002 Boston Maratonu çalışmasında NSAİİ kullanımı bağımsız bir risk faktörü değildir [Badem, 2005; 352:1550].

NSAİİ'ler prostaglandinlerin inhibitör etkisini ortadan kaldırarak antidiüretik hormonun (ADH) aktivitesini artırır. Bunun sonucunda su atılımında meydana gelen azalma, ki bu durum sporcularda gösterilmiştir [Baker, 2005; 37:712], hiponatremi gelişimini teşvik edebilir.

Uzun süreli egzersiz, diğer faktörlerden bağımsız olarak artmış hiponatremi riski ile ilişkili olabilir. 161 km'lik bir dağ yarışını tamamlayan 47 koşucu üzerinde yapılan bir çalışmada, koşucuların yüzde 30'unun serum sodyumu 135 mEq/L'nin altında bulunmuştur [Hoffman, 2012; 7:6]. Kilo artışı, daha uzun yarış süresi ve NSAID kullanımı hiponatremi gelişimini öngörmemiştir.

4. PATOGENEZ

Artan sıvı alımı gereklidir ancak egzersizle ilişkili hiponatremi (EAH) vakalarının çoğu olmasa da çoğu için tek açıklama değildir [1,3,28]. Diğer önemli faktör, ADH'nin sürekli salgılanması nedeniyle idrarla su atılımının bozulmasıdır. Hiponatreminin önerilen diğer mekanizmaları arasında değiştirilebilir sodyum depolarının mobilize edilememesi ve terle sodyum kaybı yer almaktadır [Noakes, 2005; 102:18550].

4.1. Sıvı Alımında Artış

Yukarıda belirtildiği gibi, artan sıvı alımı EAH için birincil risk faktörü olarak görünmektedir. Bir başka su kaynağı da egzersiz sırasında glikojenin parçalanmasıdır çünkü glikojen "bağlı" su ile birleşir [Halperin, Kamel, Sterns, 205; 353:427, Olsson, Saltin, 1970; 80:11]. Bu su salınımı kilo alımına yol açmayacaktır.

Su yüküne rağmen, normal böbrek fonksiyonuna sahip düzenli beslenen bireylerin maksimum su atma kapasitesi, beslenmeye bağlı olarak 500 ila 1000 mL/saat'i aşabilir [Rose, Post, 2001; 285]. Buna 500 mL/saat kadar yüksek ola-

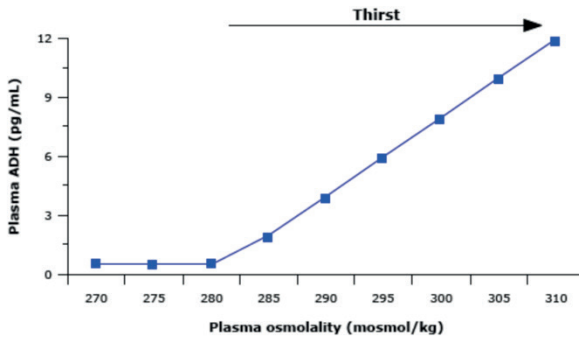
bilen ter ve insensible sıvı kayıpları da eklendiğinde [Noakes, 2005; 102:18550], sporcuların sıvı tutmadan ve hiponatremik hale gelmeden önce 1000 ila 1500 mL/saat kadar sıvı tüketebilmeleri gerekir. Bu hesaplamalara dayanarak, dayanıklılık sporcularının bir yarış sırasında 1500 mL/saatten fazla sıvı içmemele-ri önerilmiştir [Rosner, Kirven, 2007; 2:151, Speedy, Noakes, Kimber, 2001; 11:44].

Yüksek su kaybı oranı nedeniyle, tek başına su yüklemesinin çoğu dayanıklılık sporcusunda serum sodyumunda mütevazı bir azalmadan daha fazlasını üretmesi muhtemel değildir. Bu durum, yukarıda bahsedilen 2135 dayanıklılık sporcusu üzerinde yapılan incelemede gösterilmiştir: yarış sırasında kilo alan sporcuların sadece yüzde 30'unda hiponatremi gelişmiştir [Noakes, 2005; 102:18550].

4.2. ADH'nin Devamlı Sekresyonu

Sadece su yüklemesine bağlı hiponatremi ADH salınımını baskılamalı (Şekil 1), bu da sağlıklı bireylerde 30 ila 50 mosmol/kg kadar düşük bir idrar ozmolalitesi ve 500 ila 1000 mL/saat'i aşabilen bir idrar çıkışı ile maksimum seyreltik bir idrara yol açmalıdır [Rose, 2001; 285]. ADH salınımının baskılanamaması su boşaltım kapasitesini önemli ölçüde azaltabilir. Örnek olarak, plazma için hala hipotonik olan 150 mosmol/kg idrar ozmolalitesi ile sonuçlanan düşük seviyeli ADH persistansı, 50 mosmol/kg idrar ozmolalitesi ile karşılaştırıldığında su atılım oranını üçte iki oranında azaltır. Bu durum özellikle su alımında belirgin bir artış olduğunda önemlidir [Verbal, 2007; 37:455].

Şekil 1 Osmotic regulation of ADH release and thirst



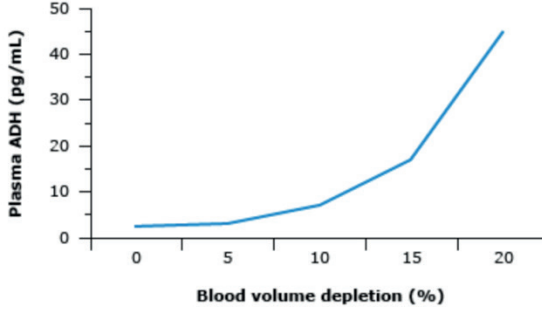
Mevcut veriler, EAH'li birçok hastanın ADH salgısının submaksimal düzeyde baskılandığını, idrar ozmolalitesinin uygunsuz şekilde yüksek olduğunu ve uygunsuz ADH salgılanması sendromu (SIADH) kriterlerini karşıladığını göstermektedir [Verbal, 2007; 37:455, Siegel, 2007; 120:461, Galun, Tur-Kaspa, Assia, 1991; 17:315, Hew-Butler, Jordaan, Stuempfle, 2008; 93:2072, Merry, Ainslie, Walker, 2008; 95:348, Hew-Butler, Dugas, Noakes, 2010; 44:594].

Bu özellikler maraton koşucularında hiponatremi ile ilgili bir derlemede gösterilmiştir [Siegel, 2007; 120:461]. 2004 Boston Maratonu'ndan sonra EAH gelişen 16 atletten yedisinde sürekli ADH salgılanmıştır. Diğer maratonlarda ciddi EAH'si olan ve yere yığılan ve yanıt vermeyen iki koşucuda idrar ozmolalitesi uygunsuz derecede yüksek (329 ve 121 mosmol/kg) ve idrar sodyum konsantrasyonu 81 ve 25 mEq/L idi, bu bulgular SIADH ile uyumludur.

Dayanıklılık ve takım sporu yapan sporcularda ADH salgısının uygunsuz şekilde uyarılabileceği bir dizi nonosmotik mekanizma vardır [Verbal, 2007; 37:455, Hew-Butler, 2008; 93:2072]:

- Yoğun egzersizin kendisi [Freund, Shizuru, Hashiro, 1991; 70:900, Beardwell, Geelen, Palmer, 1975; 67:189, van Nieuwenhoven, Vriens, Brummer, 2000; 83:578]
- Bulantı ve/veya kusma [Rowe, Shelton, Helderman, 1979; 16:729]
- Hipoglisemi [Baylis, Zerbe, Robertson, 1981; 53:935, Chiodera, Coiro, 1991; 83:121]
- Acı ve duygu gibi spesifik olmayan stresler [Takamata, Mack, Stachenfeld, 1995; 269:874]
- Kas kaynaklı interlökin-6 salınımı [Siegel, 2007; 120:461]

In addition to inappropriate ADH release, endurance athletes may develop what has been called appropriate ADH release due, for example, to hypovolemia resulting from sodium loss in sweat (Şekil 2).

Şekil 2 Hypovolemic stimulus to ADH release

Dayanıklılık sporcularında ADH metabolizmasına ilişkin en kapsamlı çalışma, ortalama altı saat koşan 82 ultramaraton (35 mil, 56 km) koşucusunu değerlendirmiştir [Hew-Butler, 2008; 93:2072]. Ad libitum sıvı alımıyla plazma sodyumu korunmuştur (başlangıçta ve yarışın sonunda sırasıyla 139,3 ve 138,1 mEq/L). Plazma ADH yarışın sonunda 3,9 kat artmıştır; bu durum en azından kısmen ortalama 3,8 kg kilo kaybı ve plazma hacmindeki yüzde 8,5'lik azalma ile açıklanabilir. Ayrıca oksitosin ve plazma hacmindeki düşüşe rağmen N-terminal pro-beyin natriüretik peptid gibi diğer hormonların salınımı da artmıştır. Bu hormonal değişikliklerin ADH salınımına katkıda bulunup bulunmadığı belirlenememiştir. Benzer bir çalışma 109 km'lik bir yarışa katılan 33 dayanıklılık bisikletçisinde gerçekleştirilmiş ve yaklaşık beş saatlik bisiklet sürüşünden sonra nonozmotik ADH salgılandığı belgelenmiştir [Hew-Butler, 2010; 44:594].

Bu bulguların EAH'ye uygulanabilirliği belirsizdir, çünkü yukarıda belirtildiği gibi EAH öncelikle etkinlik sırasında kilo alan dayanıklılık sporcularında görülür ve bu nedenle ADH salınımına hipovolemik bir uyarın olması olası değildir [Badem, 2005; 352:1550, Noakes, 2005; 102:18550]. ADH salgılanmasına neden olan nonozmotik uyarın tam olarak belli değildir [Cairns, Hew-Butler, 2015; 25: 347], ancak bu saha araştırmaları, rekabetçi uzun mesafe egzersizi sırasında nonozmotik ADH uyarınlarının potansiyelinin daha önce iyi kontrol edilen laboratuvar ortamlarında belirtilenden daha yüksek olduğunu göstermektedir [Dağ, Laird, Latzka, 1997; 29:661, McConell, Burge, Skinner, 1997; 160:149]. Genel olarak, hiponatremi, özellikle de şiddetli hiponatremi, etkinlik sırasında kilo veren sporcularda nadirdir [Noakes, 2005; 102:18550].

4.3. Değişken Sodyum Depolarının Rolü

Yukarıda bahsedilen 2135 dayanıklılık sporcusu üzerinde yapılan incelemede, kilo alan sporcuların yüzde 70'i normal serum sodyum konsantrasyonlarını korumuştur [Noakes, 2005; 102:18550]. Bazı durumlarda, alınan sıvı miktarı serum sodyumunu 135 mEq/L'nin altına düşürmek için çok azdı. Serum sodyumu yarışın sonunda ölçüldüğünde, alınan suyun bir kısmının henüz gastrointestinal sistemden emilmemiş olması ve serum sodyum konsantrasyonunu düşürmeden kilo alımına katkıda bulunması da mümkündür.

Kilo artışına rağmen normonatreminin sürdürülmesi için üçüncü bir olası mekanizma, iç depolardan sodyum salınmasıdır [Noakes, 2005; 102:18550]. Vücut sodyumunun yüzde 25 kadarı kemiğe bağlıdır ve ozmotik olarak aktif olmasa da potansiyel olarak ozmotik olarak aktif bir forma dönüştürülebilir [Edelman, James, Brooks, 1954; 3:530, Edelman, James, Baden, 1954; 33:122]. Teorik olarak, bu havuz aşırı hidrasyonun neden olduğu serum sodyumundaki düşüşü en aza indirebilir.

Ozmotik olarak aktif sodyumun ozmotik olarak aktif olmayan dahili kaynaklardan alınması konusu, EAH'ye bağlı ensefalopati nedeniyle hastaneye yatırılan 18 sporcunun incelendiği bir derlemede ele alınmıştır [Noakes, 2005; 102:18550]. Sodyum ve su dengesi hastaneye kabul sırasında tahmin edilmiş ve hastanede iyileşme sırasında ölçülmüştür. Kabul sırasında, elektrolit ve su dengesi tahminlerine dayanan tahmini serum sodyumu 14 sporcuda gerçek ölçülen konsantrasyondan daha yüksekti, bu da sodyumun ozmotik olarak aktif durumdan inaktif duruma geçtiğini ve hiponatremiden korunmak yerine kötüleştiğini düşündürüyordu. İyileşme sırasında, sporcuların sekizi sodyumun ozmotik aktivasyonuna dair kanıt gösterirken (yani, serum sodyumundaki artış ölçülen sodyum ve su dengesi değerleriyle açıklanabilecek olandan daha fazlayken), 10'u sodyumun ozmotik inaktivasyonuna dair kanıt göstermiştir (yani, serum sodyumundaki artış ölçülen sodyum ve su dengesi değerleriyle açıklanabilecek olandan daha azdır).

These disparate findings are difficult to explain physiologically, and the following factors could contribute to the observed findings without invoking osmotic activation or inactivation of internally exchangeable sodium:

S

- Yutulan suyun hala gastrointestinal sistemde emilmesi, ağırlıkta bir değişiklik olmadan serum sodyumunu düşürecek ve yanlılıkla ozmotik inaktivasyonu düşündürecektir. Egzersiz sırasında gastrik boşalmanın geciktiğine dair bazı kanıtlar vardır [van Nieuwenhoven, 2000; 83:578].
- Egzersiz sırasında glikojenin daha küçük, ozmotik olarak daha aktif moleküllere (laktat gibi) parçalanması hücre ozmolalitesini artırabilir, böylece suyun hücrelere ozmotik hareketine neden olur ve serum sodyumunu yükseltir [Lindinger, Heigenhauser, McKelvie, 1992; 262:126]. Bu etki, eforun kesilmesinden sonraki beş dakika içinde tersine döner [Halperin, 205; 353:427].
- Ölçülmeyen potasyum dengesindeki değişiklikler, vücut ağırlığını etkilemeden serum sodyum konsantrasyonunu etkilemiş olabilir.

4.4. Ter ile Sodyum Kaybı

Terlemeden kaynaklanan sodyum kaybı değişken bir derecededir. Terdeki sodyum konsantrasyonu 17 ila 92 mEq/L arasında değişebilir [Ranchordas, Tiller, Ramchandran, 2017; 14:40]. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, fit sporcular genellikle daha düşük ter sodyum konsantrasyonuna [Buono, Ball, Kolkhorst, 2007; 103:990, Shibasaki, Wilson, Crandall, 2006; 100:1692], fitness derecesiyle orantılı olarak daha yüksek ter üretim hızına [Buono, Sjöholm, 1988; 65:811, Yamazaki, Fujii, Sone, 1994; 69:228] ve daha erken terleme başlangıcına sahiptir [Nadel, Pandolf, Roberts, 1974; 37:515]. Egzersiz sırasındaki ter oranı öncelikle metabolik hızdaki artışla belirlenir; bu nedenle, aynı vücut ağırlığına sahip sporcular için, daha hızlı koşanlarda ter oranı daha yüksek olacaktır. Buna karşılık, EAH riski en yüksek olan fit olmayan sporcular daha ağır olma eğilimindedir ve daha zayıf fit sporculardan daha yavaş koşmalarına rağmen benzer bir ter kaybı oranına sahip olabilirler.

Hipotonik ter kaybının doğrudan etkisi serum sodyumunu yükseltmek olacaktır. Bununla birlikte, ter sodyum kayıpları, sıvı ve ter sodyum kayıplarının derecesi önemli miktarda hacim azalmasına neden olacak kadar yeterliyse, ADH salınımına hipovolemik bir uyarın sağlayarak hiponatremi gelişimine katkıda bulunabilir [Lewis, Darbe, Tye, 2018; 2018], bu da yukarıda açıklandığı gibi alınan suyun atılımını bozabilir.

ADH salınımını artırmaya yetecek ter kaynaklı hipovoleminin katkısı, aşağıdaki gözlemlere dayanarak dayanıklılık sporcularında muhtemelen azdır:

- Yukarıda bahsedilen 2135 dayanıklılık sporcusu üzerinde yapılan incelemede, yarış sırasında 3 kg'dan fazla kaybeden sporcuların sadece yüzde 3,5'inin (bu kısmen terlemeye bağlı olabilir) yarış sonunda serum sodyumu 129 ila 135 mEq/L arasındaydı ve hiçbir sporcunun serum sodyumu 129 mEq/L'nin altında değildi [Noakes, 2005; 102:18550]. Yarış sırasında kilo alan sporcularda bu oranlar çok daha yüksektir (yüzde 19 ve 11). (Bkz. yukarıdaki 'Yüksek sıvı alımı'.)
- EAH'li atletlerde toplam vücut sodyum açığı nispeten azdır [Speedy, Rogers, Noakes, 2000; 10:272, Speedy, Noakes, Rogers, 2000; 10:136]. Hiponatremik ensefalopati nedeniyle hastaneye yatırılan 18 atlet arasında ortalama sodyum açığı 104 mEq olup, bu değer hiponatremi gelişmeyen koşuculardan oluşan bir kontrol grubundakinden (ortalama 187 mEq) önemli ölçüde farklı değildir [Noakes, 2005; 102:18550]. Bu gözlem, yarış sırasında ortalama 4,9 kg kilo kaybına rağmen 181 triatlette plazma hacminin korunduğu bir başka raporla tutarlıdır [Hew-Butler, Collins, Bosch, 2007; 17:116].

Bununla birlikte, özellikle iklimlendirilmemiş bireylerde uzun süreli sıcağa maruz kalma ile birlikte egzersiz, EAH'ye katkıda bulunabilir [Owen, Rogers, Hoffman, 2014; 17:457, Godek, Godek, Bartolozzi, 2005; 33:843].

5. KLİNİK BULGULAR

Egzersizle ilişkili hiponatremiye (EAH) bağlı akut hiponatreminin klinik belirtileri ciddiyete göre değişir ve en azından kısmen hücre dışı sıvıdan beyne ozmotik su hareketinden kaynaklanan serebral ödemle ilgilidir. EAH'nin ciddi belirtileri arasında nöbetler, konfüzyon, koma ve ölüm yer alır [Siegel, 2007; 120:461, Ayus, 2000; 132:711, Rosner, 2007; 2:151]. Serebral ödem genellikle BT taramasında veya postmortem incelemede gösterilebilir. Mekanizması belirsiz olsa da, bu hastalarda kardiyojenik olmayan pulmoner ödem de tanımlanmıştır [Ayus, 2000; 132:711, Young, Sciurba, Rinaldo, 1987; 136:737].

5.1. Serum Sodyumu ile İlişkili

Bununla birlikte, hiponatremik sporcuların çoğu asemptomatik veya hafif

semptomatiktir; halsizlik, baş dönmesi, şişkinlik, baş ağrısı, bulantı ve/veya kusma gibi spesifik olmayan belirtiler gösterirler [Badem, 2005; 352:1550, Noakes, 2005; 102:18550, Siegel, 2007; 120:461, Rosner, 2007; 2:151]. Bu sporcular genellikle 128 ila 134 mEq/L arasında değişen serum sodyum değerlerine sahiptir. Baş ağrısı ve kusma, özellikle uyuşukluk ve/veya kafa karışıklığı ile birlikte olduğunda, uyarı işaretleri olarak kabul edilmelidir [Siegel, 2007; 120:461].

Hiponatremiye atfedilebilecek semptomların olasılığı ve şiddeti daha şiddetli hastalıkla birlikte artsa da, yukarıda bahsedilen 2135 dayanıklılık sporcusunun incelemesinde gösterildiği gibi etki öngörülebilir değildir [Noakes, 2005; 102:18550]. Hiponatremik ensefalopati ile uyumlu merkezi sinir sistemi semptomları olan 24 koşucudan 4'ünün serum sodyumu ≥ 130 mEq/L idi ve en yüksek değer 132 mEq/L idi. Öte yandan, serum sodyumu ≤ 125 mEq/L olan 15 koşucudan 4'ü asemptomatik olarak değerlendirilmiştir.

Bazı hiponatremik sporcular sadece hasta hissettiklerinden şikayet eder, bir köşede sessizce yatar, genellikle cenin pozisyonundadır ve ışıktan ve diğer insanlarla temastan kaçınmak isterler. Akli başında görünürler ancak konsantre olamazlar ve kafaları biraz karışık olabilir. Serum sodyumu azalmıştır ancak genellikle 130 mEq/L'nin üzerindedir. Bu tür hastalar tipik olarak hipertonic saline dramatik bir şekilde yanıt verir, ancak hiponatreminin rolü tanınmadığı için tedavi gecikebilir [Hew-Butler, Anley, Schwartz, 2007; 17:68].

5.2. Bayılan Atlet

Dayanıklılık atletizm etkinliklerinde görev yapan sağlık personeli için yaygın bir senaryo “kollaps geçiren sporcunun” bakımındır. Bu sporcuların sadece küçük bir kısmında hiponatremi, büyük bir kısmında ise hipernatremi görülür [Hew-Butler, 2007; 17:289, Siegel, 2007; 120:461, Rosner, 2007; 2:151, Siegel, d'Hemecourt, Adner, 2009; 132:336, Krabak, Lipman, Waite, 2017; 28:291]. Rapor edilen en büyük deneyim, 2001 ve 2008 yılları arasında Boston Maratonu'nda 1319 bayılan koşucuyu içermektedir [Siegel, 2009; 132:336]. Yüzde 5'inde hiponatremi ve yüzde 28'inde hipernatremi mevcuttu. Bu nedenle, yere yığılan sporcular tanı doğrulanana kadar hiponatremi için tedavi edilmemelidir.

Sporculara egzersiz sırasında mümkün olduğunca fazla sıvı tüketmeleri tavsiye edildiğinde hiponatremi oranı daha yüksek olacaktır.

5.3. Rabdomiyoliz

EAH ile ilişkili olarak rabdomiyoliz, 153 km'den (96 mil) daha uzun yarışlara katılan ara sıra ultramaraton koşucularında tanımlanmıştır [Ellis, Cuthill, Hew-Butler, 2009; 37:126, Bruso, Hoffman, Rogers, 2010; 21:303]. Bu raporlarda hiponatreminin kas hücresi hasarına yatkınlığı artırabileceği öne sürülmüştür [Cairns, Hew-Butler, 2016; 116:647].

6. TANI

Hiponatremi ile uyumlu belirti veya semptomlarla başvuran her sporcu, serum veya plazma sodyumunun doğrudan ölçümü ile taranmalıdır. 2019 Wilderness Medical Society Klinik Uygulama Kılavuzları ve 2015 Üçüncü Uluslararası Egzersizle İlişkili Hiponatremi Konsensüs Geliştirme Konferansı, dayanıklılık etkinliklerindeki tıbbi tesislerin bu tür ölçümler için yerinde kapasiteye sahip olmasını tavsiye etmiştir [Bennett, 2020; 31:50, Hew-Butler, 2015; 25:303].

Serum veya plazma sodyumunun ölçülemediği dayanıklılık etkinliklerinde, hiponatremik ensefalopati ile uyumlu ciddi merkezi sinir sistemi belirtileri (örn. nöbetler ve koma) olan ve başka belirgin bir neden bulunmayan sporcularda bazen egzersizle ilişkili hiponatremi (EAH) varsayımsal tanısı konur. Aşağıda belirtildiği gibi, hipertonic salin ile ampirik tedavi acil, hayatı tehdit eden senaryolarda başlatılabilir. Buna kıyasla, kollaps geçiren sporcularda serum veya plazma sodyum ölçümü yapılmadan EAH varlığı varsayılmamalıdır çünkü bu bireylerin sadece küçük bir kısmında hiponatremi mevcuttur [Hew-Butler, 2007; 17:289, Siegel, 2007; 120:461,70].

7. TEDAVİ

İdeal olarak, dayanıklılık etkinliklerindeki tıbbi tesisler, egzersizle ilişkili hiponatremi (EAH) ile uyumlu semptomlar gösteren herhangi bir sporcuda, özellikle de hiponatremik ensefalopatiyi düşündüren ciddi semptomları olanlarda serum veya plazma sodyum konsantrasyonunu ölçebilmelidir [Bennett, 2020; 31:50, Hew-Butler, 2015; 25:303].

7.1. Genel Yaklaşım

Hafif hiponatremisi (serum sodyumu 130 ila 135 mEq/L) olan sporcuların çoğu asemptomatiktir ve başka bir nedenle laboratuvar testi yapılmadığı sürece tespit edilemeyecektir. Bu tür bireylerde önerilen yaklaşım, spontan diürez başlayana kadar sıvı alımının kısıtlanması veya küçük konsantre tuzlu su verilmesidir (bkz. aşağıda ‘Hafif ile orta dereceli semptomlar’); ayrıca bu sporculara hiponatremi ile uyumlu belirti veya semptomlar gelişirse acil tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir [Bennett, 2020; 31:50, Hew-Butler, 2015; 25:303]. Hafif ile orta şiddette semptomları olan bazı sporculara ve şiddetli semptomları olan tüm sporculara hipertonic sıvı verilmelidir.

Semptomatik EAH tedavisine yaklaşımımız, 2019 Wilderness Medical Society Klinik Uygulama Kılavuzları ve 2015 Üçüncü Uluslararası Egzersizle İlişkili Hiponatremi Konsensüs Geliştirme Konferansı tarafından yapılan önerilerle tutarlıdır [Bennett, 2020; 31:50, Hew-Butler, 2015; 25:303]. Tüm hiponatremik hastalarda hipotonik veya izotonik sıvıların verilmesinden kaçınılmalıdır çünkü bu rejim hiponatremiyi daha da kötüleştirebilir.

7.2. Hafif ile Orta Şiddetli Semptomlara Yaklaşım

Hafif ile orta şiddette semptomları (örn. baş ağrısı, baş dönmesi ve/veya bulantı ve kusma) olan ve hiponatremisi belgelenen dayanıklılık sporcuları en azından sıvı kısıtlaması ile tedavi edilmeli ve hiponatremiyi düzeltecek ve semptomların düzelmesine yol açacak spontan diürez başlayana kadar gözlemlenmelidir.

Ancak, antidiüretik hormonu (ADH) baskılayamayan (örneğin bulantı veya hipovolemi nedeniyle) hiponatremik sporcularda sıvı kısıtlaması yetersiz kalabilir. Bu tür hastalarda, özellikle semptomlar ilerliyor gibi görünüyorsa, oral veya intravenöz hipertonic salin bolusunun zararı yoktur ve potansiyel faydası vardır. Hafif ile orta derecede yaygın semptomları olan bireylerde plazma veya serum sodyumu ölçülemiyorsa hipertonic salin vermeyiz. Benzer semptomlar hiponatremide de görülebilir [Hew-Butler, 2007; 17:289], bu da hipertonic salinle daha da kötüleşebilir ve yukarıda belirtildiği gibi hiponatremi hiponatremiden daha yaygındır [Noakes, 2005; 102:18550].

EAH şüphesi olan hastalarda intravenöz hipertonic salin mevcut değilse

olası bir alternatif, hipertonic bir broth ile oral tedavidir (120 mL oral bolus yüzde 9 salin) [Owen, 2014; 17:457, Siegel, 2009; 132:336]. Örnek olarak, orta derecede hiponatremisi olan 32 ultramaraton bitiricisi üzerinde yapılan küçük bir randomize çalışmada, 100 mL hipertonic salin dozunun oral ve intravenöz uygulaması serum sodyumunda aynı iyileşmeleri sağlamıştır ve tolere edildiğinde semptomları intravenöz uygulamadan daha hızlı iyileştirebilir [Bridges, Altherwi, Correa, 2018]. Bazı sporcular, özellikle de bulantı ve kusması olanlar, oral hipertonic salini tolere edemeyebilir.

Intravenöz izotonik salin kullanılmamalıdır, çünkü hasta övolemikse ve idrar ozmolalitesi 300 mosmol/kg'ın üzerinde olan yüksek ADH seviyelerine sahipse hiponatremiyi kötüleştirir.

İzotonik salin için birincil endikasyon, hacim tükenmesi belirtileri olan hafif hiponatremili nadir sporculardır [Hew-Butler, 2015; 25:303]. Yukarıda belirtildiği gibi, egzersiz sırasında kilo kaybeden hastalarda hiponatremi daha az görülür [Noakes, 2005; 102:18550] ve EAH'li sporcularda toplam vücut sodyum açığı genellikle nispeten küçüktür.

7.3. Şiddetli Semptomlara Yaklaşım

Hiponatremisi ve ciddi semptomları (örn. nöbetler, konfüzyon, koma) olan sporcular hipertonic (genellikle yüzde 3) salin ile tedavi edilmelidir [Bennett, 2020; 31:50, Hew-Butler, 2015; 25:303, Siegel, 2007; 120:461, Ayus, 2000; 132:711, Rosner, 2007; 2:151, Ayus, Arieff, Moritz, 2005; 353:427]. En geniş seride, ensefalopati yalnızca serum sodyumu ≤ 132 mEq/L olduğunda görülmüştür [Siegel, 2007; 120:461]. Bununla birlikte, ensefalopatili EAH nadiren biraz daha yüksek serum sodyum konsantrasyonlarında (örneğin, bir Ironman triatle-tinde 134 mEq/L) tanımlanmıştır [Hew-Butler, 2007; 17:68].

Bu tür hastalarda tedavinin gecikmesinin önemli bir risk oluşturduğu göz önünde bulundurulduğunda, tedavinin sahada deneyimli sağlık personeli tarafından yapılması ve derhal hastaneye nakledilmesi önerilir. Serum veya plazma sodyumu yerinde ölçülemiyorsa, şiddetli nörolojik belirtilerin başka belirgin bir nedeni yoksa ampirik olarak hipertonic salin (bir sonraki bölümde açıklandığı gibi) başlatmak mantıklıdır [Pomeranz, Irwin, Lipman, 2019; 18:163]. Serum sodyumundaki küçük bir artış bile önemli semptomatik iyileşmeye yol açabilir [Siegel, 2007; 120:461, Hew-Butler, 2007; 17:68, Adroque, Madias, 2000;

342:1581]. Ayrıca, tedavinin geciktirilmesi hiponatreminin kötüleşmesine ve gastrointestinal sistemden devam eden su emilimi nedeniyle olası klinik kötüleşmeye yol açabilir.

7.4. Hipertonik Salin Kullanımı

Hipertonik salinin şiddetli semptomatik EAH'deki potansiyel etkinliği, bir maratonda yarıştıktan sonra bayılan ve bulantı, kusma, obtundasyon, serebral ödem (genellikle bilgisayarlı tomografide tespit edilir), kardiyojenik olmayan pulmoner ödem ve ortalama 121 mEq/L (aralık 117 ila 127 mEq/L) serum sodyumu olan daha önce sağlıklı olan yedi maraton koşucusundan oluşan bir seride gösterilmiştir [Ayus, 2000; 132:711]. Altı hasta hipertonik (yüzde 3) salin ile tedavi edilmiştir; hepsi iyileşmiş ve 3 ila 24 aylık takiplerde iyidiler. Bir hasta ölmüştür; bu hastada hiponatremi olduğundan şüphelenilmemiş ve bu nedenle hipertonik salin ile tedavi edilmemiştir. Bu rapordaki önemli bir gözlem, non-kardiyojenik pulmoner ödemin hiponatremik ensefalopatili hastalarda hipertonik salin uygulaması için bir kontrendikasyon olmadığıdır.

2019 Wilderness Medical Society Klinik Uygulama Kılavuzları ve 2015 Üçüncü Uluslararası Egzersizle İlişkili Hiponatremi Konsensüs Geliştirme Konferansı, hiponatremik ensefalopatisi (örn. nöbetler, konfüzyon, koma) olan sporcuların ve uyumlu semptomları olan sporcuların (plazma veya serum sodyumu ölçülemiyorsa) derhal intravenöz 100 mL bolus yüzde 3 salin ile tedavi edilmesini önermektedir [Bennett, 2020; 31:50, Hew-Butler, 2015; 25:303, Ayus, 2005; 353:427, Sterns, Nigwekar, Hix, 2009; 29:282]. Bu rejim serum sodyum konsantrasyonunu akut olarak 2 ila 3 mEq/L yükseltmeli ve böylece serebral ödemin derecesini azaltmalıdır [Hew-Butler, 2007; 17:68]. Sodyum yükü sadece 51 mEq olduğundan, bu yaklaşımın kanıtlanmış bir zararı olmaksızın potansiyel bir faydası olduğu açıktır.

Nörolojik semptomlar hastaneye varmadan gelişirse veya kötüleşirse, Konsensüs Geliştirme Konferansı, hiponatreminin varlığını doğrulamak için plazma veya serum sodyumu ölçülmüşse, on dakika aralıklarla bir veya iki kez daha 100 mL yüzde 3 salin bolusu verilmesini önermektedir [Bennett, 2020; 31:50, Hew-Butler, 2015; 25:303].

Bu tür tüm hastalar, serum sodyumu ve nörolojik durumun yakından izle-

nebileceği bir tıp merkezine nakledilmeli; tanısal görüntüleme testlerinin sonuçları beklenirken hiponatreminin tedavisinde gecikmelerden kaçınmaya özen gösterilmelidir [Hew-Butler, 2015; 25:303].

Hipertonik salin nörolojik semptomlar düzelir düzelmez kesilmelidir, bu da tipik olarak serum sodyumu başlangıç değerinin 3 ila 7 mEq/L üzerine çıktığında gerçekleşir [Siegel, 2007; 120:461, Adroque, Madias, 2000; 342:1581]. Kalan hiponatreminin düzeltilmesi, ADH salgısı azaldığında su diüreziyle kendiliğinden gerçekleşecektir [Rosner, 2007; 2:151].

Nöbet geçiren hastalarda potansiyel bir tanısal sorun, kalıcı nörolojik semptomların kalıcı hiponatremik ensefalopatiden ziyade postiktal bir durumu yansıtabilmesidir. Spesifik veriler sınırlıdır, ancak iki nokta vurgulanmayı hak etmektedir: serum sodyumu başlangıç değerinden 7 mEq/L veya daha fazla yükselmişse, devam eden semptomların nedeni olarak hiponatremi muhtemelen olası değildir [Siegel, 2007; 120:461, Adroque, 2000; 342:1581]; ve postiktal bir durum muhtemelen sağlıklı bireylerde tek bir nöbetten sonra 30 ila 60 dakikadan fazla süren semptomları açıklamaz.

7.5. Sodyum Düzeltme Hızı

Son bir terapötik konu da, eğer varsa, EAH'nin düzeltilme hızının klinik önemidir. Kronik hiponatremili hastalar arasında aşırı hızlı düzeltme (ilk 24 saat içinde serum sodyumunda 10 mEq/L veya daha fazla artış) ozmotik demiyelinizasyon nedeniyle ciddi ve geri dönüşü olmayan nörolojik komplikasyonlara yol açabilir.

Kronik hiponatremide aşırı hızlı düzeltme riskini açıklayan serebral adaptasyonları oluşturmayan çok akut bir olay olan EAH'de düzeltme hızı çok daha az önemlidir.

EAH'de ozmotik demiyelinizasyon vakası bildirilmemiştir [Bennett, 2020; 31:50, Hew-Butler, 2015; 25:303, Siegel, 2007; 120:461, Rosner, 2007; 2:151] ve hiponatreminin hızlı bir şekilde düzeltildiği anekdotlar iyi tolere edilmiştir. Hipertonik salin ile tedavi edilen hiponatremik ensefalopatili altı hastadan oluşan bir seride, serum sodyumu 12 saatten kısa bir sürede 10 mEq/L artmıştır; bu, kronik hiponatremi için önerilenden daha yüksek bir düzeltme oranıdır [Ayus, 2000; 132:711]. Ensefalopatili bir başka EAH vakasında, hipertonik salin tedavisi ozmotik demiyelinizasyon gelişmeden 8,5 saat içinde serum sodyumunda

13 mEq/L'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir [Siegel, 2007; 120:461]. Bu sporcuların hepsinde, EAH'den kaynaklanan merkezi sinir sistemi semptomları düzelmiş ve 3 ila 24 aylık takiplerde herhangi bir kalıntı görülmemiştir.

7.6. Hipernatremi

Aşırı su yüklenmesine bağlı hiponatreminin aksine, dayanıklılık ve takım sporu sporcuları yarış veya atletik etkinlik sırasında yeterli miktarda su içmezlerse hipernatremik hale gelebilirler. Bildirilen hipernatremi (serum sodyumu >145 mEq/L) insidansı 2135 dayanıklılık atletini kapsayan bir incelemede yüzde 13 [Noakes, 2005; 102:18550], 1319 daralan maraton koşucusunu kapsayan bir seride yüzde 28 [Siegel, 2009; 132:336] ve çok aşamalı bir yarışta yarışan ultramaraton koşucularında yüzde 54'tür [Krabak, 2017; 28:291].

Tedavi, serum sodyumunu düşürmek için hipotonik sıvı verilmesinden oluşur. Hipernatremi susuzluğu uyardığından, bu tür sporcular su açığını içerek giderebilirler. Ağızdan sıvı alamayan sporcularda intravenöz tedavi gereklidir [Hew-Butler, 2007; 17:289].

8. ÖNLEME

İdrar ve ter kayıplarını aşan sıvı tüketimi, egzersizle ilişkili hiponatreminin (EAH) birincil mekanizması olduğundan, EAH'nin önlenmesine yönelik çabaların çoğu, aşırı sıvı tüketiminin riskleri hakkında eğitime odaklanmıştır. Ter üretimi ve renal su atım kapasitesinin hem sporcular arasında hem de yarış sırasındaki ortam koşullarına bağlı olarak aynı bireyde büyük farklılıklar gösterdiği göz önüne alındığında, önleme için evrensel kılavuzlar mümkün değildir [Hew-Butler, 2015; 25:303].

Çoğu ortamda, plazma sodyumunun korunmasını çevreleyen düzenleyici sistem o kadar etkilidir ki, sodyum ve su alımındaki geniş değişikliklere rağmen plazma ozmolalitesi yüzde 1 ila 2 aralığında tutulur. Bu, sağlam bir susuzluk mekanizmasına ve antidiüretik hormon (ADH) salınımının uygun şekilde düzenlenmesine bağlıdır.

Geçmişte bazıları sıvı alımının 400 ila 800 mL/saat ile sınırlandırılmasını önermiştir. Ancak, özellikle soğukta egzersiz yapan dayanıklılık sporcularında terleme oranları bu kadar yüksek olmayabilir. Dolayısıyla, EAH riski hala mev-

cut olacaktır.

Dayanıklılık ve takım sporu sporcularının yarış veya atletik etkinlik sırasında susuzluğa göre su içmeleri gerektiği sonucuna varan 2019 Wilderness Medical Society Klinik Uygulama Kılavuzları ve 2015 Üçüncü Uluslararası Egzersizle İlişkili Hiponatremi Konsensüs Geliştirme Konferansı'nın önerileri makuldür [Bennett, 2020; 31:50, Hew-Butler, 2015; 25:303]. Sekiz kadın maraton koşucusunda yapılan prospektif bir çalışmada, bu tür bir yaklaşımın aşırı hidrasyon kanıtı olmaksızın ter kayıplarının çoğunu yerine koyduğu bulunmuştur [Cheuvront, Haymes, 2006; 16:283].

Aşırı su alımını sınırlandırmak amacıyla kullanılan bir yöntem de daha az su istasyonu bulundurmadır. 2002 City of Christchurch maratonunda agresif hidrasyon teşvik edilmemiş ve 2002 Boston Maratonuna kıyasla daha az hidrasyon istasyonu (her 5 km'ye karşılık 1,6 km'de bir) kullanılmıştır [Reid, 2004; 14:344]. Boston Maratonu'ndaki yüzde 13'lük insidansa kıyasla yarışı bitiren 134 koşucu arasında hiponatremi vakası görülmemiştir [Badem, 2005; 352:1550]. Ironman mesafe triatlonları için, sıvı alımına ilişkin eğitime ek olarak koşu sırasında her 2,5 km'de ve bisiklet sürerken her 20 km'de bir hidrasyon istasyonları önerilmiştir [Hew-Butler, 2015; 25:303, Speedy, Rogers, Noakes, 2000; 10:52].

İki ek öneri daha sunulmuştur:

- Serum veya plazma sodyumunun yerinde analizi dayanıklılık etkinliklerindeki tıbbi tesislerde mevcut olmalıdır [Bennett, 2020; 31:50, Hew-Butler, 2015; 25:303].
- Egzersiz sırasında saatlik ter kayıplarını tahmin etmek ve dayanıklılık etkinlikleri sırasında daha yüksek oranlarda sıvı tüketmekten kaçınmak için ABD Atletizm Federasyonu (USATF) kılavuzlarının [usatf.org] veya diğer yöntemlerin kullanılması. Bu, vücut ağırlığının korunması veya hafifçe azaltılması amacıyla çeşitli koşullarda egzersiz sırasında ve sonrasında vücut ağırlığının seri ölçümleri ile kolaylaştırılabilir.

Bununla birlikte, antrenman sırasındaki sonuçlar ADH salgısının baskılanmadığı yarış sırasında tekrarlanmayabilir [Hew-Butler, 2015; 25:303] ve hiponatremi riski daha yüksek olan sıradan sporcular tarafından takip edilme olasılığı daha düşük olabilir (örneğin, dört saatten uzun yarış süresi 2002 Boston Maratonunda önemli bir risk faktörüydü) [Badem, 2005; 352:1550]. Ayrıca,

vücut egzersiz sırasında vücut ağırlığını değil plazma sodyumunu korur ve susuzluğa göre içmenin yeterli koruma sağladığı görülmektedir [Bennett, 2020; 31:50, Hew-Butler, 2015; 25:303, Hew-Butler, Verbalis, Noakes, 2006; 16:283].

Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM), dayanıklılık etkinlikleri sırasında terle kaybedilen sodyumun yerine konması için uygun sodyum alım düzeyi olarak alınan suyun litresi başına 500 ila 700 mg sodyum (22 ila 30 mEq) alımını tavsiye etmiştir [Rosner, 2007; 2:151]. Bununla birlikte, sodyum alımının EAH riskini önlediğine veya azalttığına dair yeterli kanıt yoktur [Noakes, 2004; 38:790, Speedy, Thompson, Rodgers, 2002; 12:279] ve karbonhidrat/elektrolit içeren spor içeceklerinin tüketimi çok fazla koruma sağlamaz, çünkü bu içeceklerin çoğu ACSM tarafından önerilenle kabaca aynı kation konsantrasyonunu (sodyum artı potasyum) içermelerine rağmen plazma için belirgin şekilde hipotoniktir [Badem, 2005; 352:1550, Hew-Butler, 2015; 25:303, Dugas, 2006; 40:372].

KAYNAKÇA

- Adroque HJ, Madias NE. hiponatremi. N İngilizce J Med 2000; 342:1581.
- Ayus JC, Arieff A, Moritz ML. Maraton koşucularında hiponatremi. N İngilizce J Med 2005; 353:427.
- Ayus JC, Varon J, Arieff AI. Maraton koşucularında hiponatremi, serebral ödem ve nonkardiyojenik pulmoner ödem. Anne Intern Med 2000; 132:711.
- Badem CS, Shin AY, Fortescue EB, ve ark. Boston Maratonunda koşucular arasında hiponatremi. N İngilizce J Med 2005; 352:1550.
- Bailowitz Z, Grams R 2nd, Teeple D, Hew-Butler T. Emziren Bir Kadında Egzersizle İlişkili Hiponatremi. Clin J Sport Med 2017; 27:e55.
- Baker J, Cotter JD, Gerrard DF ve diğerleri. Sporcularda indometasin ve selekoksibin böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri. Med Sci Spor Egzersizi 2005; 37:712.
- Baylis PH, Zerbe RL, Robertson GL. İnsanda insülin kaynaklı hipoglisemiye arginin vazopressin yanıtı. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53:935.
- Beardwell CG, Geelen G, Palmer HM ve ark. İnsanda fizyolojik ve patolojik durumlarda plazma vazopressinin radyoimmunoassay. J Endokrinol 1975; 67:189.
- Bennett BL, Hew-Butler T, Rosner MH ve ark. Egzersizle İlişkili Hiponatreminin Yö-

- netimi için Wilderness Tıp Derneği Klinik Uygulama Kılavuzları: 2019 Güncelleme. Wilderness Environ Med 2020; 31:50.
- Bridges E, Altherwi T, Correa JA, Hew-Butler T. Oral Hipertonik Salın, Akut Hafiften Orta Dereceye Semptomatik Egzersizle İlişkili Hiponatremiyi Tersine Çevirmede Etkilidir. Clin J Sport Med 2018.
- Bruso JR, Hoffman MD, Rogers IR, ve ark. Rabdomiyoliz ve hiponatremi: 161 km 2009 Batı Eyaletleri Dayanıklılık Koşusunda beş vakalık bir küme. Wilderness Environ Med 2010; 21:303.
- Buono MJ, Ball KD, Kolkhorst FW. İnsanlarda sodyum iyon konsantrasyonu ile ter oranı ilişkisi. J Appl Physiol (1985) 2007; 103:990.
- Buono MJ, Sjöholm NT. Beden eğitiminin periferik ter üretimine etkisi. J Appl Physiol (1985) 1988; 65:811.
- Cairns RS, Hew-Butler T. Egzersizle İlişkili Hiponatremi İnsidansı ve GNW100s Ultra Dayanıklılık Maratonunda Arginin Vasopressinin Ozmotik Olmayan Uyarılarıyla İlişkisi. Clin J Sport Med 2015; 25:347.
- Cairns RS, Hew-Butler T. Kavram kanıtı: hipovolemik hiponatremi, bir ultramaraton sırasında kreatin kinaz yükselmelerinden önce gelebilir ve bunları artırabilir. Eur J Appl Physiol 2016; 116:647.
- Chevront SN, Haymes EM. Üç ortamda kadın mesafe koşucularının ad libitum sıvı alımları ve termoregülatör tepkileri. J Spor Bilimi 2001; 19:845
- Chiodera P, Coiro V. İnsanda insülin kaynaklı hipoglisemi ile uyarılan arginin vazopressin salınımının somatostatin inhibisyonunun endojen opioid aracılığı. J Neural Transm Gen Sect 1991; 83:121.
- Dağ SJ, Laird JE, Latzka WA, Sawka MN. Sıcakta aldosteron ve vazopressin tepkileri: hidrasyon seviyesi ve egzersiz yoğunluğu etkileri. Med Sci Spor Egzersizi 1997; 29:661.
- Dağ SJ, Sawka MN, Wenger CB. Egzersizle ilişkili hiponatremi: risk faktörleri ve patogenez. Exerc Sport Sci Rev 2001; 29:113.
- Davis DP, Videen JS, Marino A ve ark. Maraton koşucularında egzersizle ilişkili hiponatremi: iki yıllık bir deneyim. J Emerg Med 2001; 21:47.
- Dugas J. Sodyum alımı ve hiponatremi: sporcu içecekleri, egzersiz sırasında serum sodyum konsantrasyonundaki düşüşü engellemez. Br J Sports Med 2006; 40:372.
- EDELMAN IS, JAMES AH, Brooks L, MOORE FD. Vücut sodyum ve potas-

- yum. IV. Normal toplam değıştirilebilir sodyum; onun ölçüsü ve büyüklüğü. *Metabolizma* 1954; 3:530.
- EDELMAN IS, JAMES AH, BADEN H, MOORE FD. Kemiğin elektrolit bileşimi ve radyosodyum ve döteryum oksidin köpek ve insan kemiğine nüfuz etmesi. *J Clin Invest* 1954; 33:122.
- Eichner acil servis. Egzersizle İlişkili Hiponatremi ve Egzersizin Neden Olduğu Oraklaşma. *Curr Sports Med Temsilcisi* 2019; 18:312.
- Ellis C, Cuthill J, Hew-Butler T ve ark. Olgu sunumu: dayanıklılık egzersizi sırasında rabdomyoliz ile egzersizle ilişkili hiponatremi. *Fizik Sporları* 2009; 37:126.
- Freund BJ, Shizuru EM, Hashiro GM, Claybaugh JR. Egzersize verilen hormonal, elektrolit ve renal yanıtlar yoğunluğa bağlıdır. *J App Physiol* (1985) 1991; 70:900.
- Frizzell RT, Lang GH, Lowance DC, Lathan SR. Hiponatremi ve ultramaraton koşusu. *JAMA* 1986; 255:772.
- Galun E, Tur-Kaspa I, Assia E, et al. Egzersizle indüklenen hiponatremi: 24 saatlik bir dayanıklılık yürüyüşü çalışması. *Madenci Elektrolit Metab* 1991; 17:315.
- Godek SF, Godek JJ, Bartolozzi AR. Kolej futbolcularında günde iki kez yapılan sezon öncesi antrenmanların ardışık günleri sırasında hidrasyon durumu. *Am J Sports Med* 2005; 33:843.
- Halperin ML, Kamel KS, Sterns R. Maraton koşucularında hiponatremi. *N İngilizce J Med* 2005; 353:427.
- Hew TD, Chorley JN, Cianca JC, İlahi JG. Maraton koşucularında hiponatreminin insidansı, risk faktörleri ve klinik belirtileri. *Clin J Sport Med* 2003; 13:41.
- Hew-Butler T, Anley C, Schwartz P, Noakes T. Bir Ironman triatletinde semptomatik hiponatreminin hipertonic salinle tedavisi. *Clin J Sport Med* 2007; 17:68.
- Hew-Butler T, Collins M, Bosch A ve diğerleri. Demir adam triatletlerinde vücut ağırlığı kaybına rağmen plazma hacminin ve serum sodyum konsantrasyonunun korunması. *Clin J Sport Med* 2007; 17:116.
- Hew-Butler T, Dugas JP, Noakes TD, Verbalis JG. 109 km'lik bir bisiklet yarışına katılan bisikletçilerde plazma arginin vazopressin konsantrasyonlarındaki değışiklikler. *Br J Sports Med* 2010; 44:594.
- Hew-Butler T, Jordaan E, Stuempfle KJ ve ark. Uzun süreli dayanıklılık egzersizi sırasında arginin vazopressinin ozmotik ve ozmotik olmayan düzenlenmesi. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2072.

- Hew-Butler T, Rosner MH, Fowkes-Godek S, et al. Üçüncü Uluslararası Egzersizle İlişkili Hiponatremi Uzlaşma Geliştirme Konferansı Bildirisi, Carlsbad, California, 2015. *Clin J Sport Med* 2015; 25:303.
- Hew-Butler T, Sharwood K, Boulter J ve diğerleri. Dysnatremia, çökmüş ultramaraton koşucularında gecikmeli bir iyileşme öngörüyor. *Clin J Sport Med* 2007; 17:289.
- Hew-Butler T, Verbalis JG, Noakes TD, Uluslararası Maraton Medikal Direktörleri Derneği. Güncellenmiş sıvı tavsiyesi: Uluslararası Maraton Medikal Direktörleri Derneği'nden (IMMDA) pozisyon bildirimini. *Clin J Sport Med* 2006; 16:283.
- Jones BL, O'Hara JP, Till K, King RF. Profesyonel rugby oyuncularında dehidrasyon ve hiponatremi: serin çevre koşullarında maç, saha ve spor salonu antrenmanı sırasında İngiliz başbakanlığı rugby oyuncularını gözlemleyen bir kohort çalışması. *J Mukavemet Kond Çöz.* 2015; 29:107.
- Krabak BJ, Lipman GS, Waite BL, Rundell SD. Çok Aşamalı Ultramaratonlarda Egzersizle İlişkili Hiponatremi, Hipernatremi ve Hidrasyon Durumu. *Wilderness Environ Med* 2017; 28:291.
- Lebus DK, Casazza GA, Hoffman MD, Van Loan MD. 161 km'lik bir koşu yarışından sonra vücut kütledeki ve toplam vücut suyundaki değişiklikler hiponatremiyi doğru bir şekilde tahmin edebilir mi? *Clin J Sport Med* 2010; 20:193.
- Lewis D, Darbe A, Tye J, Hew-Butler T. Egzersizle ilişkili hiponatreminin bir süreklilik olarak ele alınması. *BMJ Vaka Temsilcisi* 2018; 2018.
- Lindinger MI, Heigenhauser GJ, McKelvie RS, Jones NL. İnsanlarda tekrarlanan maksimal egzersiz ve iyileşme sırasında kan iyonu regülasyonu. *Am J Physiol* 1992; 262:R126.
- Mayer CU, Treff G, Fenske WK ve ark. Dört haftalık bir eğitim kampı sırasında kürekçilerde yüksek oranda hiponatremi. *Am J Med* 2015; 128:1144.
- McConnell GK, Burge CM, Skinner SL, Hargreaves M. Uzun süreli egzersiz sırasında alınan sıvı hacminin fizyolojik tepkiler üzerindeki etkisi. *Acta Physiol Scand* 1997; 160:149.
- Merry TL, Ainslie PN, Walker R, Cotter JD. Fitness, sıvı düzenleyiciyi değiştirir, ancak hipohidrate egzersize davranışsal tepkileri değiştirmez. *Fizyolojik Davranış* 2008; 95:348.
- Nadel ER, Pandolf KB, Roberts MF, Stolwijk JA. Egzersiz ve ısıya termal uyum mekanizmaları. *J App Physiol* 1974; 37:515.

- Noakes TD, Goodwin N, Rayner BL ve diğerleri. Su zehirlenmesi: dayanıklılık egzersizi sırasında olası bir komplikasyon. *Med Sci Spor Egzersizi* 1985; 17:370.
- Noakes TD, Norman RJ, Buck RH ve ark. Uzun süreli ultra dayanıklılık egzersizi sırasında hiponatremi insidansı. *Med Sci Spor Egzersizi* 1990; 22:165.
- Noakes TD, Sharwood K, Speedy D ve ark. Üç bağımsız biyolojik mekanizma, egzersizle ilişkili hiponatremiye neden olur: 2.135 ağırlıklı rekabetçi atletik performans-tan elde edilen kanıtlar. *Proc Natl Acad Sci ABD* 2005; 102:18550.
- Noakes T. Sodyum alımı ve egzersiz sırasında hiponatreminin önlenmesi. *Br J Sports Med* 2004; 38:790.
- Noakes TD. Sporcular tarafından aşırı sıvı tüketimi. *BMJ* 2003; 327:113.
- Olsson KE, Saltin B. İnsanda kas glikojen değişiklikleri ile toplam vücut suyundaki değişim. *Acta Physiol Scand* 1970; 80:11.
- Owen BE, Rogers IR, Hoffman MD ve diğerleri. Hiponatremili koşucularda oral ve intravenöz hipertonic salinin etkinliği. *J Bilim Med Spor* 2014; 17:457.
- Pomeranz D, Irwin C, Lipman GS. Bir Ultramaraton Koşucusunda Şiddetli Egzersizle İlişkili Hiponatreminin Ampirik Tedavisi için Büyük Hacimli Hipertonik Salın. *Curr Sports Med Temsilcisi* 2019; 18:163.
- Ranchordas MK, Tiller NB, Ramchandani G, et al. Profesyonel erkek takım sporu sporcularının bölgesel ter-sodyum konsantrasyonlarına ilişkin normatif veriler. *J Int Soc Sports Nutr* 2017; 14:40.
- Reid SA, Speedy DB, Thompson JM ve ark. Standart bir maratonu tamamlayan koşucularda hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin incelenmesi. *Clin J Sport Med* 2004; 14:344.
- Reynolds CJ, Cleaver BJ, Finlay SE. Tonik-klonik nöbete yol açan egzersizle ilişkili hiponatremi. *BMJ Vaka Temsilcisi* 2012; 2012.
- Rose BD, Post TW. *Asit-Baz ve Elektrolit Bozukluklarının Klinik Fizyolojisi*, 5. baskı, McGraw-Hill, New York 2001. s.285.
- Rosner MH, Kirven J. Egzersizle ilişkili hiponatremi. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:151.
- Rowe JW, Shelton RL, Helderman JH ve ark. İnsanda vazopressin salınımına emetik refleksin etkisi. *Böbrek Uluslararası* 1979; 16:729.
- Sallis RE. Sporcularda sıvı dengesi ve disnatremiler. *Curr Sports Med Temsilcisi* 2008; 7:S14.

- Schucany WG. Egzersizle ilişkili hiponatremi. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2007; 20:398.
- Sharwood K, Collins M, Goedecke J ve ark. Güney Afrika Ironman Triatlonunda ağırlık değişiklikleri, sodyum seviyeleri ve performans. Clin J Sport Med 2002; 12:391.
- Shibasaki M, Wilson TE, Crandall CG. Isı stresi ve egzersiz sırasında nöral kontrol ve ektrin terleme mekanizmaları. J Appl Physiol (1985) 2006; 100:1692.
- Siegel AJ, d'Hemecourt P, Adner MM ve ark. Çökmüş maraton koşucularında eforlu disnatremi: uygun tedaviyi yönlendirmek için bakım noktası testi için kritik bir rol. Ben J Clin Pathol 2009; 132:336.
- Siegel AJ, Verbalis JG, Clement S ve ark. Maraton koşucularında uygunsuz arginin vazopressin salgılanmasına bağlı hiponatremi. Am J Med 2007; 120:461.e11.
- Speedy DB, Noakes TD, Kimber NE ve ark. Bir ironman triatlonu sırasında ve sonrasında sıvı dengesi. Clin J Sport Med 2001; 11:44.
- Speedy DB, Noakes TD, Rogers IR, ve ark. İki ultra mesafe triatletinde egzersizle ilişkili hiponatreminin prospektif bir çalışması. Clin J Sport Med 2000; 10:136.
- Speedy DB, Noakes TD, Rogers IR, ve ark. Ultra mesafe triatletlerinde hiponatremi. Med Sci Spor Egzersizi 1999; 31:809
- Speedy DB, Rogers IR, Noakes TD ve ark. Bir ultra mesafe triatlonunda hiponatreminin teşhisi ve önlenmesi. Clin J Sport Med 2000; 10:52.
- Speedy DB, Rogers IR, Noakes TD ve ark. Ultra mesafe triatletlerinde egzersize bağlı hiponatremi, uygunsuz sıvı tutulmasından kaynaklanır. Clin J Sport Med 2000; 10:272.
- Speedy DB, Thompson JM, Rodgers I ve ark. Ultra mesafe egzersizi sırasında oral tuz takviyesi. Clin J Sport Med 2002; 12:279.
- Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. Hiponatreminin tedavisi. Semin Nefrol 2009; 29:282
- Takamata A, Mack GW, Stachenfeld NS, Nadel ER. İnsanlarda ozmotik olarak indüklenen vazopressin salgılanmasının ve susuzluğun vücut sıcaklığı modifikasyonu. Am J Physiol 1995; 269:R874.
- van Nieuwenhoven MA, Vriens BE, Brummer RJ, Brouns F. İnsanlarda dinlenme ve egzersiz sırasında dehidrasyonun gastrointestinal fonksiyon üzerindeki etkisi. Eur J Appl Physiol 2000; 83:578.

- Verbal JG. Maraton koşusu sırasında böbrek fonksiyonu ve vazopressin. *Spor Med* 2007; 37:455.
- Wharam PC, Speedy DB, Noakes TD ve diğerleri. NSAID kullanımı, bir Ironman triatlonu sırasında hiponatremi gelişme riskini artırır. *Med Sci Spor Egzersizi* 2006; 38:618.
- Wyndham CH, Strydom NB. Maraton koşusu sırasında yetersiz su alımı tehlikesi. *S Afr Med J* 1969; 43:893.
- Yamazaki F, Fujii N, Sone R, Ikegami H. Uzun süreli fiziksel eğitimin neden olduğu terlemede güçlenme mekanizmaları. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1994; 69:228.
- Young M, Sciurba F, Rinaldo J. Bir maratonu tamamladıktan sonra delirium ve pulmoner ödem. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:737.
- <https://www.usatf.org/groups/Coaches/library/2007/hydration/USATFSelfTestingProgramForOptimalHydration>.

3. BÖLÜM

EVALUATION OF INFORMED CONSENT IN OBSTETRICS AND IVF PATIENTS*

Fatma ALTINTASOGLU HORASAN^a

Gynecology obstetrics and IVF specialist /

Private Gynecology Obstetrics and IVF Clinic Alsancak/İzmir/

drfatmahorasan@hotmail.com.

ORCID ID: 0000-0002-5142-5901

SUMMARY

Obtaining informed consent from patients in obstetrics and in vitro fertilization clinics is a special feature. Patients have a wide variety of concerns about their genitals and reproductive abilities. For this reason, while obtaining consent, some sign it without ever reading it, while others read it in detail and even examine it at home. In fact, it is necessary to read in detail, to explain each sentence clearly, and to understand the details of the patient and their relatives. In the study, we wanted to interpret the evaluations of 143 patients regarding their informed consent. In the study, while obtaining the consent of the patients, an evaluation analysis was carried out regarding how well they understood the consent letter by evaluating it between 1-3 with the evaluation scale. Data were evaluated with Student's t test and correlation analysis. The mean age of the patients was 32.4 ± 6.0 . 101 cases were cesarean section (70.6%), 29 cases were myomectomy (20.3%), 3 cases were ovarian cyst (2.1%), hysterectomy was

* This study was held between 4-6 October 2019 in the VI. Presented at the National Medical Law and Medical Expertise Congress.

10 (6.9%). 93 patients (65%) understood very little from the consent letter; 27 patients (19%) stated that they understood moderately, 23 patients (16%) stated that they understood very well. 108 patients were primary school (75.52%), 18 patients were high school (12.5%), 17 patients were university (11.9%). The average time to review consent forms was 30-60 minutes. In the study, the rate of understanding the consent letters of the patients very well was 16%. This rate is very low in private clinics, although there is no time limit for reading. In hospitals with high patient density, it can be expected that the rate of reading and understanding of consent letters will be much lower. With effective educational programs, patients should be educated before treatment and surgery, and appropriate strategies should be developed.

Keywords: Informed consent, obstetrics and IVF

ABSTRACT

Obtaining informed consent from the patients in obstetrics and gynecology clinics has a special feature. Patients with their genital organs and reproductive abilities have very different concerns. For this reason, while obtaining consent, some sign it without reading, some read it in detail and even examine it at home. In fact, what it should be is detailed reading, explicit explanation of each sentence, and understanding of the patients and their relatives. In the study, we wanted to interpret 143 patients' assessments of informed consent. In the study, while obtaining informed consent of the patients, an evaluation analysis was made on the scale of 1-3 and how much they understood the consent letter. The data were evaluated by student t test and correlation analysis. The mean age of the patients was 32.4 ± 6.0 . 101 cases were cesarean (70.6%), 29 cases were myomectomy (20.3%), 3 cases were ovarian cyst (2.1%), hysterectomy was 10 (6.9%). From the consent letter, 93 patients (65%) understood very little; 27 patients (19%) stated that they understood moderately and 23 patients (16%) understood very well. 108 patients are primary education (75.52%), 18 patients are high school (12.5%), 17 patients are university (11.9%). The mean time to review the consent forms was 30-60 minutes. In the study, the rate of understanding the consent letters of the patients is 16%. This rate is very low in private clinics, although there is no time limit for reading. In hospitals with high patient density, reading comprehension rates can be expected to be much lower.

With effective educational programs, it is necessary to train patients before treatment and surgery, and develop appropriate strategies.

Keywords: Informed consent, obstetrics and IVF.

INTRODUCTION AND PURPOSE

In the medical world, it is based on the principle of autonomy, one of the basic principles of medical ethics, and obtaining informed consent from the patients for every procedure performed during the examination, treatment and follow-up processes. Informed consent is one of the basic patient rights defined in universal medical ethics documents and laws^{1,2}. In the modern medical relationship system, it is the case that health professionals give detailed and understandable information to people who receive medical services/help from them about what kind of medical practices are on the agenda, and the benefits and harms expected from these practices. In order to protect and improve mental and physical health, the information given must be understood by the individual. As known; Information should have two purposes. Disclosure and understanding of knowledge are adopted in the Nurenberg Code, Lisbon-Bali-Santiago and the Declaration of Helsinki ¹⁻⁵.

Within the framework of individual rights, it is obligatory to obtain written consent as well as verbal information about the medical treatment intervention to be made^{1,6-8-12}.

1. MATERIAL-METHOD

In January 2011-December 2019, consent forms were given to the patients we operated in various private hospitals, a few hours before the operation, after the patients were hospitalized. The rating scale was between 1-3. They were asked to read and review by Dr and allied health personnel. The questionnaire form containing the evaluations about consent was filled by the patients. Permission for the study was obtained from the patients. The obtained data were analyzed with the SPSS 21.0 package program. Frequency and percentages are given as descriptive statistics. Chi-square analysis was used to compare the level of understanding of the consent form according to education level. The results obtained were evaluated at 95% ($p < 0.05$) significance level.

2. RESULTS

While 134 (93.7%) of the patients included in the study were between the ages of 31-40, 4.19% were between the ages of 17-30 and 2.97% were between the ages of 41-50. While most of the patients (70.6%) had undergone cesarean section, 20.3% had myomectomy, 6.9% had hysterectomy, and 2.1% had ovarian cyst operation. 75.5% of the patients were primary school graduates (Table 1). Consent of the patients was obtained before the operation.

Table 1: Distribution of patients according to their various characteristics

		n	%
Age	17-30	6	4.19
	31-40	134	93.70
	41-50	3	2.97
Education level	Primary education	108	75.5
	High school	18	12.6
	University	17	11.9
Operation Type	Caesarean section	101	70.6
	myomectomy	29	20.3
	Ovarian Cyst	3	2.1
	hysterectomy	10	6.9

While 65% of the patients included in the study stated that they could understand the consent form very little, 19% stated that they understood it moderately and 16% stated that they understood it very well. When the level of understanding of the consent form is compared according to the education level, 90.74% of the primary school graduates and 11% of the high school graduates stated that they understood the consent form very little, while there was no patient who stated that they understood the consent form very little among the university graduates and 64.7%. He stated that he understood very well (Table 2).

Table 2. Comparison of the patients' understanding of the consent form with their education level

		Primary education		High school		University		p
		n	%	n	%	n	%	
Level of Understanding of Consent Form	Very little	98	90.74	2	11	-	0.0	<0.05
	Middle	6	6.0	9	50	6	35.29	
	Good	4	3.70	7	39	11	64.70	

3. DISCUSSION

In the medical world, it is based on the principle of autonomy, one of the basic principles of medical ethics, and obtaining informed consent from the patients for every procedure performed during the examination, treatment and follow-up processes.

Before all medical interventions, it is the physician's responsibility to provide detailed information to the patient and to obtain their written consent. Despite this, due to time and communication problems, medical interventions are applied to many patients without even informing the assistant health personnel. In fact, the responsibility of the physician to inform and obtain consent cannot be done properly. A printed form is signed by assistant health personnel, sometimes by resident physicians, without reading the patient. In the study, 93 patients (65%) stated that they could understand the text very little, 27 patients (19%) stated that they could understand it moderately, and 23 patients (16%) understood it very well. Primary school graduate patients; 98 (90.74%) wrote that they did not understand the consent form at all, 6 patients (6%) understood it moderately, and 4 patients (3.70%) understood it very well. Two high school graduates (11%) wrote that they understood the consent form very poorly, 9 patients (50%) understood it moderately, and 7 patients (39%) understood it very well. There are no patients who say that they understand the consent form of university graduate patients very poorly. 6 patients (35.29%) who were university graduates stated that they understood moderately, and 11 patients (64.70%) stated that they understood very well.

4. RESULT

This rate is the group of patients whose consent was obtained in private hospitals, without too much time limit and patient density, and for which we applied the questionnaire. In public hospitals, this period is even more limited. In this case, it is normal to have higher rates of the patient group who stated that they did not understand anything from the consent form.

REFERENCES

- Tümer AR, Karacaoğlu E ve Akçan R. Problems and solutions related to informed consent in surgery. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal Cerrahi Dergisi*, 2011;27(4).
- GhulamAT,Kessler M, Backmann LM, Haller U, Kessler TM. Patients' satisfaction with the preoperative informed consent procedure: a multicenter questionnaire survey in Switzerland. *Mayo CLinProc.*, 2006; 81:307-12
- Öztoprak ÜY, Ersoy M, Karahancı ON ve Büken NÖ. Tracing the Declaration of Helsinki in the Context of Bioethics and Biopolitics. *Journal of Clinical & Experimental Investigations/ Journal of Clinical and Experimental Research*, 2016;7(1).
- Çullu, M. Patients' thoughts and wishes before surgery.Hacettepe University, Institute of Health Sciences, Master Thesis, Ankara., 2007
- Erman B. Legality of Medical Interventions in Criminal Law. Ankara: Seçkin Publishing, 2003; 101-103
- Guide to Preparation and Use of Informed Consent. Ç.Ü. Faculty of Medicine Hospital, Adana, 2005
- Civaner M. Terzi C. *Patient's right to self-determination: informed consent.(Patient's right to self-determination: informed consent.) Ulusal Journal of Surgery*, 200117(2), 82-91.
- Moodley K, Pather M, Myer L. Informed consent and participant perceptions of influenza vaccine trials in South Africa. *J.Med. Ethics* 2005 ; 31:727-732
- B.M. Thompson et al.
- Informed consent training improves surgery resident performance in simulated encounters with standardized patients *Am J Surg*(2015)
- Informed Consent Education in Obstetrics and Gynecology: A Survey Study. *Journal of surgical education*.
- Katie Propst MD *, David M. O'Sullivan PhD †, Amanda Ulrich MD ‡, Elena Tunitsky-Bitton MD .Volume 76, Issue 4
Pages 899-1162 (July–August 2019)

11-Measuring Impact of Simulation-Based Informed Consent Training on Surgical

Intern's Long-Term Confidence

2023, Journal of Surgical Education. Gwyneth A. Sullivan MD, MS *, Kelly Harmon *,
Genevieve F. Gill-Wiehl MD, MPH *, Seungjun Kim MD *, Jose M. Velasco MD *,
Edie Y. Chan MD †, Scott W. Schimpke MD ‡

Journal of Surgical Education

Volume 80, Issue 6, June 2023, Pages 884-891

ACOG Committee Opinion no. 439: Informed Consent Obstet Gyneco (2009)

4. BÖLÜM

MEDULLA SPİNALİS (OMURİLİK)

Dr. Hilal Kübra GÜÇLÜ EKİNCİ

Erciyes Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Anatomi ABD, Türkiye

hilalkubraguclu@gmail.com

ORCID : 0000-0001-7849-1768

GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (Systema nervosum centrale) omurilik (medulla spinalis) ve beyin (encephalon)'den oluşur. Bu iki yapı birbiri ile bağlantılıdır. Canalis vertebralis'te medulla spinalis bulunurken, cavum cranii'de beyin yer almaktadır (Hochman, 2007). Systema nervosum centrale'nin beyin ve omurilik bölümlerinde substantia alba ve substantia grisea ismi verilen yapılar bulunur. Fakat omurilikte substantia grisea iç kısımda, substantia alba dış kısımda bulunurken beyinde bu durum tam tersidir (Taner, 1998).

Merkezi sinir sisteminin filogenetik olarak en eski ve nöral tüpte en az değişikliğe uğramış bölümü olan medulla spinalis, canalis vertebralis içinde yer alır (Gövs Gökmen, 2003). Foramen occipitale magnum'dan, (Atlas'ın üst kenarından) başlar ve kaudale doğru uzanarak L1 ve L2 vertebraları arasında yer alan discus intervertebralis seviyesinde sonlanır. Uzunca bir silindir şeklinde olan medulla spinalis yeni doğanlarda L3 seviyesinde sonlanırken, kadınlarda erkeklere göre biraz daha kısadır. Medulla spinalis'in, ortalama olarak uzunluğu 40-45 cm, çapı 1 cm ve ağırlığı yaklaşık olarak 30 gr kadardır (Unur, Ülger &

Ekinci, 2012). Başlangıç seviyesi olan foramen occipitale magnum hizasında yukarı doğru medulla oblongata (Bulbus) olarak devam etmektedir. Alt kısmı ise koni şeklinde olup conus medullaris olarak isimlendirilmektedir (Hochman, 2007). Medulla spinalis embriyolojik dönemin 3. ayına kadar canalis vertebralisin tamamını kaplar. Fakat büyüme ile birlikte kemik dokunun ve sinir sisteminin gelişim farklılığından dolayı medulla spinalis'in alt ucu zamanla yukarı doğru yükselir ve L1-2 seviyelerinde kalır. Bu sebepten dolayı omuriliğin alt kısımlarından açığa çıkan lifler at kuyruğuna benzer ve bu yapılara **cauda equina** denir (Adigun, Reddy & Varacallo, 2019).

Beyni saran zarların devamı medulla spinalis'i de sarmaktadır ve devamı şeklidir. Bunlar dıştan içe doğru;

1. Dura mater spinalis
2. Arachnoidea mater spinalis
3. Pia mater spinalis adını almaktadır (Bican, Minagar & Pruitti 2013).

En dış tabakada bulunan dura mater spinalis ve arachnoidea mater spinalis vertebralardan S2 seviyelerinde kapanmaktadır. Fakat en iç kısımda bulunan Pia mater spinalis, filum terminale olarak aşağı uzanır ve 1. koksigeal vertebraya yapışıp sonlanır. Aşağı yukarı 20 cm uzunluğundaki bu yapı'nın ilk 15 cm'lik üst kısmı, en dış zar olan dura mater spinalis'in meydana getirdiği boşluk yapının içerisinde yer alır. Buraya pars pialis (filum terminale internum) denir (Taner, 1998). Dura mater spinalis'in yaptığı boşluğun dışında kalan 5 cm'lik bölümüne ise pars duralis (filum terminale externum) denir. Medulla spinalis kesitlerinde yer alan ve ortasında görülen yapıya canalis centralis denir. Bu yapı filum terminale içerisinde de yaklaşık olarak 5-6 mm devam eder ve sonlanır (Arıncı ve Elhan, 2006).

1. MEDULLA SPİNALİS'İN DIŞ GÖRÜNÜŞÜ

Medulla spinalis şekil itibari ile önden arkaya doğru basık olup, tam bir silindirik şeklinde değildir. Alt ve üst ekstremitenin afferent ve efferent sinir hücrelerinin varlığı sebebiyle genişlemeler göstermektedir (Gövs Gökmen, 2003).

Medulla spinalis kanal boyunca iki bölgede genişleme gösterir. Bunlardan biri servikal bölgede, diğeri ise lumbal bölgededir. Servikal bölgedeki genişlemeye

intumescentia cervicalis adı verilir ve plexus brachialis'in yapısına katılan spinal sinirlerin çıkış segmenti ile uymaktadır. Bu genişleme yaklaşık olarak 38 mm çapındadır. Lumbal bölgedeki genişleme ise plexus lumbosacralis'in oluşumuna katılan spinal sinirlerin segmentine uyar ve intumescentia lumbosacralis olarak isimlendirilir. Burdaki genişlemenin çapı da 35 mm olarak belirlenmiştir (Ozan, 2014).

Medulla spinalis'in ön ve arka kısmında uzunlamasına seyreden oluklar bulunmaktadır. Önünde ve orta hatta yer alan yarığa fissura mediana anterior denir. Bu yapı yaklaşık olarak 3 mm'dir fakat aşağı doğru bu yarık derinleşir. Arkada ve orta hatta yer alan oluğa sulcus medianus posterior adı verilmektedir. Bu oluklardan geçecek şekilde sagittal bir kesit alındığında, medulla spinalis sağ ve sol olmak üzere iki eşit parçaya bölünür. Ayrıca bu derin oluklar haricinde daha sığ oluklar da bulunur. Bu yapılardan ön yan tarafta bulunanlar sulcus anterolateralis'lerdir ve buralardan spinal sinirlerin ön kök kısımları çıkmaktadır. Arka yan kısımlarında yer alan oluklardan ise spinal sinirlerin arka kökleri girer ve bu oluklara sulcus posterolateralis adı verilir (Arıncı ve Elhan, 2006).

Transvers bir kesit alındığında fissura mediana anterior'un dip kısmında, her iki beyaz cevheri birbirine bağlayan yere comissura alba anterior adı verilir. Sığ bir oluk şeklinde olan sulcus medianus posterior'un ön kısmından canalis centralis'e sagittal yönde uzanan septum medianum posterius yapısı bulunur. Bu yapı sayesinde funiculus posterior'u oluşturan beyaz cevher sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrılır. Ayrıca bu olukların haricinde, medulla spinalis'in arkasında cervical bölgenin tamamında ve torakal bölgenin üst kısmında sulcus intermedius posterior adı verilen bir oluk daha yer alır. Sulcus medianus posterior ile sulcus posterolateralis arasında bulunur (Arıncı ve Elhan, 2006; Willams, 1995; Gilroy, 2015).

2. MEDULLA SPİNALİS'İN SEGMENTLERİ (SEGMENTA MEDULLAE SPİNALİS)

Medulla spinalis toplam 33 segmentten medyana gelmektedir. Bunların en büyüğü torakal, en küçükleri ise lumbal kısmın alt yarısı ile sacral bölgede yer alır. Bu segmentlerden; boyunda 8 adet (pars cervicale), göğüs bölgesinde 12 adet (pars thoracica), lumbal bölgede 5 adet (pars lumbalis), sacral bölgede

5 adet (pars sacralis) ve koksigeal bölgede 3 adet (pars coccygea) bulunur. Bu bölgelerde bulunan her bir segmentten bir çift olacak şekilde spinal sinir çıkmaktadır. Fakat son iki segment gelişmeyip rudimenter kaldığı için yalnızca 1 çift coccygeal spinal sinir bulunur. Bu sebepten dolayı 33 segmente karşılık 31 çift spinal sinir vardır (Arifoğlu, 2020; Ozan, 2014).

Spinal sinirler iki kökten meydana gelir. Bunlardan ön kökler (radix anterior) motor karakterde iken, arka kökler (radix posterior) duyuşal işlev görmektedir (Unur ve ark., 2009). Ayrıca arka köklerin üzerinde ganglion spinale bulunur. Radix posterior (sensoria) sulcus posterolateralis'ten girerek periferden duyuları getirir ve 6-7 lif demeti şeklindedir (Waschke, Böckers & Paulsen, 2016). Ganglion spinale'nin santral uzantıları halinde bulunan bu sinir lifleri deri, kas, kas kirişii, eklem kapsülü ve organlardan medulla spinalis'e duyu iletimini sağlar. Radix posterior, birinci cervical segmentte ve tüm coccygeal segmentlerde %8 oranında yer almaz. Radix anterior (motoria) ise sulcus anterolateralisten çıkarak medulla spinalis'i terk eden motor liflerden oluşan yapıdır. Düzensiz şekilde 2-3 lif demeti şeklindedir. Bu sinir lifleri medulla spinalis'in columna anterior ve columna lateralis'inde bulunan efferent liflerdir (Arıncı ve Elhan, 2006). Ön kök ve arka kök foramen intervertebrale'de birleşerek spinal bir sinir meydana getirir. Spinal sinirlerin oluştuktan sonra verdikleri ilk dala kadar olan kısma truncus nervi spinalis'tir. Foramen intervertebrale'den çıkan spinal sinirler tekrar iki dala ayrılırlar. Bunlar ramus anterior ve ramus posterior'dur (Arifoğlu, 2020).

Medulla spinalis'ten otuz bir çift spinal çıkar ve her bir spinal sinir içerisinde;

1. Genel somatik efferent (GSE)
2. Genel somatik afferent (GSA)
3. Genel visseral efferent (GVE)
4. Genel visseral afferent (GVA) lifleri bulunmaktadır (Taner, 1998).

3. MEDULLA SPİNALİS'İN İÇ YAPISI

Medulla spinalis'ten transvers bir kesit alındığında hem yapı hem de fonksiyon açısından farklı iki bölümden oluştuğu görülmektedir. Bu yapılardan iç kısımda olan substantia grisea (gri cevher), dış kısımda olan ise substantia alba (beyaz cevher) yer alır. İç kısımda bulunan ve “H” harfi şekline benzeyen gri kısım, nöron gövdeleri ile bunların uzantılarından oluşan bölge substantia grisea'dır. Substantia grisea'nın dışında bulunan beyaz renkte ve çoğunlukla miyelinli aksonların oluşturduğu yapı ise substantia alba'dır (De Leener, Taso, & Cohen-Adad, 2016; Drake, Vogl & Mitchell, 2020; Dere, 1999). Gri cevherin yapısında hücre kümeleri ve sütunlar yer alırken beyaz cevherde yollar ve lif demetleri bulunur. Substantia grisea orta noktasında bulunan ve medulla spinalis boyunca uzanan kanal yapıya canalis centralis adı verilir. Bu hayati öneme sahip olan kanaldan BOS (beyin omurilik sıvısı) geçmektedir (Gilroy, 2015).

3.1 Substantia Grisea

Medulla spinalis'in orta kısmında “H” harfi ya da kelebek şeklinde görülen gri renkte yapıdır. Medulla spinalis boyunca bulunsun da farklı seviyelerde şekli değişiklik göstermektedir. Transvers bir kesit alındığında, gri cevherin ön kısma doğru uzanan yapılarına cornu anterius, arka dış kısma uzanan yapılarına ise cornu posterius denir (Faiz, Blackburn & Moffat, 2017). Ayrıca bu yapıların haricinde, medulla spinalis'in torakal 1 ve lumbal 3-2 segmentleri arasında, substantia grisea'nın sağ ve sol yanlarında cornu laterale olarak isimlendirilen uzantıları yer almaktadır. Her iki yanlarda yer alan gri cevher topluluklarını birbirine bağlayan ve transvers yönde olan bulunan yapıya comissura grisea adı verilmektedir. Bu yapı substantia grisea'nın tam ortasında olmamakla birlikte ön kısma doğru konumlanıp ortasında canalis centralis yer almaktadır. Bu kanal ependim hücreleri ile döşenmiştir (Gövsa Gökmen, 2003). Canalis centralis'in önünde bulunan bölgeye comissura grisea anterior, arkasında kalan bölgeye ise comissura grisea posterior adı verilir. Substantia grisea'da bulunan comissura grisea ve her iki yanında yer alan gri cevher toplulukları tüm medulla spinalis boyunca uzanır. Uzanan bu yapı sütun şeklinde olması sebebiyle columna olarak ifade edilmektedir. Orta yan kısımlara columna lateralis, ön kısma columna anterior ve arka kısmına columna posterior denir (Dauber, 2007; Wascke ve ark., 2015).

Substantia grisea'yı oluşturan yapılar; multipolar sinir hücreleri, bunların dendritleri, neuropiller (sinir lifi ağı) ve kan damarlarıdır (Gövs Gökmen, 2003).

Gri cevherde yer alan hücre grupları;

- **Radiküler hücreler:** Medulla spinalis'in substantia alba ve substantia grisea bölümlerinden geçerek ön kökler vasıtasıyla medulla spinalis'i terk eden, en büyük multipolar hücrelerdir. Bazı sinirleri oluşturarak periferik uzanan efferent yapıdaki liflerdir. Bu hücreler columna anterior ve columna lateralis'te yer almaktadır. Effektör yapıdaki bu hücreler somatomotorlar iskelet kaslarına, visseromotorlar organ düz kaslarını kasar ve bezlere salgı yapar.
- **Funiküler hücreler:** Substantia grisea'nın her segmentinde bulunan bu hücreler yapıca büyük hücrelerdir. Columna posteriorde yer alırlar. Çevreden aldıkları uyarıları medulla spinalis'in farklı bölgelerine ya da beyine götürürler.
- **İç hücreler:** Multipolar yapıda kısa aksonlu sinir hücreleridir. İç hücrelerde bulunan liflerin büyük çoğunluğu substantia alba'ya geçer ve inen-çıkan dallara ayrılır. Fakat bazıları beyaz cevhere geçiş yapmadan aynı ya da farklı segmentler arası iletimi sağlarlar. Yönlerine göre; commissural iç hücreler, assosiasyon iç hücreler ve internunsiyal hücreler olmak üzere üç grupta incelenmektedir (Gövs Gökmen, 2003).

Substantia grisea'nın nöron tipleri Nissl boyaması ile boyanma türlerine göre sınıflandırılmış ve aynı tip nöronların bir arada kümelenildiği dikkat çekmiştir. Bu yapı, büyüklük ve hücresel özellikleri benzerlik gösteren nöron grupları roman rakamları ile ifade edilmiştir. Rexed laminaları olarak adlandırılan bu nöron grupları, on laminaya ayrılmıştır. Bu laminalar arka boynuzun uç kısmından başlayarak ön boynuz doğru numaralandırılmıştır (Arıncı ve Elhan, 2006; Taner, 1998).

3.2 Substantia Alba

Medulla spinalis'te yer alan beyaz cevher;

- Myelinli sinir lifleri
- Myelinsiz sinir lifleri
- Nöroglia (glia) hücreleri

- Kan damarlarınfan meydana getirir (Arifoğlu, 2020).

Yalnızca medulla spinalis'te değil merkezi sinir sistemine ait diğer bölümlerinde de aynı yapılar mevcuttur. Burada genellikle myelinli lifler bulunduğundan beyaz renkte (albus) görünmekte ve adını buradan almaktadır (Gövsa Gökmen, 2003). Substantia grisea'nın dış kısmında bulunan substantia alba'daki liflerin büyük çoğunluğu longitudinal seyreder. Bu liflerin çoğu comissura alba anterior'da orta hattı geçer ve karşı taraftan gelir. Aynı yere doğru giden, aynı işlevi gören veya aynı kökene sahip olan lifler birlikte hareket ederek demetler halindeki traktusları meydana getirirler. Birbirine komşu halde bulunan traktusların bazıları, birbirinden tamamen ayrılmış şekilde olmayıp karışık halde bulunmaktadır. Bu karışık yapıya rağmen bazı özel yöntemlerle birbirinden ayırmak mümkün olabilmektedir (Taner, 1998).

Substantia alba üç gruba ayrılır. Bunlar;

- **Funiculus anterior:** Medulla spinalis'ten yatay bi kesit alındığında her iki tarafın cornu anteriorus'ları arasında kalan beyaz bölgedir.
- **Funiculus lateralis:** Medulla spinalis'in yatay kesitinde cornu anterius ile cornu posterius arasındaki bölümdür. Funiculus anterior ve funiculus lateralis bölümlerinin benzer görevlere sahip olmasından dolayı funiculus anterolatetalis adı da verilmektedir.
- **Funiculus posterior:** Medulla spinalis kesitlerinde cornu posterius'lar arasında kalan beyaz cevher bölümleridir. Bu bölümün iç kısmında kalan lif demetlerine fasciculus gracilis (Goll demeti), dış kısmında kalan lif demetlerine ise fasciculus cuneatus (Burdach demeti) adı verilir. Bu yapıların ayrımı, sulcus intermedius posterior ve septum intermedium sayesinde olur. Sulcus intermedius posterior, torakal segmentlerde kaybolur. Ayrıca fasciculus gracilis aşağı kadar devam ederken, fasciculus cuneatus alt kısımlara kadar devam etmez (Arıncı ve Elhan, 2006; Taner, 1998).

4. MEDULLA SPİNALİS REFLEKSLERİ

Merkezi sinir sisteminin görevlerinden büyük çoğunluğu, beyinin işlevi olmaksızın bölgesel olarak medulla spinalis'te yapılmaktadır. Özellikle kas hareketlerinin kendine has reflekslerini kontrol etmektedir. Refleks, dışarıdan gelen herhangi bir uyarıya istem dışı yanıt vermedir. En basit şekilde refleks

oluşumunda dört unsur bulunmaktadır. Bunlar;

- Reseptör organ
- Afferent nöron
- Efferent nöron
- Effektör organ'dır.

Sadece iki nöron ve aksonları sayesinde oluşan reflekse basit refleks (monosaptik) denir. Nöron sayısı artarsa bileşik refleks (polisaptik) denmektedir. Eğer basit reflekste herhangi bir noktadan ileti kesintiye maruz kalırsa yanıt oluşmaz. Fakat bileşik reflekste, ara bağlantıyı oluşturan hücrelerin sayısı fazla olduğu için değer değişse bile yanıt oluşur (Unur ve ark., 2012; Taner, 1998).

Refleksler sayesinde kas tonusu sağlanır ve vücut postürü korunmaktadır. Vücudumuzda bulunan kas, deri, tendon ya da bağlarda yer alan reseptörler sayesinde alınan uyarılar, ganglion spinale'deki birinci nöronun periferik dalı vasıtasıyla alınıp santral dalı ile doğrudan ya da ara nöronla efektör hücreye getirilir. Effektör hücreler medulla spinalis'te yer alan substantia grisea'nın ön boynuzunda yer alan motor sinir hücreleridir. Refleks kavsinin oluşturan hücre ve uzantılarının sayısı, gerçekleşen yanıtın şiddetini ve hızını etkilemektedir. Tek sinapslı basit refleks olaylarında yanıt oldukça hızlı meydana gelir (Gövsa Gökmen, 2003; Unur ve ark., 2012).

Herhangi bir ekstremitede oluşan refleks yanıtlar, sadece fleksör veya ekstensor kas gruplarında oluşur. Hem ekstensor kas grubunda hem de fleksör kas grubunda refleks yanıt aynı anda şekillenmez ve kasılmaz. Fakat vücudun bir tarafında fleksör kas gruplarının refleksle kasılmasına sebep olan uyarı, diğer ekstremitede ekstensor yanıtı sebep olabilir. Bu olaya çapraz ekstensor refleks adı verilir (Gövsa Gökmen, 2003).

5. MEDULLA SPİNALİS'İN ARTERİYAL VE VENÖZ DOLAŞIMI

Medulla spinalis'in beslenmesini sağlayan ana damarlar,

- A. vertebralisler
- A. subclavia'nın derin boyun dalları

- Aorta thoracica
- Aorta abdominalis
- A. sacralis lateralis'lerdir.

Medulla spinalis'i besleyen venler arterler ile aynı ismi almaktadırlar. Columna vertebralis'in dış kısmında pleksus venosus vertebralis externus, iç kısmında dura mater ile omurlar arasında (spatium epidurale) bulunan plexus venosus vertebralis internus venöz ağları bulunmaktadır (Santilla, Nacarino and Greenberg, 2012; Ozan, 2014).

KAYNAKÇA

- Adigun, O.O., Reddy, V. and Varacallo, M. (2019). Anatomy, back, spinal cord. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Arıncı, K. ve Elhan, A. Anatomi. (2006). Dördüncü Baskı. Güneş Kitapevi, Ankara, Türkiye.
- Arifoğlu, Y. (2020). Her Yönüyle Anatomi. Üçüncü Baskı, İstanbul Tıp Kitapevleri, İstanbul, Türkiye.
- Bican, O., Minagar, A. and Pruitti, A. A. (2013). The Spinal Cord A Review of Functional Neuroanatomy. *Neurol Clin*, 31; 1–18.
- Dauber, W. (2007). Feneis'in Sistematik Resimli Anatomi Sözlüğü. Yıldırım M, Marur T. Çev-ed. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, Türkiye.
- De Leener, B. Taso, M. Cohen-Adad, J. and Callot, V. (2016). Segmentation of the human spinal cord. *Magnetic Resonance Materials in Physics. Biology and Medicine*. 29(2):125- 53.
- Dere, F. (1999). Anatomi. Cilt 1 ve 2. Beşinci Baskı. Nobel Tıp Kitabevi. Adana, Türkiye.
- Drake, R. L. Vogl, A.W. and Mitchell, A.W.M. (2020) Gray's Anatomy For Students, Fourth Edition, Canada
- Faiz, O. Blackburn, S. and Moffat, D. (2017). Bir Bakışta Anatomi. Üçüncü Baskı. Büyükmumcu M. Çev-ed, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, Türkiye
- Gilroy, A.M. (2015). Anatomi Temel Ders Kitabı. Birinci Baskı, Palme Yayıncılık. Ankara, Türkiye.

- Gövsä Gökmen, F. (2003). Sistemik Anatomi. İzmir Güven Kitapevi, İzmir, Türkiye.
- Hochman, S. (2007). Spinal cord. Current Biology, volume 17, issue 22. November 20. doi.org/10.1016/j.cub.2007.10.014
- Ozan, H. (2014). Ozan Anatomi. Klinisyen Tıp Kitabevi, Ankara, Türkiye.
- Santillan, A. Nacarino, V. Greenberg, E. Riina, H.A. Gobin, Y.P. Patsalides, A. (2012). Vascular anatomy of the spinal cord. J Neurointerv Surg. Jan 1;4(1):67-74
- Taner, D. (1998). Fonksiyonel Nöroanatomi. METU Press, Birinci Baskı.
- Unur, E. Ülger, H. and Ekinci, N. (2009). Anatomi. 4. Baskı, Kıvılcım Kitabevi, Kayseri, Türkiye.
- Waschke, J. Böckers, T.M. and Paulsen, F. (2016). Sobotta Anatomi Konu Kitabı. Birinci Baskı, Sargon MF. Çev-ed. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, Türkiye.
- Willams, P. L. (1995). Grays Anatomy, Thirty Eighteen Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh.

Dr. HİLAL KÜBRA GÜÇLÜ EKİNCİ

1987 Ankara doğumluyum. Başkent Üniversitesi Hemşirelik ve Sağlık Hizmetleri Bölümünü Burslu olarak okudum. 2010 yılında mezun olup aynı yıl yeniden sınavlara girerek çocukluk hayalim olan Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandım. 1 yıl boyunca hem veterinerlik okudum hem de organ nakli hemşireliği yaptım. 2015 yılında mezun olup aynı yıl evlendim ve Niğde’de yaşamaya başladım. Orada büyük bir süt çiftliğinde sürü yönetiminden sorumluydum. Akademide devam etmek istediğim için 2018 yılında Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesinde Anatomi ABD’de doktora başladım ve 2022 yılında tamamladım. İki çocuğum var. Şu an Kayseri’de yaşıyorum.

5. BÖLÜM

MİDE ANATOMİSİ (*GASTER, VENTICULUS*)

Dr. Hilal Kübra GÜÇLÜ EKİNCİ

Erciyes Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Anatomi ABD, Türkiye

hilalkubraguclu@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7849-1768

Dr. Öğr. Üyesi Hatice GÜLER

Erciyes Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Anatomi ABD, Türkiye

hsusar@erciyes.edu.tr

ORCID: 0000-0001-9364-5948

GİRİŞ

Doğadaki canlıların yaşamını devam ettirebilmesi için, besinlerle birlikte dışardan ihtiyacı olan enerjiyi alması gerekir. Besinlerin dışarıdan ağız yolu ile vücuda alınmasına alimmentatio (beslenme) adı verilmektedir. Canlı organizmaya alınan besinsel maddeler sindirim sistemi sayesinde mekanik ve kimyasal olarak emilebilecek hale getirilir. Sindirim sisteminin bu işlevine digestio (sindirme) denir. Besin maddeleri sindirime uğrayıp küçük maddelere ayrışırlar. Daha sonrasında bu küçük maddeler barsakta yer alan intestinal hücreler vasıtasıyla kan ve lenf dolaşımına dahil olur (absorptio-resorpto-emilim). Fakat alınan

besinlerin hepsi sindirilemez. Bunların sindirime uğramayan ya da faydalı olmayan kısımları dışarıya atılır (defecatio). Bu işlemlerin hepsi sindirim sisteminde gerçekleşir. Bir kanala benzeyen bu yapıya canalis digestorius (alimenterius) adı verilir (Gövsa Gökmen, 2003; Unur, Ülger ve Ekinci, 2012).

Sindirim kanalı ağızda başlayarak anüste sonlanan yaklaşık olarak 9-11 metre uzunluğundadır. Sindirim sistemi sırasıyla;

- Cavita oris
- Pharynx
- Oesophagus
- Gaster
- Intestinum tenue
- Intestinum crassum'dan oluşur (Gilroy, 2015; Willams, 1995; Acer, 2021).

1. MİDE (GASTER, VENTRİCULUS)

Mide, sindirim kanalının en geniş bölümü olup oesophagus'tan sonra gelip duodenum ile devam eder. Sindirim sisteminin ilk kısmı olan ağızda parçalanmış ve tükürük yardımı ile yumuşatılan besinler, mide salgıları ve kaslarının kontraksiyonları sayesinde kimus şeklini alır. Boşluklu bir yapıya sahip olan mide, gıdaların depolanmasından ve sindirimin başlatılmasından sorumludur (Waschke, Böckers & Paulsen, 2016). Konum olarak abdomenin üst kısmında, diafragma'nın altında ve colon transversum'un üst kısmında yer alır. Bölgesel olarak regio hypocondrica sinistranın hepsini kaplar ve bir kısmı da regio epigastrica'da yer alır. Midenin şekli canlılarda yaş, cinsiyet, boy ve kiloya göre değişiklik göstermektedir. Aynı zamanda içerisindeki besinlerin özelliklerine, komşu organların bolluk oranlarına, kas tabakasına ve mide hareketlerine göre de değişim göstermektedir (Arıncı ve Elhan, 2006). Fakat genel olarak "J" harfine benzetilmektedir. Kadavrada ise durum daha farklıdır. Hem konumu hem de şekli canlılara göre değişiklik göstermektedir (Gövsa Gökmen, 2003). Mide embriyolojik dönemin 4. haftasında ön barsağın katlanmasıyla birlikte taslak şeklinde oluşur (Waschke, Böckers vd, 2016).

Mide hacim olarak yeni doğanda 30 cc iken, ergenlik döneminde 1000 cc,

erişkinlerde 1500 cc olarak belirlenmiştir. 500 cc'lik bir doluluk oranı mideyi normal pozisyonuna sokmak için yeterlidir. 500 cc'den fazla doluluk oranında mide genişler (Arıncı ve Elhan, 2006).

Mide ile oesophagus arasında bulunan deliğe ostium cardiacum, duodenum ile mide arasındaki deliğe ise ostium pyloricum denir. Ostium cardiacum konum itibari ile T10 ya da 7, ostium pyloricum ise L1 seviyesindedir. Ostium cardiacum'un kesici dişlere olan uzaklığı 40 cm'dir. Bu da klinik açıdan oldukça önemlidir. Mide'nin iki duvarı bulunur. Ön duvarına paries anterior, arka duvarına paries posterior denir. Ön duvarı peritoneum ile örtülü olan bu kısmı düzgün yüzeylidir ve doluyken karın ön duvarı ile komşuluk gösterir. Midenin arka duvarı da peritoneum ile örtülüdür ve arkada bulunan organlarla arasında bursa omentalis vardır (Arıncı ve Elhan, 2006; Gövsu Gökmen, 2003; Willams, 1995).

Midenin iki yüzü arasında bulunan kenarlar bükülmüş şekildedir. Sağa taraftaki kenara curvatura gastrica minor, sola taraftaki kenara curvatura major adı verilir. Curvatura minor üzerinde incisura angularis adında çentiğe benzeyen bir yer bulunur. Bu yapı midenin doluluk ya da boşluk oranına göre derinliği değişmektedir. Midenin iç yüzünde, curvatura minor boyunca uzanan ve oblik kasların kasılmasıyla oluşan geçici bir kanal oluşur. Bu kanala canalis gastricus denir. Sıvı besinler bu kanaldan geçerek duodenum'a ulaşır. Curvatura gastrica major ile oesophagus'un sol kenarı arasında oluşan çentiğe incisura cardiaca adı verilir. Bu açığa his açısı ya da özofagogastrik açısı da denir (Ozan, 2014; Drake, Vogl and Mitchell, 2020).

1.1. Midenin Bölümleri

Midenin beş bölümü mevcuttur. Bunlar;

- **Cardia (pars cardiaca):** Midenin ostium cardiacum'dan sonraki 2-3 cm'lik kısmıdır. Yukarısında yer alan ostium cardiacum'la özofagusa açılır. Alt kısmı ise midenin fundus gastricus'udur ve burayla birleşir.
- **Fundus gastricus:** Midenin incisura cardialis'ten yatay bir düzlem çizildiğinde, yukarıda kalan kısmıdır. Kubbe şeklinde olan bu bölümün üst kısmı diaphragma ile komşudur ve daima bir miktar gaz vardır. En üst noktasına fornix gastricus adı verilir (David and Soybel, 2005).

- **Corpus gastricum:** Midede yer alan incisura angularis ile incisura cardiaca'dan yatay düzlemler arasındaki bölümdür. Midenin en büyük ve mideye en çok şeklini veren bölümüdür. Mide boş olduğu zaman duvarları birbirine değer (Unur vd, 2012).
- **Pars pylorica:** Midenin incisura angulari ile pylorus arasında yer alan bölümüdür. Bu bölüm antrum pyloricum ile canalis pyloricus olarak iki kısımda incelenir. Geniş olan kısım antrum pyloricumdur. Dar ve kalın duvarlı yapıya sahip olan kısım ise canalis pyloricustur. Bu kanal 2-3 cm uzunluğundadır. Eğer mide dolu ise midenin en aşağıda olan bölümü antrum pyloricum'dur (Schmacher, 2010).
- **Pylorus:** Mide ile duodenum'un birleşim yeridir. Burada sirkuler kas lifleri kalınlaşarak m. sphincter pyloricus'u meydana getirir. Duodenum ve mideyi birleştiren deliğe ostium pylorium adı verilir. Bu deliğin dış yüzey kısmında v. prepylorica'nın bulunduğu bir oluk bulunur (Faiz, Blackburn and Moffat, 2017; Dauber, 2007; Acer, 2021).

1.2. Midenin Kas Yapısı (tunica muscularis) ve Tunica mucosa

Midenin dört tabakası bulunur.

- **Tunica serosa:** Midenin dış yüzünü örten peritoneum'dur. Midenin her iki yüzünü sarar ve kenarlarında tekrar birleşir. Midenin hem ön hem de arka yüzünü örten peritoneum, curvatura minor'da omentum minus'u oluştururken, curvatura major'de omentum major'u meydana getirir (David and Soybel, 2005).
- **Tela subserosa:** İnce ve gevşek bir bağ dokusu olan tela subserosa, tunica serosa ile tunica muscularis'si birbirine bağlar. Aynı zamanda damarları ve sinirleri de bünyesinde barındırır (Willams, 1995).
- **Tunica muscularis:** Düz kaslardan oluşan ve üç sıra dizilim sergileyen bir kas tabakasıdır. Bu tabakanın en iç kısmındaki kaslar oblik, ortada yer alan kaslar sirküler ve en dıştaki ise longitudinal seyir göstermektedir. Orta tabakadaki sirküler yapıda olan kas lifleri, pylorus'da kalınlaşarak m. sphincter pyloricus'un oluşmasını sağlamaktadır (David and Soybel, 2005).
- **Tunica mucosa:** Mide'nin en iç kısmında yer alan kalın, pembe renkte ve yumuşak dokuda olan mukoza tabakasıdır. Mide içerisinde farklı bölgelerde kalınlıkları değişiklik gösterir. Bu tabaka pars cardiaca ve fundus gastricus'ta

ince halde iken, pars pylorica'da kalınlaştığı görülmektedir. Mukoza üzerinde mide'nin uzun eksenine paralel şekilde bulunan plicae gastricae'lar boş mide de daha belirgin haldedir. Bu plicaların, üç veya dört tanesi curvatura minor'de paralel olarak dizilim gösterir. Waldeyer'in caddesi olarak da bilinen bu yapı, cardia'yı pylorus'a bağlayan en kısa mesafedir. Buradan sıvı gıdalar mideyi terk ederek duodenuma geçiş yapar (Arifoğlu, 2020).

Tunica mucosa yüzeyinde bulunan katlantılar arasında yer alan 2-4 mm büyüklüğünde area gastricae adında kabarık yapılar vardır. Bu yapıların üzerinde foveolae gastricae adında delikler bulunur. Deliklere mide bezleri olan gl. gastrica'lar açılır ve salguları mideye geçer. Foveola gastrica'lar arasında yer alan epitel yapıdaki çıkıntılara plicae villosae adı verilir (Schmacher, 2010).

Mide mukozasında üç tip bez vardır. Bunlar; gl. cardiaca (mukus, HCI ve pepsin), gl. Pylorica (gastrin ve somatostatin) ve gl. gastrica propria (pepsinojen, HCI, endokrin, mukus)'dır (Gövsa Gökmen, 2003; Mahadevan, 2014).

1.3. Midenin Arteriel ve Venöz Dolaşımı

Mide, arteriyel kanlanması oldukça fazla olan bir organdır. Midenin beslenmesi curvatura minor boyunca yerleşim gösteren a. gastrica sinistra (truncus coeliacus dalı) ve a. gastrica dextra (a. hepatica communis bazen de a. hepatica propria'nın dalı), curvatura major boyunca ilerleyen ise a. gastroepiploica dextra (a. gastroduodenalis'in dalı) ve a. gastroepiploica sinistra ve aa. gastrica breves (a. splenica'nın dalı) ile gerçekleşir (Drake vd., 2020).

Mide'nin venleri arterleri takip eder. Aynı isimleri alırlar ve portal dolaşıma dökülürler. Özellikle midenin pars cardica kısmında yer alan venler, özofagusun venleri ile anastomoz oluştururlar. Bu yapıya porto-kav anastomoz adı verilir (Buunen, Rooijens and Smaal, 2008).

1.4. Midenin Lenf Dolaşımı

Midenin lenf dolaşımı, tela submucosa ve tunica serosa altında plexus oluşturur. Bu lenfatik ağlar sayesinde tunica serosa'da toplanan buraya yakın olan olan nodi lymphatici gastromentales ve nodi lymphatici gastrici'ye bağlanır. Bunun yanı sıra mide arterleri ile seyreden lenf damarları nodi lymphatici coeliaci'ye açılır (Mahadevan, 2014).

1.5. Midenin sinirsel innervasyonu

Midenin sinirleri, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik liflerinden meydana gelir.

Midenin parasempatikleri, sağ ve sol n. vagus'tan, sempatik sinir lifleri ise plexus coeliacus'tan gelir. Parasempatik uyarılar midenin gastrik motilitesini ve sekresyonunu artırırken, m. sphincter pyloricus'u baskılar. Bunun sonucunda ostium pyloricum açılır. Sempatik sinirler sayesinde, m. sphincter pyloricus'u uyarılır, ostium pyloricum kapanır ve mide motilitesi inhibe olur (Arifoğlu, 2020).

Başlıca sol n. vagus'tan oluşan truncus vagalis anterior, özefagusun ön kısmından midenin ön kısmına doğru geçer. Curvatura minor'e doğru gelir ve lig. hepatoduodenale içerisine geçer. Daha sonrasında karaciğer ve duodenum'a giden dallar oluşturur. Bu dalına n. curvaturae minoris anterior (Latarget'in ön siniri) denir (Mahadevan, 2014).

Başlıca sağ n. vagus'tan meydana gelen truncus vagalis posterior, yemek borusunun arka kısmından midenin arkasına geçer. Bu bölgede plexus coeliacus'a giden bir dal vererek curvatura minor boyunca seyrederek. Bu dalına n. curvaturae minoris posterior (Latarget'in arka siniri) denir (Ozan, 2014).

Sempatik lifler, midenin ağrı duyusu ileten liflerle beraber hareket eder. Bu nedenle mide ağrısı epigastrium bölgesinde hissedilir (Arıncı ve Elhan, 2006).

KAYNAKÇA

- Acer, N. (2021). Sağlık Bilimleri için Anatomi. *İstanbul Tıp Kitabevleri*, İstanbul, Türkiye.
- Arifoğlu, Y. (2020). Her Yönüyle Anatomi. Üçüncü Baskı, *İstanbul Tıp Kitabevleri*, İstanbul, Türkiye.
- Arıncı, K. ve Elhan, A. Anatomi. (2006). Dördüncü Baskı. *Güneş Kitapevi*, Ankara, Türkiye.
- Buunen, M. Rooijens, P. P. G. M. Smaal, H. J. Kleinrensink, G. J. Van Der Harst, E. Tilanus, H. W. Lange, J. F. (2008). Vascular anatomy of the stomach related to gastric tube construction. *Diseases of the Esophagus*, 21(3);3, 1, 272–274.
- Dauber, W. (2007). Feneis'in Sistemik Resimli Anatomi Sözlüğü. Yıldırım M, Marur

- T. Çev-ed. *Nobel Tıp Kitapevleri*, İstanbul, Türkiye.
- David, I. Soybel, M.D. (2005). Anatomy and physiology of the stomach. *Surg Clin North Am*, Oct;85(5):875-94.
- Drake, R. L. Vogl, A.W. and Mitchell, A.W.M. (2020) *Gray's Anatomy for Students*, Fourth Edition, Canada.
- Faiz, O. Blackburn, S. and Moffat, D. (2017). Bir Bakışta Anatomi. Üçüncü Baskı. Büyükmumcu M. Çev-ed, *İstanbul Medikal Yayıncılık*, İstanbul, Türkiye
- Gilroy, A.M. (2015). Anatomi Temel Ders Kitabı. Birinci Baskı, *Palme Yayıncılık*. Ankara, Türkiye.
- Gövsä Gökmen, F. (2003). Sistemik Anatomi. *İzmir Güven Kitapevi*, İzmir, Türkiye.
- Mahadevan, V. (2014). Anatomy of Stomach. *Surgery (Oxford)*, 32 (11); 571-574.
- Ozan, H. (2014). Ozan Anatomi. *Klinisyen Tıp Kitabevi*, Ankara, Türkiye.
- Schmacher, A. (2010) Klinik Temelli Topografik İnsan Anatomisi. Birinci Baskı. Akkım SM, Marur T. Çev-ed. *Deomed Medikal Yayıncılık*, İstanbul, Türkiye.
- Unur, E. Ülger, H. Ekinci, N. (2009). Anatomi. 4. Baskı, *Kıvılcım Kitabevi*, Kayseri, Türkiye.
- Waschke, J. Böckers, T.M. and Paulsen, F. (2016). Sobotta Anatomi Konu Kitabı. Birinci Baskı, Sargon MF. Çev-ed. *Güneş Tıp Kitapevleri*, Ankara, Türkiye.
- Willams, P. L. (1995). *Grays Anatomy*, Thirty Eighteen Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh.

6. BÖLÜM

UYKU BOZUKLUKLARINA FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Dr. İbrahim GECİLİ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD

i.gecili@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-6771-6669

Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD

hacimuftuoglu@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-9658-3313

GİRİŞ

Uyku karmaşık ve aktif bir süreçtir. Sadece beynimizi değil bütün metabolizmamızı etkileyebilmekte, yaşamımızın yaklaşık üçte birini teşkil etmektedir. Çeşitli nedenlerden dolayı bu süreçte meydana gelen bazı durumlar uyku / uyanıklık dengesinin bozulmasına neden olabilmektedir. Uyku / uyanıklık denge bozuklukları geçici seyir izleyebildiği gibi süreklilik gösterebilmektedir. Süreklilik arz eden uyku bozuklukları bilişsel ve fiziksel işlevlerin yanında, sosyal, psikolojik ve duygusal alanlar üzerinde de olumsuz etkilere sahiptir. Uyku problemi yaşamayan insanlarla karşılaştırıldığında, bu rahatsızlığı gösteren kişiler kazalara daha yatkındır ve daha fazla iş devamsızlığı yapabilmektedir, iş performansında, yaşam kalitesinde azalma ve sağlık kaynaklarının artan

kullanımı ile süreç devam etmektedir. Başarılı tedavi için doğru tanı, uygun davranışsal önlemler ve özellikle güvenli ve etkili ilaçların kullanımı gereklidir (Pinto ve ark., 2014). Günümüzde yoğun araştırmalar yapılmasına rağmen uyku ile ilgili süreçlerin gizemi hala çözülebilmemiş değildir. Uyku mekanizmalarının tam olarak bilinmemesi spesifik ilaç üretimini imkansız hale getirmektedir.

Farmakolojik ajanlar genellikle hastalar tarafından onlara yardımcı olmak için alınır. Örneğin uykuya geçişte, uykuyu devam ettirmekte veya gündüzleri daha uyanık kalmak amacıyla kullanılabilir. Bu tür bileşikler dünya çapında en yaygın kullanılan ilaçlar arasındadır (Mendelson ve Krystal, 2014). Merkezi sinir sistemi üzerinde etkileri olan farmakolojik ajanların uyku / uyanıklık süreçlerini de etkilemesi problemin diğer bir yönünü oluşturmaktadır (Karacan ve Özmen, 1990). İlaçların bilinçsiz şekilde kullanılması sorunların daha da artmasına neden olabilmektedir. Çalışmamızın amacı uyku sorunlarında kullanılan ilaçların doğru kullanımına yönelik bilgi ve davranışların artırılmasıdır.

1. HİPNOTİK İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

Merkezi sinir sisteminin başlıca inhibitör nörotransmitteri γ -Aminobütirik asittir (GABA). GABA_A reseptörlerinin aktivasyonu ile uyku indüklenmektedir. Birçok hipnotik ilaç GABA reseptörlerinin aracılık ettiği nörotransmisyonu artırmaktadır. Bu reseptör, ligand kapılı reseptör ailesinin bir üyesidir ve her biri birden fazla izoformda görünen birkaç alt birimden oluşur (Kilduff ve Mendelson, 2017). Çeşitli alt birimlerin birleşmesinden oluşan pentamerik (veya tetramerik) yapıda iyonotropik bir reseptördür. Santral etkilerini çoğunlukla nöronlarda, klorür kanalları da içeren GABA / benzodiazepin reseptör kompleksini bir şekilde etkileyerek oluşturmaktadırlar (Kayaalp, 2012).

Bu ilaçların üç ana farmakodinamik etkileri vardır. GABA cevabının modülatörü, melatonin reseptör agonisti ve histamin reseptör antagonisti. Tümünün özellikle insomniide kullanım endikasyonu vardır. Bazıları ise spesifik olarak uyku başlangıcında, uykunun devam ettirilmesinde veya uyanıklığı takiben tekrar uykuya dönülmesi için önerilmektedir (Avidan, 2018).

1.1. Atipik Benzodiazepin Reseptör Agonistleri

Zolpidem, zopiklon, eszopiklon ve zaleplon benzodiazepin reseptör kompleksine bağlanarak etki gösterirler; benzodiazepin türevi ilaçlardan farklı bağlanma bölgelerine afinite gösterirler. Bu ilaçların reseptörlere bağlanmasını BZ'lerin aksine GABA, klorür ve barbitüratlar artırmaz. Diğer hipnotiklere göre tolerans gelişmesi ve bağımlılık oluşturma riski daha azdır. Kötü amaçlar için kullanım potansiyeli düşüktür (Kayaalp, 2012). Dünya genelinde en fazla reçete edilen hipnotik ajanlardır. BZ'lere kıyasla daha ideal bir uyku sunması, yarılanma ömrünün kısalığı, artık etkilerinin düşük olması, REM uyku süresini azaltması gibi avantajlara sahiptir (Treves ve ark., 2018).

1.1.1. Zolpidem

Benzodiazepin olmayan gamma aminobütirik asit (GABA) reseptör modülatörüdür, benzodiazepin türevi ilaçlara benzer mekanizma ile etki gösterirler. Zolpidem parsiyel agonist özelliği gösterir; tam agonist benzodiazepin grubunu antagonize eder. Bağımlılık oluşturma seviyesi, belleği bozma ve artık-etkisi benzodiazepin grubuna göre daha zayıftır (Kayaalp, 2012). Uyku döngüsünü (REM ve REM olmayan fazlar da dahil olmak üzere) diğer ilaçlara oranla daha az değiştirir. Uykuya dalmakta zorluk çeken ya da gece boyunca çok sık uyanan hastalar için tercih edilmektedir. Kısa dönem uyku bozuklukları için en sık reçete edilen ilaçlardan biridir. Hipnotik olarak yatmadan hemen önce alınması için önerilen doz 10 mg'dır. 65 yaş üstü kişilerde, karaciğer veya böbrek bozukluğu olan hastalarda doz 5 mg'a indirilir. Kadınlarda başlangıçta daha düşük doz verilmesi tavsiye edilmektedir. Zolpidem, 2013 yılında en yaygın kullanılan reçeteli hipnotik ilaç ve en sık reçete edilen dördüncü psikiyatrik ilaçtır. Merkezi sinir sistemi (CNS) baskılayıcı ilaçlarla birleştirildiğinde risk oluşturmaktadır. Zolpidemin ertesi gün etkilerinin, anormal davranış değişikliklerinin ve bağımlılık risklerinin az oluşu diğer hipnotik ilaçlara göre avantaj sağlamaktadır (Moore ve Mattison, 2018).

İlacın tablet, oral sprey, dilaltı tablet formları bulunmaktadır. Psikiyatrik bozukluklar, sinir sistemi bozuklukları, baş dönmesi, baş ağrısı, halüsinasyonlar gibi istenmeyen etkileri bildirilmiştir (Medicine, 10.04.2020).

1.1.2. Zopiclone

GABA-A reseptörleri üzerinde seçici etki gösteren uyku indükleyici bir ajandır. Bağlanma bölgeleri benzodiazepin türevi ilaçlarından farklıdır. Hızlı emilim sağlanır. Pik plazma konsantrasyonları 0.5 ila 2 saat içinde oluşur. Biyoyararlanım seviyesinin yaklaşık % 80 olması ilk geçiş etkisinin düşük olduğunu gösterir. Lipofiliktir ve merkezi sinir sistemini hızlı geçer. Proteine bağlanma oranı yaklaşık % 45'tir (Kilduff ve Mendelson, 2017). Siklopirolon türevi hipnotik özellikte bir ilaçtır. Benzodiyazepinlerden üstün yönleri arasında artık etkilerinin azlığı, bağımlılık yapma potansiyelinin düşüklüğü sayılabilir (Medicine, 10.04.2020). Toplam REM uykusunu azaltır, uykuyu hızla başlatır ve sürdürür. Uykusuzluğun kısa dönem tedavisinde kullanılabilir. Uykuya geçişte zorluk çekme, erken uyanma ve gece uyanma, kronik uykusuzluk, psikiyatrik rahatsızlıklara bağlı uykusuzluk durumlarında kullanılmaktadır. Zopiclon dozları yaşlılarda 3.75 mg, yetişkinlerde 7.5 mg'dır. 18 yaşından küçük çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır (Güvenli ve etkili doz henüz belirlenmemiştir). İstenmeyen etkileri: Artık etki (uyku hali), ağız kuruluğu, hafif acı veya metalik bir tat oluşumu (Medicine, 10.04.2020).

1.1.3. Eszopiclone

Siklopirolon ailesinin benzodiazepin olmayan bir hipnotik ajanıdır. BZ reseptör agonistidir. Zopiklonun bir stereoizomeridir ve zopiklona benzer şekilde, eszopiclon uykusuzluğun tedavisinde etkili olduğu gösterilen sentetik bir bileşiktir. Siklopirolonların seçiciliği, benzodiazepinlere kıyasla daha büyük faydalar sağlar; anksiyolitik ve / veya kas gevşemesi sağlamadan hipnotik etkiyi sürdürür. Polisomnografi ile değerlendirilen objektif parametrelerin analizi, eszopiclonun toplam uyku süresini ve uyku verimliliğini artırdığını göstermiştir (Pinto ve Bittencourt, 2016). Önerilen başlangıç dozu 1 mg, yatmadan hemen önce, planlanan uyanma zamanından en az 7-8 saat önce alınır. Klinik olarak endike ise dozu maksimum 3 mg'a çıkarılabilir. Geriatrik veya güçsüz hastalarda doz 2 mg'ı geçmemelidir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri alan hastalarda doz 2 mg'ı geçmemelidir. Yemek arasında ya da yemekten hemen önce kullanılmamalıdır (Pinto ve Bittencourt, 2016; Accessdata 20.04.2020).

En yaygın yan etkileri ağızda hoş olmayan tat oluşumu, ağız kuruluğu,

uyuşukluk, baş dönmesi, baş ağrısı, soğuk algınlığı belirtileridir (Accessdata, 20.04.2020).

1.1.4. Zaleplon

Tip I benzodiazepin reseptörüne seçici olarak bağlanan bir pirazolopirimidindir. Oral uygulamadan sonra hızla emilir, pik konsantrasyonlara 1 saatte ulaşır ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir. Proteine bağlanma oranı yaklaşık % 60'tır. İnaktif formlara hızlı metabolize olur (Accessdata, 20.04.2020). Hipnotikler içinde en kısa süreli etki eden ilaçtır; eliminasyon süresi oldukça kısadır (<3 saat) ve ½ saatte etkisi ortaya çıkmaktadır. Gece uykusu sırasında sıklıkla uyanan (Esasen uykuyu devam ettirmekte zorluk çeken) insomni hastalarından ziyade, sadece uykuya dalma güçlüğü çeken hastalarda tercih edilmelidir. Hipnotik etkisi 4 saat sürebilmektedir (Atay, 2019). Yavaş dalga uykusunu artırabilmesine rağmen, uyku mimarisi üzerindeki etkileri çok azdır. Yarılanma ömrü 1 saat, kullanım dozu 5-10 mg'dır. Yan etkileri arasında baş dönmesi, anterograd amnezi, konfüzyon ve halüsinasyonlar bulunur (Owens, 2014).

1.2. Benzodiazepin Reseptör Agonistleri

Benzodiazepinler nöral transmisyonunda inhibitör rol oynayan gabaerjik aktiviteyi artıran ilaçlardır. GABA reseptörlerinin GABA-A ve GABA-B alt tipleri olup GABA-A reseptörleri benzodiazepinler, barbitüratlar ve alkoller için bağlanma bölgeleri içermektedir. Benzodiazepinlerin GABA reseptörleri üzerindeki bağlanma bölgeleri olan benzodiazepin reseptörlerine bağlanması GABA'nın GABA reseptörlerine afinitesini artırır (Haefely, 1989). GABA klor kanallarıyla kenetli olan kendi reseptörüne (GABA reseptörü) bağlanarak Cl kanallarının açılmasına, bu durum da sinir hücresinde hiperpolarizasyona neden olur. Hiperpolarize olmuş sinir hücresinin uyarılabilirliği azalır.

Benzodiazepin reseptörleri başlıca MSS'de serebral korteks, talamus ve hipotalamusta bulunur. Uyarıldığında sedatif hipnotik etki oluşturan BZ-1; antikönvülsan etki oluşturan BZ-2 ve GABA-A Cl kanal kompleksi ile ilgisi olmayıp sedatif etki oluşturmayan BZ-3 olmak üzere üç çeşit benzodiazepin reseptörü tespit edilmiştir. Benzodiazepinler GABA'daki BZ 1 ve BZ 2 reseptörlerine seçicilik gözetmeksizin bağlanırlar. Benzodiazepinler uyku başlangıcının hızlandırılmasında, toplam uyku süresinin uzatılmasında, gece

uyanırların azaltılmasında, derin uykunun sağlanmasında etkili olup, BZ 2 ve BZ 3 reseptörlerine bağlanmasıyla ilgili olduğu düşünölen anksiyolitik, kas gevşetici ve antikonvölsan etkilere de sahiptir (Sigel ve Steinmann, 2012). Barbitüratların normal uykudan daha uzak bir uyku profili oluşturmaları, gün içerisinde akşamdan kalan sedasyon etkilerinin, fiziksel veya psikolojik bağımlılık oluşturma potansiyellerinin ve doz aşımında ölüm riskinin daha fazla olması gibi sebeplerden ötürü insomniada benzodiazepinler barbitüratlara tercih edilmektedir. Fakat benzodiazepinlerin BZ 1 reseptörlerine spesifik bir şekilde bağlanmaması ve uzun süreli kullanımda bilişsel bozulma, motor rahatsızlık, bağımlılık, tolerans gelişimi gibi yan etkileri sebebiyle insomnia tedavisinde Z droğlar benzodiazepinlerden daha çok tercih edilmektedir (Sigel ve Steinmann, 2012). Diğer yandan benzodiazepinlerin uzun süre kullanımı sonucunda istenmeyen etkileri hakkında kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Bu durumdan dolayı BZ'lerin reçete edilebilmeleri belirli koşullarla sınırlandırılmalıdır (Mitler, 2000).

İnsomnia için FDA tarafından onaylanan 5 benzodiazepin bulunmaktadır (Estazolam, flurazepam, quazepam, temazepam ve triazolam) (Neubauer ve ark., 2018).

1.2.1. Estazolam

Benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak gabaerjik aktiviteyi artırır. Gabaerjik aktivite artışına bağlı olarak hipnotik, antikonvölsan ve kas gevşetici etkilere sahiptir. Oral uygulamada yaklaşık iki saat içerisinde plazmada pik konsantrasyona ulaşır. Kullanım dozu 1-2 mg arasında değişmektedir. Dozdan bağımsız olarak % 93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Çoğunlukla karaciğerde metabolizasyona uğrar. Ana metabolit hidroksilasyon ürünü olan 4-hidroksi estazolam olup, bütün metabolitler serbest halde veya konjugatlarına dönüştürölerek idrarla elimine edilir. Estazolamın sadece % 5 i idrarla % 4' ü ise feçesle (Metabolize olmadan) vücuttan atılır. Estazolamın yarılanma ömrü 10-24 saat arasında değişmektedir (Drugbank, 27.04.2020; RxMediaPharma, 2020).

1.2.2. Flurazepam

GABA-A reseptörler üzerindeki allosterik bölgeye bağlanarak gabaerjik aktiviteyi artırır. Flurazepam, hızlı göz hareketleriyle karakterize REM uyku

süresini azaltmayan hipnotik bir ajandır. Ayrıca, toplam uyku süresinin artması için uyku gecikmesini ve uyanma sayısını azaltır. Triazolam ve oksazepam gibi daha kısa etkili benzodiazepinlere kıyasla flurazepamın hipnotik etkilerine karşı daha az tolerans ve daha az rebound uykusuzluk sorunu gözlenir. Ancak santral sinir sistemini deprese ettiğinden gün içerisinde uyusukluğa sebep olabilir. Flurazepamın hidroklorür tuzu oral yolla alındıktan sonra mide-bağırsak kanalından hızlı bir şekilde (30 dk içerisinde) absorbe edilir. Kullanım dozu 15-30 mg arasında değişmektedir. % 83 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Flurazepam karaciğerde hızla metabolize edilerek hidroksilasyon ile majör metaboliti hidroksietil flurazepama, dealkilasyonla da N-desalkil flurazepama dönüştürülür. Flurazepam metabolize olduktan sonra öncelikle idrarla vücuttan atılır. İdrarla atılan N-desalkil flurazepam idrarla atılan diğer metabolitlerin % 1'inden daha azdır [24-25] (Drugbank, 27.04.2020; RxMediaPharma, 2020).

1.2.3. Quazepam

Diğer benzodiazepinlerde olduğu gibi benzodiazepin reseptörlerine bağlanıp GABA'nın GABA reseptörlerine afinitesini artırır. Gabaerjik aktiviteyi artırdığı için REM dönemi uyku bozukluklarında, şiddetli anksiyete bozukluğunda ve anestezide premedikasyon için kullanılabilir. Oral alındığında % 29-35 biyoyararlanıma sahiptir. Karaciğerde metabolize olur. 2-Oxoquazepam oksidayon sonucu oluşan metabolizasyon ürünüdür. Yarılanma ömrü 39 saat olup kullanım dozu 7,5 mg ile 15 mg arasında değişmektedir. Sürekli kullanılması halinde tolerans gelişeceğinden 7-10 günden fazla kullanılmamalıdır. Yan etkileri arasında baş ağrısı, mide rahatsızlığı, baş dönmesi ve kendini yorgun hissetme bulunur. Quazepam uyku apnesi olanlarda, morfin ve benzeri opioit kullanan kişilerde tehlikeli yan etkilere hatta ölüme sebep olabilir (Drugbank, 27.04.2020; RxMediaPharma, 2020).

1.2.4. Temazepam

Diğer Benzodiazepin türevleri gibi gabaerjik aktiviteyi artırır. Sedasyon, hipnoz, iskelet kası gevşemesi, antikonvülsan aktivite ve anksiyolitik etki oluşturur. Rem uyku süresini etkilememekle birlikte yavaş dalga uyku süresinde azalmaya sebep olur. Oral alındığında % 90-100 oranında biyoyararlanıma sahiptir. 2-3 saat içerisinde kanda pik seviyeye ulaşır. İlacın büyük çoğunluğu

karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramadan FAZ II reaksiyonları ile glukuronik asit konjugatına dönüştürülerek idrarla vücuttan atılır. Temazepamın % 5'ten daha az bir kısmı FAZ I reaksiyonlarında demetilasyon ile oksazepam'a dönüştürülür daha sonra FAZ II reaksiyonlarıyla glukuronik asit konjugatına dönüştürülerek elimine edilir. Temazepamın yarılanma ömrü 3,5-18 saat arasında olup kullanım dozu 7,5 mg ile 30 mg arasında değişmektedir. Yarı ömrünün daha kısa olması ve aktif metabolitlerinin olmaması nedeniyle yaşlılarda veya karaciğer hastalığı olanlarda insomnia tedavisi için çoğu zaman flurazepam'a tercih edilir (Drugbank, 27.04.2020; RxMediaPharma, 2020).

1.2.5. Triazolam: Diğer benzodiazepinlerde olduğu gibi benzodiazepin reseptörlerine (BNZ 1 ve BNZ 2) seçicilik göstermeksizin bağlanır. Kısa süreli uykusuzluğun tedavisinde kullanılır. Oral alındığında % 43, dilaltı uygulandığında % 53 biyoyararlanıma sahiptir. Karaciğerde metabolize olarak aktif olmayan ana metabolitlerine (4-hidroksitriazolam ve 1-hidroksitriazolam) dönüştürülür. Daha sonra glukuronid konjugatları halinde idrarla atılır. Temazepamın yarılanma ömrü 1,5-5,5 saat arasında olup kullanım dozu 0.125 ile 0.25 mg arasında değişmektedir. Psikiyatrik advers etkilere sebep olabilir. Yarılanma ömrünün daha kısa olması ve aktif metabolitlerinin olmaması nedeniyle, özellikle yaşlılarda ve karaciğer hastalarında, anksiyete ve uykusuzluğun tedavisinde klordiazepoksit, flurazepam ve prazepam'a tercih edilir (Drugbank, 27.04.2020; RxMediaPharma, 2020).

2. UYKU SORUNLARINDA KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

2.1. Melatonin (MT) agonistleri

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), pineal bez tarafından endojen olarak salgılanan bir hormondur (Quera-Salva ve Claustrat, 2018). Kullanım sonrasında sedasyon oluşturur aynı zamanda vücut ısısını düşürür. Bu etkileriyle uykuya geçişi kolaylaştırıcı özelliklerinin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Diğer yandan uyku latansını düşürmekte ve total uyku süresini, uyku verimini artırmaktadır (Brzezinski ve ark., 2005). 2 reseptör alt tipi bulunan melatoninin MT 1 reseptör alt tipi agonistleri akşam uyarı sinyalinin azaltarak

uyku başlangıcını artırmaktadır. MT 2 reseptör alt tipi, sirkadiyen sistemi güçlendirmeye yardımcı olur. Normal süreçte, ikili agonist aktivite doğrudan uyku başlangıcını teşvik etmekte ve buna paralel olarak akşam uyku durumunu ve uyku başlangıcının zamanlamasını güçlendirmektedir (Neubauer, 2008).

2.2. Ramelteon

Melatonin reseptörü agonisti ramelteon primer ve komorbid uykusuzluğun tedavisi için tercih edilen ajanlardandır (Hassing ve ark., 2020). Yapılan araştırmaya göre gecikmiş uyku fazı tipi uyku bozukluğu (GUFTUB) semptomlarını giderdiği uyku-uyanıklığı ve biyolojik ritimleri normalleştirdiği bildirilmektedir (Takeshima ve ark., 2020). Ramelteon oldukça seçici bir melatonin (MT1, MT2) reseptör agonistidir. GABAA reseptör komplekslerini etkileyen sedatif hipnotiklerin aksine, melatonin MT1 ve MT2 üzerinde etkili olan bir kronohipnotiktir ve suprakiazmatik nükleusta bulunan bir reseptördür. Diğer hipnotiklerden ziyade yeni terapötik etki mekanizmasına sahiptir. Ramelteon, klinik çalışmalarda uykuyu artırıcı etkiler göstermiştir. Uygun güvenlik profiline sahiptir. Kötüye kullanım, bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür. Kronohipnotik uykusuzluk için önemli tedavi seçeneği sunmaktadır (Miyamoto, 2009). Önerilen dozu, uykudan yarım saat önce 8 mg'dır ve doz aşımı yapılmamalıdır. Yağ içeriği fazla olan besinlerle ya da bu besinlerin tüketiminden hemen sonra kullanılmamalıdır. Baş dönmesi, yorgunluk, gündüz uykululuk hali oluşabilir (webmd, 29.04.2020).

2.3. Antihistaminler

Uykusuzluğun tedavisi için kullanılan direkt uykuyu artırıcı mekanizmalardan ziyade uyanıklığı teşvik eden sistemleri seçici olarak bloke eder. Bu ilaçların geneli, uyanıklığı teşvik eden bir veya daha fazla sistemin etkinliğini azaltır (Krystal, 2013).

Antihistaminler, hücre yüzeyinde yer alan histamin reseptörlerine (H-1, H-2, H-3, H-4) bağlanarak etki gösterir. Bu reseptörler arasında en yaygın olanları H-1, H-2 reseptörleridir (Mysbulten, 12.05.2020). H-3, uyku / uyanıklık döngüsünde etkilidir (Türkiye Klinikleri, 13.05.2020).

Reçetesiz satılan hipnotiklerin geneli (Difenhidramin, doksilamin vb.) birinci kuşak antihistaminik ilaçlardır. Farklı özelliklere sahip olmalarına rağmen, ortak

mekanizmaları histamin-1 (H1) reseptörünün inhibisyonudur. Feksofenadin gibi İkinci kuşak antihistaminikler merkezi sinir sistemine girişi daha azdır ve daha az sedasyon oluşturur. 1. kuşak antihistaminlere göre yan etkileri daha az, etki süreleri daha fazladır. Terfenadin ve loratadin gibi 2. ve 3. kuşak antihistaminler de önemli ölçüde daha az sedatiftir. Reçetesiz antihistaminler kronik uykusuzluğun tedavisinde önerilmemektedir (Schutte-Rodin ve ark., 2008).

1. kuşak H-1 reseptör antagonistlerinden hidroksizin (25 ile 100 mg aralığında intramuskular) ve difenhidramin (10-50 mg aralığında intravenöz, intramuskular) sedatif olarak kullanılabilir. Diğer yandan kumarin türevleri ile tedavisi yapılan hastalarda uyku ilacına gerek görüldüğü takdirde hipnotik özellikteki antihistaminik ilaçlar tavsiye edilebilmektedir (Kayaalp, 2012). 1. kuşak antihistaminler beyinde, omurilikte yer alan histamin reseptörleri üzerinde ve genel olarak tüm vücutta etkilerini gösterir. Alfa-adrenerjik, serotonin, muskarinik tipteki reseptörler üzerinde de etkileri vardır.

Antihistaminlerin genel yan etkileri arasında artık etki, gündüz uyku hali, ağız kuruluğu, bulanık görme, idrar retansiyonu, baş dönmesi, düşük tansiyon ve hızlı kalp atışı sayılabilir. Artan dozlarda kullanılan antihistaminlere karşı tolerans gelişebilmektedir (Owens, 2014; drugs.com, 22.05.2020).

2.4. Barbitüratlar

Barbitüratlar GABAA reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörleri ve daha yüksek dozlarda ise agonistleri olarak işlev görürler (Löscher ve Rogawski, 2012). Barbitüratlar, GABA'nın $\alpha 1$ ve $\beta 1$ GABA-reseptör bölgesine bağlanmasını stimüle ederken, daha yüksek dozlarda GABA olmadan da klor kanallarını açabilir (Gottesmann, 2002). Barbitüratlar, GABAA reseptöründe klorür iyon kanalı açma süresini artırarak farmakolojik etkilerini gösterir, oysa benzodiazepinler, GABAA reseptöründe klorür iyon kanalı açma sıklığını artırır. Klorür iyon kanalının doğrudan açılması, aşırı dozlarda benzodiazepinlere kıyasla barbitüratların daha toksik olmasının nedenidir. Barbitüratlar GABAA reseptörüne, GABA'nın kendisinden ve benzodiazepin bağlanma bölgesinden farklı olan çoklu homolog transmembran ceplerine bağlanır. Bu GABAerjik etkiye ilaveten, barbitüratlar kainat ve AMPA reseptörleri ile iyonotropik glutamat reseptörünün alt tiplerini de bloke eder. Tüm bu etkiler birlikte ele alındığında, barbitüratların benzodiazepinler ve kinazolinonlar gibi alternatif GABA agonist

ajanlara kıyasla daha belirgin merkezi sinir sistemi (MSS) depresan etkileri anlaşılabilir. Daha yüksek konsantrasyonda, P/Q tipi voltaja bağlı kalsiyum kanalları üzerine etki göstererek glutamat gibi nörotransmitterlerin Ca²⁺ bağımlı salınımını inhibe ederler (Brunton ve ark., 2005). Ayrıca, barbitüratlar, ligand kapılı iyon kanallarının tüm süper ailesine bağlanan nispeten seçici olmayan bileşiklerdir. İyon kanallarının bu Cys-loop reseptör süper ailesi, nöronal nACh reseptör kanalı, 5-HT₃ reseptör kanalı ve glisin reseptör kanalını içerir. Bununla birlikte, GABAA reseptör akımları barbitüratlar tarafından arttırılırken, katyonik iyonlar için baskın olarak geçiren olan ligand kapılı iyon kanalları bu bileşikler tarafından bloke edilir. Örneğin, nöronal nAChR kanalları hem tiyopental hem de pentobarbitalin klinik olarak anlamlı anestezi konsantrasyonları ile bloke edilir (Weber ve ark., 2005).

Barbitüratlar uyanmayı azaltır, yavaş dalgali uykuyu arttırır, yavaş dalgali uyku ve paradoksik uyku arasındaki geçiş fazını arttırır, paradoksik uykuyu ise azaltır. Geçiş fazı, yüksek amplitüdü kortikal iğler ve düşük frekanslı hippokampal theta ritmi ile karakterizedir. Barbitüratlar ayrıca paradoksik uykunun santral ve periferik özelliklerinden sorumlu pons aktivasyonunu baskılar. Bu sayede, barbitürat bağlayıcı bölgenin uyarımı, uyanmadan sorumlu olan orta beyin, pons ve mezopontin retiküler çekirdeği inhibe eder (Gottesmann, 2002). Barbitüratlar hipnotikler olarak etkilidir; ancak aşırı dozların toksik risklerine ek olarak fiziksel ve psikolojik bağımlılık potansiyeline sahiptir. Bu nedenle barbitüratlar, özellikle uykusuzluk ve anksiyete tedavisinde, doz aşımı için etkin panzehirleri de olmadığından, benzodiazepinler ve Z tipi ilaçlar ile değiştirilmiştir.

Barbitüratlar; hipnotik ve / veya sedatif etki sürelerine göre uzun (6 saat veya daha fazla), orta (3-6 saat), kısa (3 saatten daha az) ve çok kısa etkili barbitüratlar olarak sınıflandırılır. Sedatif ve hipnotik olarak genellikle oral kullanılırlar. Barbitüratlar (özellikle fenobarbital) karaciğerde mikrozomal enzimleri indükler, bu hem kimyasal tolerans oluşumuna hem de mikrozomal enzimler tarafından inaktive edilen diğer ilaçların etkilerinin azalmasına sebep olur. Barbitüratların yüksek dozda antikonvülzan ve anestezi etkileri de vardır. Genel anestezi dozlarında kan basıncını belirgin düşürebilirler. Hipnotik özelliklerinin yanı sıra intrakranyal basınç yükselmesi, beyin ödemi ve kafa travması tedavisinde de kullanılırlar.

Barbitüratlar için yaşlı yetişkinler ve hamile kadınlar için dikkate alınması

gereken özel riskler vardır. Altmış beş yaşın üzerindeki insanlar, bağımlılık ve kazara aşırı doz dahil olmak üzere, barbitüratların zararlı etkilerine daha çok maruz kalabilir. Hamilelik sırasında barbitüratlar alındığında, ilaç plasentadan fetüse geçer. Bebek doğduktan sonra yoksunluk belirtileri yaşayabilir ve solunumda zorlanabilir. Ek olarak, barbitürat alan emziren anneler ilacı anne sütü yoluyla bebeklerine iletebilir. Düzenli kullanım ile barbitüratların etkilerine tolerans gelişir. Tüm GABAerjik ilaçlarda olduğu gibi, barbitüratın geri çekilmesi, deliryum tremens ve benzodiazepin çekilmesini anımsatan nöbetler gibi potansiyel ölümcül etkilere sebep olabilir. Ayrıca doğrudan GABA agonizm mekanizması barbitüratın geri çekilmesini alkol veya benzodiazepinlerden daha da şiddetli hale getirir, bu nedenle bağımlılık kazanmış kimselerde detoksifikasyon yaparken ilaç birden kesilmez. Ayrıca rebound uykusuzluk, anijödem varabilen alerjik reaksiyonlar ve cilt döküntüleri, nadiren paradoksik eksitasyon, porfiride şiddetlenme ile miyaljiler gözlenebilir.

2.5. Antidepresanlar

Sedasyon yapan antidepresanlar doxepin (Trisiklik antidepresan) ve trazodon (Fenilpiperazin türevi) insomnia tedavisinde kullanılabilir (Frase ve ark., 2018). Amerika'da insomnia tedavisi için en sık ikinci sırada reçetelenen trazodon, 5-HT_{1A}, 5-HT₂ ve α 1 adrenerjik reseptörler için antagonist etkilidir ve zayıf bir 5-HT geri alım inhibitörüdür (Everitt ve ark., 2018). Mirtazapin (Tetrasiklik antidepresan) ve trimipramin de (Trisiklik antidepresan) insomnia tedavisi için seçenekler arasındadır ancak mirtazapin kilo alımı ve huzursuz bacak sendromu gibi yan etkilere haizdir (Frase ve ark., 2018). Düşük doz antidepresanlar, özellikle trisiklik amitriptilin kronik ağrı ile ilişkili uykusuzluğun tedavisinde etkin olabilir; sedatif antidepresanlar ise depresyon ile ilişkili uykusuzluk için fayda gösterebilir. Insomnia tedavisinde antidepresanlar uzun süreler için reçete edilebilir. Düşük doz amitriptilin'in hipnotik etkileri histamin H₁ reseptör antagonizması ile ilişkili olabilir ancak 5-HT₂ ve kolinerjik muskanirik antagonizm özellikleri de bu etkisine katkıda bulunabilir. Insomnia tedavisinde kullanılan bir başka antidepresan trimipramin ise α 1 adrenerjik, histamin H₁, dopamin D₂, 5-HT₂ ve kolinerjik reseptörleri bloke eder. Insomnia tedavisinde antidepresan kullanımının yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Yüksek dozlardaki toksik etkiler, huzursuz bacak sendromu, uyku esnasında periyodik bacak hareketleri, ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) olan

venlafaxin, mianserin ve mirtazapin tedavisi esnasında görülebilen uykuda bruxism (Everitt ve ark., 2018).

SONUÇ

Hastalıklarla mücadelede gerekli görülen durumlarda ilaç kullanmak olağan bir durum olsada ilaçlar kişiye özel hazırlanmadığı için her insanda aynı etkiyi göstermeyebilir. Bu durum hastalar üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Doktorun ilaç hakkında yeterli bilgiye sahip olması diğer yandan hastanın da ilacın kullanımını konusunda tam ve doğru bir şekilde bilgilendirilmesi oldukça önemlidir. Çalışmamızda uyku problemi yaşayan hastalara verilen ilaçlar hakkında bilgi vermeye çalıştık. İlaçların daha çok farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine vurgu yapmaya çalıştık. Böylelikle uyku ilaçlarının akılcı kullanımına yönelik farkındalığı arttırmaya çalıştık.

KAYNAKÇA

- Pinto LR, Bittencourt LR, Treptow EC, Braga LR, Tufik S. Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016 Jan;71(1):5-9.
- Mendelson W, Krystal AD. *Atlas of Clinical Sleep Medicine 2nd Edition, 2014 Chapter 6*.
- Karacan İ, Özmen E. Uyku: Etkileyen İlaçlar, Nörokimyasal Temel Uyku Bozukluklarının Sınıflandırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1:1 (1990).
- Kilduff TS, Mendelson WB. Principles and Practice of Sleep, 2008, 44-46.
- Kayaalp SO. Medicine. Chapter 41: Hypnotic Medications: Mechanisms of Action and Pharmacologic Effects, 2017, 6th Edition. *Akulcu Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* 1. 2012, 741.
- Avidan AY. *Review of Sleep Medicine - 4th Edition* – Elsevier. 2018.
- Kayaalp S.O. *Akulcu Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* 1. 2012, 841.
- Treves N, Perlman A, Kolenberg Geron L, Asaly A, Matok I. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults-a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018 Mar 1;47(2):201-208.

Kayaalp S.O. *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji I.* 2012, 756.

Moore TJ, Mattison D.R.. Assessment of Patterns of Potentially Unsafe Use of Zolpidem. 2018 *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1275-1277.

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3975/smpc> 10.04.2020

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24138> 10.04.2020

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4060/smpc> 10.04.2020

Pinto RL, Bittencourt LRA, Treptow EC, Braga LR, Tufik S. Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia. *Clinics (Sao Paulo).* 2016 Jan; 71(1): 5–9.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021476s0301bl.pdf 20.04.2020.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020859s0111bl.pdf 20.04.2020.

Atay T, İnsomniide Farmakolojik Tedaviler. *Journal of Turkish Sleep Medicine.* 2019;0(0):89-93.

Owens J.A. Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine, Second Edition. *Pharmacology of Sleep* (Chapter 7), 2014.

Haefely WE. Pharmacology of the benzodiazepine receptor. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1989;238(5-6):294-301

Sigel E, Steinmann ME. Structure, Function, and Modulation of GABA(A) Receptors. *J Biol Chem.* 2012;287(48):40224-31.

Sigel E, Steinmann ME. Structure, Function, and Modulation of GABA(A) Receptors. *J Biol Chem.* 2012;287(48):40224-31.

Mitler MM. Nonselective and Selective Benzodiazepine Receptor Agonists--Where Are We Today Sleep. 2000;23 Suppl 1:39-47.

Neubauer DN, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Buttoo K, Monti JM. Pharmacotherapy of Insomnia. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2018;10:1179573518770672

<https://www.drugbank.ca/drugs/> 27.04.2020

RxMediaPharma. İzmir: GEMAŞ Genel Mühendislik Mekanik San. ve Tic. A.Ş.; 2020.

Quera-Salva M-A, B. Claustrat. Melatonin: Physiological and Pharmacological Aspects Related to Sleep: The Interest of a Prolonged-Release Formulation (Circadin ®) in *Insomnia.* 2018 Dec;44(6):548-557.

Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford

- I. Effects of Exogenous Melatonin on Sleep: A Meta-Analysis. *Sleep Med Rev.* 2005 Feb;9(1):41-50.
- Neubauer DN. A review of ramelteon in the treatment of sleep disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008 Feb; 4(1): 69–79.
- Hassinger AB, Bletnisky N, Dudekula R, El-Solh AA. Selecting a Pharmacotherapy Regimen for Patients With Chronic Insomnia. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Mar 23;1-9.
- Takeshima M, Shimizu T, Ishikawa H, Kanbayashi T. Ramelteon for Delayed Sleep-wake Phase Disorder: A Case Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2020 Feb 29;18(1):167-169.
- Miyamoto M. Pharmacology of Ramelteon, a Selective MT1/MT2 Receptor Agonist: A Novel Therapeutic Drug for Sleep Disorders. *CNS Neurosci Ther.* 2009 Spring; 15(1): 32–51.
- <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-93964/ramelteon-oral/details> 29.04.2020.
- Krystal AD, Richelson E, Roth T. Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Medicine Reviews Volume 17, Issue 4, August 2013, Pages 263-272.*
- <http://www.akilciilac.gov.tr/wp-content/uploads/2018/05/mysbulten-1.pdf> 12.05.2020.
- <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-histamin-ve-antihistaminler-62757.html> 13.05.2020.
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia MJ. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *Clin Sleep Med.* 2008 Oct 15;4(5):487-504.
- Kayaalp S.O. *Akılcul Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1.* 2012, 709.
- <https://www.drugs.com/drug-class/antihistamines.html> 22.05.2020.
- Löscher W, Rogawski MA. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia.* 2012;53 Suppl 8:12-25. doi:10.1111/epi.12025
- Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience.* 2002;111(2):231-239.
- Brunton S, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith L.; Goodman, Louis Sanford; Gilman, Alfred Goodman (2005). *Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics.* McGraw-Hill.
- Weber M, Motin L, Gaul S, Beker F, Fink RH, Adams DJ. Intravenous anaesthetics

inhibit nicotinic acetylcholine receptor-mediated currents and Ca²⁺ transients in rat intracardiac ganglion neurons published correction appears in Br J Pharmacol. 2005 Jan;144(1):144]. *Br J Pharmacol.* 2005;144(1):98-107.

Frase L, Nissen C, Riemann D, Spiegelhalder K. Making sleep easier: pharmacological interventions for insomnia. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(13):1465-1473.

Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD010753.

7. BÖLÜM

KALP YETMEZLİĞİNDE HEMŞİRELİK BAKIMI

Muhammed Nasrullah ER

Hemşire

ernasrullah47@icloud.com

ORCID ID: 0000-0001-8115-4770

Öğr. Gör. İlknur YÜCEL

İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

i.yucel084@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2189-6876

GİRİŞ

Vücudun temel ihtiyaçlarının kalp tarafından karşılanamayıp kalbin işlevinde azalmaya bağlı yeterli kadar kan sirkülasyonunun gerçekleşmemesi durumuna “Kalp Yetmezliği” denir. American Heart Association (Amerikan Kalp Birliği) kurumuna göre 2030’da Amerika’da 18 yaş ve üzerindeki 8 milyondan fazla kişide kalp yetmezliği görülebileceğini ifade etti (Heidenreich et al, 2013). Kalp yetmezliği; sağ, sol ve konjesif kalp yetmezliği olmak üzere 3 tür görülebilir. Miyokard İnfarktüs (MI), hipertansiyon, mitral kapak yetmezlikleri gibi kalp kapak bozukluklarında ortaya kalp yetersizliği ortaya çıkabilmektedir. Kalp yetmezliği sinsi bir hastalık olduğu için ellerde ve bacaklarda ödem bulgusu çıkınca kendini ele verir. İleri kalp yetmezliği durumlarında da akciğerlerde ödem oluşabilmektedir (Çınar ve Altınkaynak, 2014). Kalp yetmezliği hastalarının en az yarısı “Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (Sistolik KY)” grubundandır. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (Diyastolik KY), yaşlılarda ve hipertansiyonu olan kadınlarda olma ihtimali olmakla bir-

likte bazen Sistolik KY bazen tek görülmektedir. Miyokardial hipertrofi, kalp yetmezliğinin tedavi edilmediği dönemlerin en sonunda ortaya çıkan savunma mekanizmasıdır. Kalp kasının hipertrofi'ye **uğraması duvar gerilimini düşürmeye yönelik ortaya çıkan** kompensasyon sistemidir (Semizel, Bostan ve Çil, 2006). Marjory Gordon tarafından 1987'de ileride "Gordon'un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri (FSÖ)" ile anılacak bir Hemşirelik Bakım Modeli geliştirmiştir. Geliştirilen bu Hemşirelik Bakım Modeli, hastaları 11 fonksiyonel alanda biyo-psiko-sosyal açılarından tanımlar. 11 fonksiyonel alan şu şekildedir: Aktivite, beslenme durumu, boşaltım, sağlığı algılama, bilişsel durum, stres toleransı, kendini algılama durumu, rol ilişkisi, cinsellik, uyku ve inanç örüntüleridir Kalp yetmezliği olgularında da holistik bakış için "M.Gordon'un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri" kullanıp farmakolojik tedavinin etkinliğini arttırmakla beraber kalp yetersizliği semptomları azaltılıp sıfıra çekilebilir. (Öz Alkan, 2014; Türen, 2014).

1. KALP YETMEZLİĞİ

1.1. Kalp Yetersizliği Semptomları

Sıklıkla görülen belirti ve bulgular; ortopne, bronkospazm, dispne, anjina pektoris, halsizlik, periferde ödem, hepatomegali, kardiyomegali, wheezing, takipne, aritmi, taşikardi, kardiyak üfürüm, plevral efüzyon, pulmoner konjesyon, pulsus alternans, pulsus paradoksus, gallop ritmi, siyanozdur (Türen, 2014).

1.2. Kalp Anatomisi

Kalp dört odadan oluşmaktadır. Sağ ve sol atriyumlara venöz sistemden kan getirilmektedir. Sağ ve sol ventriküller ise kanı arteriyel sisteme pompalamakla görevlidir. Ventrikülde ve atriumda olan septum, sağ ve sol kalpteki kanın karışmasına engel olur (Çağlar, Çelik ve Şevkioglu, 2014). Kalp yetmezliğinde de kardiyak yapı etkilenmektedir. Ve kalp yetmezliğinin prognozunun kötü seyretmesiyle beraberde kardiyak anatomide olumsuz değişiklikler görülebilmektedir.

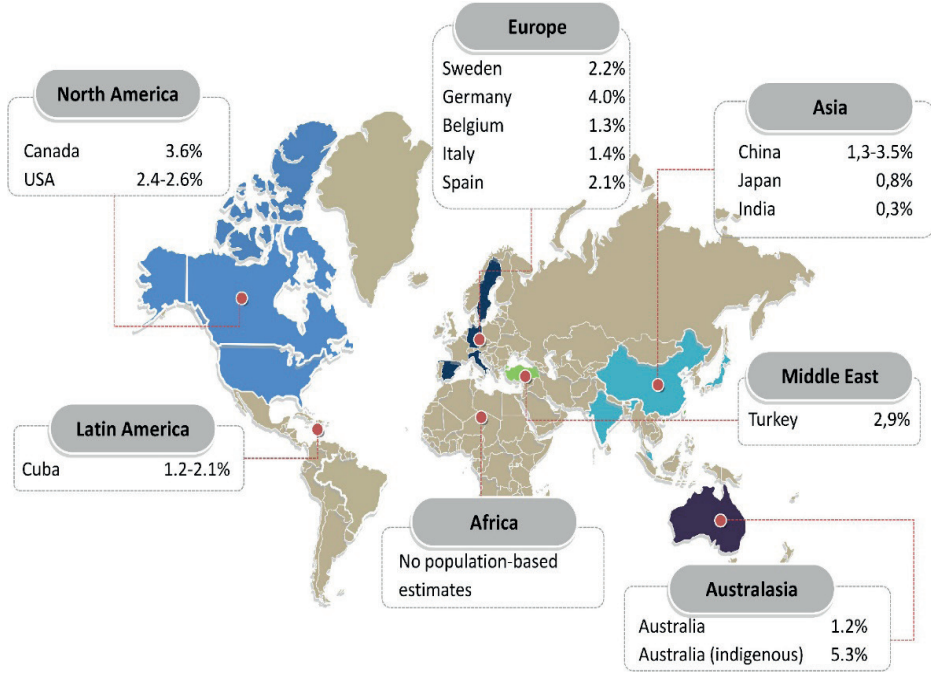
1.3. Kalp Yetmezliğinin Etiyolojisi

Yüksek kan basıncı, alkol ve madde bağımlılığı (Kokain, sentetik uyuşturuculardan olan amfetaminler vb.), bevacizumab, doksorubisin ve mitomycin gibi kemoterapide kullanılan bazı ilaçlar, radyasyon, feokromasitoma gibi hastalıkların varlığı, koroner arter hastalıkları, obezite, kalp kapak hastalıkları ve konjenital kalp hastalıkları Kalp Yetmezliğine sebebiyet verebilir (Ponikowski et al., 2016).

1.4. Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi

Kalp yetmezliği tüm dünyada giderek artan bir sağlık sorunudur. İlerleyen dönemlerde tüm dünyayı bir pandemi gibi etkileyebilecek düzeye gelip bir halk sağlığı sorunu olabilir. Dünyada kalp yetmezliğine ilişkin güncel veriler Şekil 1’de gösterilmektedir. “Middle East” başlığı altında zikredilen Türkiye’nin 2.9% oranına sahip olduğunu görmekteyiz. Doğu Asya’daki kalp yetmezliği prevalansının Batı ülkelerine benzer olduğu görülebilmektedir (Groenewegen et al, 2020). Fang ve arkadaşları (2008) “Atherosclerosis Risk in Communities Study” çalışmasında Amerika’da 2012’de 915 bin yeni Kalp Yetmezliği vakası olacağını belirtti (Fang et al, 2008). Türkiye’de kalp yetmezliği başlama yaşı ortalama 60 olmakla beraber batıdaki ülkelere göre kalp yetmezliği hastalığı takribi 10 yıl daha erken başlamaktadır (Çavuşoğlu ve ark., 2014; Askoxylakis et al, 2010; Maggioni et al, 2013). Türk kardiyoloji derneği tarafından prevalans oranlarını saptamak amacıyla yürütülen HAPPY çalışmasının sonucunda ülkemizdeki 35 yaş ve üzerindeki kişilerin kalp yetmezliği prevalansının %2.9 olduğu saptanmıştır (Değertekin ve ark., 2012).

Şekil 1: Dünya genelinde nüfusa dayalı çalışmalarda kalp yetmezliği prevalansı, bölge başına yüzdesi



Kaynak: Groenewegen, A., Rutten, F.H., Mosterd, A. and Hoes, A.W. (2020), Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail, 22: 1342-1356. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>

1.5. Kalp Yetmezliği Prognozu

Kalp yetmezliği tanılı olgularının yarısı dört yıl içerisinde ex olduğu saptanmıştır (Hunt et al., 2009). Sistolik SV disfonksiyonuna sahip kalp yetmezliği hastaların 5 yılda mortalite oranı %50 olduğu saptanmıştır (Durmaz ve Enar, 2018).

1.6. Kalp Yetmezliği Tedavisinde Kurtarıcı Kahraman: Beta Blokerler

MI geçiren hastalara MI sonrası verilen ‘‘Metoprolol tartarat’’ gibi beta

blokerler grubu ilaçların kalp yetmezliği gelişme ihtimalinin engellenmesinde büyük fayda sağlamaktadır. Beta blokerler, mortaliteyi %10 ile %48 arasında azalttığı bulunmuştur. Lipofilik beta blokerler (carvedilol, labetalol, nebivolol vb), hidrofilik beta blokerlere (betaksolol, tertatolol, pindolol vb) göre potens değerleri daha üstün bulunmuştur. Kalp yetmezliğinde Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (Angiotensin Converting Enzyme inhibitors – ACE inhibitors) ve diüretikler’de bir başka vazgeçilmez önemli ajanlardır (Alpman, 2000; Dondo et al, 2017).

1.7. Hemşirelik Bakımı

Kalp yetmezliğine sahip olgulara Marjory Gordon’un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Hemşirelik Bakım Modeli ile değerlendirilerek hemşirelik bakımı verilmelidir. Hemşirelik bakımıyla beraber hastaların kalp fonksiyonlarında olumlu ilerlemelerle beraber hastaların mortalite ve morbidite risk oranlarını arttırır (Johansson, Dahlström and Broström, 2006). Hemşirelik bakımıyla beraber hastaya kilo kontrolü, egzersizlerle ilgili, tuz ve besinlerin hakkındaki farkındalıklar ve akılcı ilaç kullanımı ile ilgili birçok eğitimler verilmelidir (Efe ve Olgun, 2011).

Kalp yetmezliği tanımlı hastaya konulabilecek olası hemşirelik tanımları:

- Doku perfüzyonunda bozulma
- Bilgi eksikliği
- Kalp debisinde azalma
- Konforda bozulma
- Öz bakım eksikliği
- Aktivite intoleransı

- Sıvı volüm fazlalığı
- Gaz alışverişinde bozulma
- Spontan solunumda bozulma
- Deri bütünlüğünde bozulma
- Beden imajında bozulma
- Etkisiz baş etme
- Etkisiz bireysel sağlık yönetimi
- Sosyal etkileşimde bozulma
- Ölüm anksiyetesi
- Uyku biçiminde bozulma
- Kanama riski
- Elektrolit dengesinde bozulma riski
- Deri bütünlüğünde bozulma riski
- Yaralanma riski
- Konstipasyon riski

KAYNAKÇA

- Alpman, A. (2000). KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE ESKİ DÜŞMAN, YENİ DOST: BETA BLOKERLER. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 53 (1), - DOI: 10.1501/Tipfak_0000000414
- Askoxylakis V, Thieke C, Pleger ST, et al.(2010) Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. BMC Cancer.10:105.
- Çağlar, V., Çelik, N. & Şevkioğlu, B. (2014). Kalp Anatomisinin Tarihsel Serüveni. International Journal of Basic and Clinical Medicine, 2 (3), 153-158. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/ijbcm/issue/22515/240653>
- Çavusoglu Y, Kozan O, Temizhan A, et al.(2014). Clinical characteristics of the Turkish population with heart failure and treatment modalities used in daily practice: Reality HF data. Anatolian J Cardiol.14 (Supl.1):20.
- Çınar, N. & Altınkaynak, S. (2014). Çocukluk Çağında Konjestif Kalp Yetmezliği ve Hemşirelik Bakımı. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4(3),28-33. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/duzcesbed/issue/4847/66615>
- Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al.(2012). Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. Arch Turk Soc Cardiol,40: 298-308.
- Dondo TB, Hall M, West RM, et al.(2017). Beta-Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol,69:2710–20.
- Durmaz E, Enar R.(2018). Kalp Yetersizliğinin Prognozu. Enar R, editör. İleri Kalp Yetersizliği Karmaşası: Kanıta Dayalı Tanımı, Teşhis Kriterleri ve Tedavi Zorlukları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.7-15.
- Efe HF, Olgun N.(2011). Kalp yetersizliği olan hastalarda dispne, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine eğitimin etkisi. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi,18: 1-13.
- Fang J, Mensah GA, Croft JB, et al.(2008). Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. J Am Coll Cardiol.52:428-434
- Groenewegen, A., Rutten, F.H., Mosterd, A. and Hoes, A.W. (2020), Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail, 22: 1342-1356. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>

- Öz Alkan, H. (2014). Kalp yetersizliğinde hemşirelik bakımı: olgu sunumu. *Kardiyo-vasküler Hemşirelik Dergisi*, 5(7), 32-40. <https://doi.org/10.5543/khd.2014.004>
- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA et al.(2013). Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*,6:606–19
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al.(2009). 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 119(14):e391-479.
- Johansson P, Dahlström U, Broström A.(2006). Factors and interventions influencing the health-related quality of life in patients with heart failure: A review of the literature. *Eur J Cardiovascular Nursing*,5(1):5-15
- Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al.(2013). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*.15:808- 817
- Ponikowski P et al.(2006). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; The Task Force for the Diagnosis and treatment of acute and chronic heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC; *European Heart Journal*,37, 2129–2200
- Semizel, E., Bostan, Ö. M. & Çil, E. (2006). Konjestif Kalp Yetmezliği. *Güncel Pediatri*, 4(1),140-145.Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/pediatri/issue/51308/667557>
- Türen, S. (2014). Kalp Yetersizliğinde Gordon'un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeli Doğrultusunda Hemşirelik Bakımı. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 18(2), 68-73.

8. BÖLÜM

WILSON HASTALIĞI

Öğr. Gör. İlknur YÜCEL

İstanbul Gelişim Üniversitesi

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

i.yuce1084@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2189-6876>

GİRİŞ

Wilson hastalığı, karaciğer hasarına ve çeşitli derecelerde nörolojik rahatsızlığa yol açan, bakır dengesinin kalıtsal, otozomal resesif bir bozukluğudur (Parashanth ve ark.,2004). Wilson hastalığı ilk kez 1912 yılında İngiliz nörolog Dr. Samuel Alexander Kinnier Wilson tarafından progresif lentiküler dejenerasyon olarak tanımlanmıştır (Huster,2010). 1921 yılında H.C. Hall Wilson hastalığının otozomal resesif geçişli genler ile taşındığını ifade etmiştir (Hall,1922). 1929-1930 yıllarında Wilson hastalığının beyin ve karaciğerde aşırı bakır birikmesi nedeniyle ortaya çıktığı söylenmiştir (Compston,2009). Bearn tarafından 1953 yılında Wilson hastalığının genetik analizleri yapılmıştır (Bearn,1953). Thomas tarafından 1971 yılında Wilson hastalığının karaciğer ile ilişkisi açıklanmış (Dubois ve ark.,1971) ve 1993 yılında hastalığın ATP7B geninde meydana gelen mutasyonlar neticesinde oluştuğu saptanmıştır (Petrukhin ve ark.,1993).

1. PATOGENEZİ

ATP7B geninde meydana gelen hasarlanma neticesinde başta karaciğer olmak üzere tüm dokularda bakır birikmeye başlar. ATP7B adı verilen bakır taşıyan bir P-tipi ATPaz geninin bakır tutulumu ile karakterizedir. 3q14.3 kro-

mozomunda bulunan ATP7B geni, bakırın safraya atılması için gerekli olan trans-golgi ağında (TGN) sentezi meydana gelen seruloplazmine bakır entegre etmekle görevlidir (Yamaguchi ve ark.,1993). ATP7B 165-kDa 1465-amino asit proteinini kodlayan 4.3 kb açık okuma çerçevesi ile 13q14.3 kromozomu üzerinde yaklaşık 100 kb yayılan 21 ekzondan oluşmaktadır. Bu eksonlardaki mutasyon sonucunda Wilson hastalığı oluşmaktadır (Petrukhin ve ark.,1994). Wilson hastalığı yavaş ilerler, prognozu kötüdür.

2. EPİDEMİYOLOJİ

Wilson hastalığı, her toplumda düşük sıklıkta bulunması nedeniyle, nadir görülen otozomal resesif bozukluktur (Brewer,2001). Dünya çapında WH prevalansının 30.000'de 1 ile 100.000'de 1 arasında olduğu, %0.56 gen frekansı ve yaklaşık 90'da 1 taşıyıcı frekansı olduğu tahmin edilmektedir (Liu ve ark.,2017). Çoğu popülasyonda hastalık sıklığı tahmini milyonda 17'dir, bu da 122'de 1'den fazla bir taşıyıcı sıklığına yol açar. Çoğu otozomal resesif hastalıkta olduğu gibi, Wilson hastalığının kurucu etkileri tarafından üretilen aşırı cepler olabilir toplumda akraba evliliği yaygındır (Reilly ve ark.,1993).

3. BELİRTİ VE BULGULARI

Hepatik bulgular; Kayser-Fleischer halkaları, asemptomatik, karın ağrısı, ikterik, hepatomegali, splenomegali, asit, üst gastrointestinal kanama, karaciğer enzimlerinde yükselme, kronik hepatit, hepatik ensefalopati nedeniyle zihinsel durum değişiklikleri, fulminan hepatik gözlemlenmektedir (Walshe,1984; Takeshita ve ark.,2002; Eisenbach ve ark.,2007).

Renal bulgular; nefrolitiazis, aminoasidüri, glikozüri, artmış ürik asit ve kalsiyum atılımının artması, azalmış glomerüler filtrasyon hızı görülebilir (Weibers ve ark.,1978).

Kardiyak Bulgular; sol ventrikül hipertrofisi, prematür ventriküler vurular, atriyal fibrilasyon ve sinoatriyal blok, kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği oluşabilir (Nath,1997).

Nörolojik bulgular; dizartri-anartri, disfaji, tremor, distoni, kognitif bozukluk, parkinsonizm, yürüme bozuklukları, psödobulber felç, nöbetler, uyku bo-

zukulukları gözlemlenmektedir (EASL.,2012).

Psikiyatrik bulgular; depresyon, okul performansında düşüş, kişilik değişiklikleri (hafif olabilir), sınırlılık, dürtüsellik, değişken ruh hali, cinsel teşhircilik, uygunsuz davranış, distimi, bipolar afektif bozukluk, psikoz durumu gözlemlenmektedir (Shanmugiah ve ark.,2008).

Oküler/Oftalmik bulgular; Kayser-Fleischer halkası ve Ayçiçeği katarakt görünüştür (Menerey ve ark.,1988).

4. TANI

Wilson hastalığı nadir görülen bir hastalıktır bu nedenle tanılama aşamasında diğer nadir görülen hastalıklardan ayırt edilmesi önemlidir.

Wilson hastalığının en yaygın tarama metodu kan seruloplazmin belirlemesidir (Poujois ve Woimant,2017). Seruloplazmin kanın içerisinde bakır taşıyan bir proteindir (Faa ve ark.,1987). Bu hastaların seruloplazmin düzeyi genellikle düşüktür. Bu test tek başına hastalığın tanılanabilmesi için yetersizdir. Kan seruloplazmin düzeyiyle birlikte 24 saatlik idrarda bakır bakılması da gerekmektedir (Brewer ve Yuzbasiyan,1992; Merle ve ark.,1992). Wilson hastalığında 24 saatlik idrar bakırı her zaman 24 saatte 100 µg'den daha yüksektir. İdrar eser element içermeyen bir kapta toplanmalıdır, toplanan idrarın analizi için düşük konsantrasyon da çalışan laboratuvarlar olmalıdır (Brewer ve ark.,2000; Schilsky,2016). İdrar testi ile eş zamanlı olarak bireylere D-Penisilamin yükleme testi de yapılabilir. 24 saatlik idrarda bakır ölçümünün etkinliğini arttırmak için D-Penisilamin yüklemesi yapılmaktadır. D-Penisilamin idrar toplamaya başlamadan önce 500 mg verilir ve 12 saat sonra işlem tekrar yapılır. Toplanan 24 saatlik idrar bakırı 1600 mcg'dan fazla ise Wilson hastalığını düşündürmelidir (Kim ve ark.,1988; Yang ve ark.,2015). Kayser-Fleischer halkaları karaciğer hastalığı bulunan bireylerin çoğunda gözlemlenmektedir. Fakat bu halkaların psikolojik ve nörolojik hastalıkların seyrinde de gözlemlendiği unutulmamalıdır. 24 saatlik idrarda bakır birikimi ve Kayser-Fleischer halkaları olan bireylerde Wilson hastalığı tanısı konulmaktadır. Eğer tanı konulamazsa karaciğer biyopsisi ile kesin tanı konulabilir (Brewer ve Yuzbasiyan,1992). Alınan numune bakır içermeyen bir kaba koyulmalıdır. Bakırın kuru ağırlığı gram gramı başına 250 mcg'dir (EASL.,2012). Eğer değer 50 ila 250 mcg/g kuru ağırlık arasında

ise genetik test yapılmalıdır. Genetik test asemptomatik akrabaların ve heterozigotların tanılanabilmesi için önemlidir (Członkowska ve ark.,2018). Radyolojik incelemeler de Wilson hastalığının saptanmasında kullanılmaktadır. Beyinin manyetik rezonans eşliğinde görüntülenmesinde gri ve beyaz maddede sinyal yoğunluğunda değişiklikler olması ve kaudat nükleus, beyin sapı, serebral ve serebellar hemisferlerde atrofi durumu saptanabilir. Ayrıca Dopamin D2 reseptör bağlanması ve bölgesel serebral glukoz metabolizması striatumda azalır ve penisilamin tedavisinden sonra hemen hemen normal seviyelere döndüğü saptanmıştır (Schlaug ve ark.,1994; Roberts ve Schilsky,2003; Usta ve Yüce,2007).

5. TEDAVİ

Wilson tanısı konulduğu andan itibaren tedavinin ilk aşamasında hastalara diyet kısıtlaması uygulanmaktadır. Çikolata, fındık, ceviz, mantar, kabuklu deniz ürünleri ve organ etleri içeriğinde bulunan yüksek bakır nedeniyle tüketilmesinden kaçınılmalıdır (Hanağası ve Hanağası,2013). Wilson hastalığının tedavisinde tek başına diyet kısıtlaması yetersiz kalmaktadır. Diyet kısıtlaması ile birlikte farmakolojik tedavinin eşlik etmesi de önemlidir. Medikal tedavide amaç; boşalan bakır depolarının yüksek dozda ilaçlar kullanılarak karşılanmaya çalışılır. Yüksek doz daha sonraki süreçte yerini düşük dozda idame tedaviye bırakmaktadır (Kylie Russell ve ark.,2018). En yaygın kullanılan farmakolojik tedavi ajanları D-Penisilamin (DPA) ve trientindir. Bu iki ajanda bakırı bağlayarak bakırın idrarla atılımını sağlar (Lang ve ark.,2007). D-Penisilamin (DPA) hızla emilir ve biyoyararlanım düzeyi yüksektir. 250-500 mg/gün gibi düşük dozlarla başlanıp doz titrasyonu yapılır (Mulligan ve Bronstein,2020). Günde 2 ile 4 doza bölünerek kullanılabilir. Maksimum doz 1000-1500 mg/gün'dür. Sürecin takibi saatlik idrarla yapılmaktadır (Hanağası ve Hanağası,2013).

Trientin komplikasyonları D-Penisilamin'e nazaran daha azdır. Dispepsi, demir eksikliği proteinüri, kemik iliği baskılanması, pansitopeni ve hipersensitiviteye neden olabilir. 50-1500 mg/gün dozunda ve günde 2-3 doz halinde uygulandı (Condamine ve ark.,1993; Li ve ark.,2016). Olgular asemptomatik ise bağırsak ve karaciğerdeki bakır emilimini inhibe eden çinko takviyesi uygulanabilir. Günde üç defa yemeklerden önce 50 mg olacak şekilde çinko tedavisine de başlanabilir (Van ve ark.,1996). Medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda karaciğer nakli gerekmektedir

Karaciğer nakline karar verebilmek için gerekli olan durumlar; Aspartat aminotransferaz (AST) / Alanin aminotransferaz (ALT) oranı > 2.2 , Alkalen fosfat (ALP) / bilirubin oranı < 4 , Coombs negatif hemolitik anemi, yüksek serum bakır düzeyidir (Korman ve ark.,2008). Transplantasyonun yapılması Wilson hastalığının son tedavi aşamasıdır (Wang ve ark.,2023).

KAYNAKÇA

- Bearn, AG.(1953). Genetic and biochemical aspects of Wilson's disease. The American Journal of Medicine, 15(4): p. 442-449.
- Brewer GJ, Johnson VS, Dick RD, Fink JK, Kluin KJ. (2000).Treatment of Wilson's disease with zinc XVII: treatment during pregnancy. Hepatology.31:364-70.
- Brewer, GJ.(2001). Wilson Hastalığı: Bir Klinisyenin Tanıma, Teşhis ve Yönetim Rehberi . Kluwer Akademik. Boston
- Brewer, GJ., Yuzbasiyan-Gurkan V. (1992). Wilson disease. Medicine (Baltimore), 71: 139- 164
- Compston, A.,(2009). Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver, by S. A. Kinnier Wilson, (From the National Hospital, and the Laboratory of the National Hospital, Queen Square, London) Brain 1912: 34; 295-509. Brain, 32(Pt 8): p. 1997-2001.
- Condamine, L., Hermine O., Alvin P., Levine, M., Rey, C., Courtecuisse, V.(1993). Acquired sideroblastic anaemia during treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride. Br J Haematol. 83(1):166-168.
- Członkowska, A., et al.,(2018). Wilson disease. Nat Rev Dis Primers, 4(1): p. 21.
- DuBois, R.S., et al.,(1971). Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease. Lancet, 1(7698): p. 505-8.
- European Association for Study of Liver.(2012). EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol,56:671.
- Eisenbach, C., et al., (2007).Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. World J Gastroenterol, 13(11): p. 1711-4.
- Faa, G., et al.,(1987). Uneven copper distribution in the human newborn liver. Hepatology,7(5): p. 838-42.
- Hall, HC.(1922).La Degenerescence Hepato-Lenticulaire, Maladie de Wilson. Pseu-

- do-sclerose. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 55(3).
- Hanağası, F., Hanağası, HA.(2013). Wilson Hastalığı. *Turkish Journal of Neurology/ Turk Noroloji Dergisi*. 19(4).
- Huster, D.(2010). Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*,24:531.
- Kim, EK., Yoo, OJ., Song, KY., et al.(1988). Identification of three novel mutations and a high frequency of the Arg778Leu mutation in Korean patients with Wilson disease. *Hum Mutat*,11:275.
- Korman, JD., Volenberg, I., Balko, J., et al.(2008). Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology*,48:1167.
- Kylie, Russell, Lyn, K., Gillanders , David W Orr , Lindsay D (2018). Plank. Dietary copper restriction in Wilson’s disease. *Eur J Clin Nutr*. 72:326-331.
- Lang, PA., Schenck, M., Nicolay, JP., Becker, JU., Kempe, DS., Lupescu, A., et al.(2007). Liver cell death and anemia in Wilson disease involve acid sphingomyelinase and ceramide. *Nat Med*.13(2):164-70.
- Li, WJ., Chen, C., You, ZF., Yang, RM., Wang, XP.(2016). Current Drug Managements of Wilson’s Disease: From West to East. *Curr Neuropharmacol*. 14(4):322-325.
- Menerey, KA., Eider, W., Brewer, GJ., et al.(1988). The arthropathy of Wilson’s disease: clinical and pathologic features. *J Rheumatol*,15:331.
- Merle, U. et al. (2007). Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson’s disease: a cohort study. *Gut* **56**: 115– 120.
- Mulligan, C., Bronstein, JM.(2020). Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. *Neurol Clin*.38(2):417-32.
- Nath, R.(1997). Copper deficiency and heart disease: molecular basis, recent advances and current concepts. *Int J Biochem Cell Biol*,29: 1245-1254.
- Liu, J., et al.(2017). Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson’s disease. *Intractable & Rare Diseases Research*, 6(4): p. 249-255
- Prashanth, L.K. et al. (2004). Wilson’s disease: diagnostic errors and clinical implications. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **75**: 907– 909.
- Petrukhin, K., et al. (1993). Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet*,5(4): p. 338-43.
- Petrukhin, K., Lutsenko S., Chernov I., Ross BM., Kaplan JH., Gilliam, TC. (1997). ATPaz taşıyan bir P tipi bakır kodlayan Wilson hastalığı geninin karakterizasyonu:

- genomik organizasyon, alternatif ekleme ve yapı/fonksiyon tahminleri, *Hum Mol Genet*, 3 (9) s. 1647 - 1656
- Poujois, A. and F. Woimant. (2018). Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 42(6): p. 512-520.
- Reilly, M., Daly L., Hutchinson M.(1993).İrlanda Cumhuriyeti'nde Wilson hastalığının epidemiyolojik bir çalışması . *J. Neurol. beyin cerrahı Psikiyatri* **56** : 298 – 300 .
- Roberts, EA., Schilsky, ML.(2003).A practice guide line on Wilson disease. *Hepatology*,37: 1475-1492.
- Schilsky, MI.(2016). Wilson disease: diagnostic tests. *Up to Date*,25-28
- Schlaug, G. et al.(1994). Dopamine D2 receptor binding and cerebral glucose metabolism recover after D-penicillamine-therapy in Wilson's disease. *J. Neurol.* **241**: 577– 584.
- Shanmugiah, A., Sinha, S., Taly, AB, et al.(2008). Psychiatric manifestations in Wilson's disease: a cross-sectional analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*,20:81.
- Takehita, Y., Shimizu, N., Yamaguchi, Y., et al.(2002). Two families with Wilson disease in which siblings showed different phenotypes. *J Hum Genet*,47:543.
- Usta, Y., Yuce, A.(2007). Wilson Hastalığı. *Katkı Pediatri Dergisi*,29: 245-254.
- Van Wassenae-Van Hall HN., Van Den Heuvel, AG., Algra, A., et al.(1996). Wilson Disease: Findings At MR İmaging And CT Of The Brain With Clinical Correlation. *Radiology*,198:531.
- Yamaguchi, Y., Heiny, ME., Gitlin, JD.(1993). Wilson hastalığı için bir aday gen olarak bir insan karaciğer cDNA'sının izolasyonu ve karakterizasyonu, *Biochem Biophys Res Commun*, 197 (1) (1993), s. 271 – 277
- Yang, X., Tang, XP., Zhang, YH., et al.(2015). Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of hepatic copper content, as determined using the entire core of a liver biopsy sample. *Hepatology*,62:1731.
- Walshe, J.M.(1984). Copper: its role in the pathogenesis of liver disease. *Semin Liver Dis*, 4(3): p
- Wang, Y., Xuan, H., Zhao, T., Li, X., Li, S., Hu, W. (2023). A study of linear measurement and clinical correlation of brain atrophy in Wilson's disease. *Front Hum Neurosci.* 2023 Mar 28;17:1142082. doi: 10.3389/fnhum.2023.1142082. eCollection 2023.PMID: 37056963
- Wiebers, DO., Wilson, DM., McLeod, RA., Goldstein, NP.(1974). Renal stones in Wilson's disease. *Am J Med.*,67: 249-254.. 252-63.

9. BÖLÜM

RADYOTERAPİ SONRASI AKCİĞER HASARI

Uzm.Dr.İmren MUTLU HAYAT

SBU M.Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Göğüs Hastalıkları Bölümü

İmrendr21@gmail.com

ORCID: 00009-0005-4772-2507

GİRİŞ

Radyasyon tedavisi hem erken dönemde akut toksisite hem de geç dönem etkileri görülmektedir. Akut reaksiyonlar tedavi sırasında ya da hemen sonrasında ortaya çıkan reaksiyonlardır. Halsizlik cilt reaksiyonları eritem kendiliğinden geçer tedavi veya ilaç dozunda değişiklik gerektiremezler. Geç dönemde görülen hasarlar ise doz sınırlayıcıdır. Radyoterapi torasik malignitelerin tedavisinde büyük yeri vardır. (Erdoğan, Sarıkamuşoğlu, 2006) Radyoterapi kullanımı kanserli dokunun yanında normal dokularada zarar verdiği için radyoterapi (RT) uygulaması için ciddi bir handicap olmuştur. RT Kanser tedavisinde palyatif, profilaktik, adjuvan, neoadjuvan ve küratif amaçlar için kullanılır. Radyoterapi uygulanmasında tümör yükünü azaltmak ya da ortadan kaldırmak normal dokunun da korunması asıl hedefdir. RT’de normal dokunun da zarar görmesi RT’nin her vakada kullanılmasını sınırlamıştır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar sayesinde RT teknolojisindeki yeni gelişmeler, radyasyona bağlı normal doku hasarı minimuma indirildiğini göstermektedir (Argüder,etall 2014). Radyasyona bağlı akciğer hasarı ve bunun sonucu olarak da solunum yetmezliği ve ölüm nedeni ile radyasyon pnömopatisi en ciddi komplikasyonlardır (Movsas, et all 1997).

Anormal radyolojik bulguların radyasyona enfeksiyona veya tümöre bağlı olduğunu tesbit etmek zor olmaktadır. Radyasyon pnömonitisi olarak öngörülen olguların %28'inde kalp hastalığı enfeksiyon amfizem gibi eşlik eden durumlara bağlı olarak teşhiste zorluklarla karşılaşmıştır (Kocak Z, et al. 2005).

Radyoterapinin akabinde, tümör nekroz faktörü- α (tumor necrosis fac_tor-alpha: TNF- α) ve interlökin 1- α (interleukin 1-alpha: IL-1 α), interlökin-6 (IL-6) gibi proenflamatuar sitokinlerde artış görülmektedir (15). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi öncesi yükselmiş IL-6 düzeyleri, RT'ye bağlı akciğer hasarı ile ilişkili bulunmuştur (16) Chen Y, et al 2001).

Farelerde yapılan bir çalışmada Kan tetkiklerinde sitokin düzeylerine bakılarak radyasyon hasarını tahmin etmek için çalışmalar yapılmıştır. RT sonrası alınan bronkoalveolar lavaj sıvısındaki interferon-gama'nın (IFN- γ), nötrofil sayısını ve protein konsantrasyonunu azalttığını göstermiştir (Rosiello RA, et al 1993) IFN- γ , nötrofil birikimini ve fibroblastların kollajen sentezini engelleyerek, radyasyona bağlı olan akciğer hasarını azaltmış, fakat tam olarak klinik uygulamaya girmiş ve tedaviyi planlamada bir belirleyici olma özelliği bulunmamıştır (Merrill 2014).

1. TANI

Radyoterapi sonrası ortaya çıkan pnömonitisin tanısı, genellikle radyoterapinin zamanı ile semptom ve bulguların başlaması arasındaki zaman ilişkisi, Radyoterapi bölgesindeki radyolojik değişiklikler ancak başka hastalıkların (ilaca bağlı toksisite perikardit kardiyojenik ödem tromboemboli enfeksiyon, tromboemboli, lenfanjitik yayılım, tümör progresyonu, ilaca bağlı akciğer toksisitesi, perikardit, kardiyojenik ödem gibi) tanılarının dışlanmasıyla konur (Kocak Z et al 2005).

Radyoterapi sonrası kan testleri spesifik değildir. Lökosit sayısı ve C-reaktif protein ile laktat dehidrogenaz düzeyinde hafif artış gözlenebilir. Eritrosit sedimentasyon hızında artma gözlenebilir. Radyoterapinin yapmış olduğu Pulmoner Komplikasyonları, semptomlu hastaların akciğer grafisi başlangıçta normal olabilir. Fakat sonraki zamanlarda pulmoner hasarlanması radyolojik olarak görülebilir. RT başlangıcında ilk olarak perivasküler belirsiz infiltrasyonlar, daha sonra da alveolar yamalı infiltratlar gözlenmektedir. Daha sonraki za-

manlarda ise akciğer bulguları belirginleşir, yoğun opasitelerin kaba retiküler görünümüne ve sonrasında hacim kaybı gözlenmiştir (Larici AR et al. 2011).

Radyoterapi toksisitesi radyoterapi tedavinin bitiminden ilk 90 gün içinde olursa akut 90 günden sonra ortaya çıkarsa geç komplikasyon olarak kabul edilir. Radyasyon pnömonisi akut akciğer hasarı olarak bilinir. Genellikle yoğun radyoterapi ve kemoterapi protokollerinde tedavi esnasında gelişebilir (Mach-tay et al. 2005) Radyasyon pnömonitisi genellikle bir dışlama tanısıdır (Kocak Z et al. 2005).

Geç dönem radyasyon toksisitesinin fonksiyonel değerlendirilmesinde en objektif metod solunum fonksiyon testleridir. Solunum fonksiyon testlerinde çoğu hastada radyoterapi sonrasında hafif ve geçici değişiklikler görülebilir. Genellikle tedavi bitiminden iki üç ay sonra ilk ölçülebilen bozukluklar ortaya çıkar, dört altı ayda bozukluk maksimuma ulaşır. ve 8-24 ay içinde normale döner. (Fraser RS Muller NL, Collman N, Pare 1999).

Akciğer volümleri ve diffüzyon kapasitesi ölçümü gereklidir. Radyasyon sonrası bir miktar bronşial obstrüksiyon gelişimine bağlı olarak FEV1’de minimal değişiklikler görülür. Akciğer kompliyansının göstergesi olan total akciğer kapasitesi (TLC) ve zorlu vital kapasite (FVC) obstrüksiyon olmaksızın akciğerde katılma gelişimine bağlı olarak orta düzeyde düşüklük beklenir (Ab-rat, Raymond P 2002).

Akciğer fonksiyon testlerinin akciğer etkisinin derecesini belirlemede Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) ile spirometri gibi yararı belirlisiz olarak kabul edildi. Torasik radyoterapi sonrasında akciğerin fonksiyonlarında DLCO’daki değişimlerle arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Schröder C et al 2017).

Radyasyon bağlı pnömonide akciğer alveollerine ve interstisyuma lenfosit, makrofaj ve mononükleer hücreler birikmektedir. Bu dönemde akciğerdeki değişimler infeksiyöz pnömonilere benzemektedir, Fakat ayırım yapıldığında radyasyon pnömonisinde nötrofillerin olmaması önemlidir. Bu nedenle bu döneme pnömoni yerine alveolitis olarak belirtilmesi daha uygun olacağı düşünülmektedir. Tip II pnömositlerde proliferasyon ve hava yollarında köpüksü makrofajlar bulunmaktadır. Bir çalışmada RT uygulanan hastaların BAL sıvılarında %75’inde lenfosit tesbit edildiği, fakat hastaların %10’unda klinik radyasyon pnömonisi meydana geldiği gözlenmiştir (Okulu, Türk Toraks Derneği 2006).

Radyasyondan ilk etkilenen Tip I pnömositlerdir bu hücreler mitotik indeksi yüksektir. Tip I pnömositlerin apoptozise uğramaları sonucunda Tip II hücrelerde proliferasyon ve hiperplazi meydana gelmektedir. Alveol septal duvarlarında kalınlaşma ve alveol epitelinde deskuamasyon boşluğa doğru

olmaktadır. Radyasyon pnömonisinde Tip II pnömositler ve vasküler endotel hücreleri hedef alınmakta bu iki hücre grubunun radyasyona bağlı olarak oluşan serbest oksijen radikallerinden etkilendiği görülmüştür. Buna bağlı olarak pulmoner parankim bunun yanında vasküler yapılarda da değişiklikler ortaya çıkar. RT'ye bağlı olarak vasküler kayıplar vasküler endotel hücrelerindeki hasar sonucunda oluşmaktadır. Vasküler endotel hücrelerinin dört önemli görevi bilinmektedir. ACE üretimi, prostasiklin ve tromboksan üretimi, plazminojen aktivatör aktivitesi ve endotelial fonksiyon olmak üzere önemli rolü vardır. RT'den sonra ACE seviyelerinde düşme olmaktadır. Vasküler endotel hasarı ile kapiller geçirgenlik artmakta ve alveoler boşluğa protein eksüdayonu birikmektedir. RT'ye bağlı oksidatif stres ve reaktif oksijen radikalleri ortaya çıkmakta bu da hücre hasarına yol açmaktadır. Ayrıca, RT'den sonra nitrik oksit sentetaz (NOS) düzeyleri dokuz kat artış göstermektedir. NOS'ın potent bir vazodilatör olması ve buna bağlı olarak proteinlerin kolayca vasküler yatak dışına çıkışını ve hücre göçünü meydana getirdiği düşünülmektedir (Yılmaz, S 2012).

Çalışmalar radyasyona bağlı akciğer hasarını gösteren spesifik bir laboratuvar testi tam netlike kazanmamıştır. Bir çok hastada C-reaktif protein (CRP) g normal seviyelerde görülür yüksek olanlarda bakteriyel pnömoniden ayırt etmek oldukça zordur. Akciğerde gelişen inflamasyonun tesbiti enfektif patolojilerden farkı için bronşiyal lavaj örneklemelerinin sitolojik ve immünolojik incelemeler yapılmakta olup halen araştırılmaktadır (Schröder C et al.2017).

2. PATOLOJİ

Radyoterapiye bağlı akciğer etki süreci ve patofizyolojisinde alveol yapısında bulunan tip I, tip II pnömositler, alveoler makrofajlar ve interstisyel tabaka akciğer hasarının çok önemli rol oynamaktadır. Tip I pnömositler epitelyal hücreler olarak bilinir, tip II pnömositler ise sürfaktan üreten epitelyal hücrelerdir. Radyasyon etkisine maruz kalan akciğer dokusunun cevabı ilk olarak tip

II pnömonositlerinden alveolar boşluğa sürfaktan salgılaması ve bunu takiben lamellar cisimlerinde azalma olmakta, endotel hasarına bağlı olarak perivasküler ödem meydana gelmektedir. Bu süreç haftalar içerisinde alveol duvarında değişikliklere neden olur. (Movsas B et al 1997, Ward HE et al 1993)

Tip II pnömonositlerin ve damar düz kas hücrelerinin fibrotik süreçte septaları doldurmasıyla kapiller damarlarda hasarlanma gösterilmiştir (Movsas B et al 1997). Tip II pnömonositler inhibe durumda ise kapiller damarlar rejenere olabilirken radyasyon hasarına bağlı fibrozis kaçınılmaz hale gelmektedir (Ward HE et al 1993) (Trott KR, et al 2004)

Tablo 2: Radyoterapiye bağlı akciğer radyasyon hasarının histopatolojik derecelendirmesi Akut faz (RT sonrası 1-2 ay)

Akut faz (RT sonrası 1-2 ay)	Eksudasyon: vasküler konjesyon, ödem, inflamuar cevap Klinik olarak semptom yok
İntermediate faz (2-9 ay)	Hiyalin membran formasyonu Tip II pnömosit çoğalması Makrofajlar hava keseciklerini doldurur Devam eden ödem
Onarım fazı (6-9 ay)	Tip I ve tip II hücrelerde azalma Bazal membran kalınlaşması Kapiller rejenerasyon
Geç/kronik (>9 ay)	Pulmoner fibrozis Tip I pnömositler skar doku ile yer değiştirir.

Genel olarak kabul edilen görüş, radyasyon hasarında en önemlisi akciğerdeki hedef hücrelerin tip II pnömonositler ve vasküler endotel hasarı olmasıdır. Radyasyon tip I pnömonositleri kolayca hasarlar alırken, tip II pnömonositler ise cevabı hasara çoğalarak yanıt vermesidir (Movsas B, et al, 1997)

Fibrotik süreçte eğer tip II pnömonositler inhibe ise radyasyon hasarına bağlı fibrozis meydana gelmektedir tip II pnömonositlerin ve damar düz kas hücrelerinin septaları doldurmasıyla kapiller damarlar hasarlanmış olur (Ward HE et al 1993) (Trott KR, et al 2004).

Akciğerde RT hasarına bağlı gelişen RT pnömonisi histopatolojik dereceleri Tablo 2’de, radyasyon pnömonisi ve fibrozisi patofizyolojisi ise Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3: Radyasyon pnömonisi ve fibrozisinin patofizyolojisi

Radyasyon pnömonisi	Radyasyon fibrozisi
Tip II pnömositlerde atipi	Fibrin birikimi
Alveoler duvarda ödem	İnterstisyel alanda atipik fibroblastlar
İntersitisyel alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu	
Alveoler makrofaj birikimi	
Alveoler kanallar ve alveollerin hiyalin membranla kaplanması	

Radyasyona bağlı meydana gelen fibrozis, radyasyonla uyarılan hücreler ve çeşitli sitokinler önemli rolleri vardır. Klinik olarak en önemli rol alan sitokin, dönüştürücü büyüme faktörü (transforming growth factor) beta 1 (TGF- β 1), bunlar fibroblast kollajen biriktirmeyi uyarmaktadır. Yapılan çalışmalarda RT sonrası ölçülen plazma TGF- β 1 seviyesinin, pnömonitis gelişim riskini belirlemede düşünülmüşse de son çalışmalar bunu desteklememiştir (Anscher MS et al 1998) (Mazon R, et al. 2010). Hayvan çalışmalarında da, radyasyona bağlı akciğer hasarı sonrasında, TGF- β 1 aracılığıyla histopatolojik olarak belirgin fibrozis gelişmeden önce, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor: PDGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (basic fibroblast growth factor: bFGF) gibi potent fibroblast mitojenlerinin arttığı gösterilmiştir (Rubin P, et al. 1995)

3. KLİNİK TABLO

3. 1. Klasik Radyasyon Pnömonisi

Klinik olarak bulgular radyoterapiyi takiben haftalar ile aylar içinde ortaya çıkar. Özellikle de radyoterapinin tamamlanmasını takip eden ilk 3 ay içinde kendini gösterir. Klinik semptomlar arasında eforla ya da istirahatatta ortaya çıkan nefes darlığı, göğüs ağrısı kuru öksürük, hafif ateş, ile kendini gösterir. Fizik muayenede konsolidasyona ait bulgular ince raller plevral sürtünme sesi muayenede saptanır(Machtay M et al 2005)

Kuru öksürük subfebril ateş plöretik göğüs ağrısı sıklıkla olamkla beraber en karakteristik semptom dispnedir. Radyasyon sahasının dışındaki bir alanda infiltrasyon varlığı radyasyon pnömonisini tam olarak ekarte etmese de, tanıdan uzaklaştırdığı Kabul edilmektedir.Radyolojik görünüm göz önüne alındığında toplumsal kökenli pnömoni, fırsatçı enfeksiyonlar ve malignitenin progresyonu radyasyon pnömonisini taklid edebilir.(Erdoğan,Sarıkamuşoğlu,2006)

Radyasyonun akciğerde olan radyolojik etkilerine ragmen çoğu hasta da asemptomatik olabilir.Semptomlar radyoterapinin tamamlanmasından 2-3 ay bazen altı ay ,nadiren ilk altı ay içerisinde ortaya çıkar.Sinsi başlangıçlı ve inatçı kuru öksürük halsizlik eforla ortaya çıkan ve steroide iyi cevap veren nefes darlığı en yaygın semptomlardır.Nefes darlığı genellikle hafiftir. Ama solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Bazen göğüs ağrısı eşlik edebilir.Hemoptizi nadirdir.genellikle düşük derecede bir ateş olur.Ateş bazen pikler halinde yükselir

(Fraser RS Muller NL,Collman N, Pare PD 1999)

Tablo 1: RTOG akut radyasyon morbiditesi, CTCAE pnömoni, RTOG/EORTC geç radyasyon morbiditesi değerlendirme sistemleri (Şahin B. Oral E N.2011)

	0	1	2	3	4	5
CTCAE (versiyon 4.0)		Asemptomatik, sadece klinik ya da tanısal gözlem, girişim gerekli değil	Semptomatik, medikal girişim gerekli, gündelik yaşamı kısıtlar Şiddetli	Semptomlar, kişisel gündelik yaşamı kısıtlar, O2 gerekli	Yaşamı tehdit eden solunum bozukluğu, acil girişim gerekli (trakeostomi ya da entübasyon gibi)	ÖLÜM
		Fiziksel aktivite ile hafif kuru öksürük ya da nefes darlığı	Narkotik ilaç gerektiren devamlı öksürük/ dinlenmekte iken olmayan hafif eforla olan nefes darlığı	Narkotik ilaca yanıt vermeyen şiddetli öksürük ya da dinlenmekte iken olan nefes darlığı/ klinik ya da radyolojik akut pnömoni/ arada O2 ya da steroid gerekmes	Şiddetli solunum yetmezliği/ devamlı oksijen/ ventilasyon desteği	ÖLÜM
		Asemptomatik ya da hafif semptomlar (kuru öksürük), radyografik değişiklik az	Orta dereceli semptomatik fibrozis ya da pnömoni (şiddetli öksürük), hafif ateş, yamasal radyografik değişiklik	Şiddetli semptomatik fibrozis ya da pnömoni, dens radyografik değişiklik	Şiddetli solunum yetmezliği/ devamlı oksijen/ ventilasyon desteği	ÖLÜM

Kısaltmalar: CTCAE, “Common Terminology Criteria for Adverse Events”; O2, oksijen; RTOG, “Radiation Therapy Oncology Group”; EORTC, “Europi-

Tedaviye bağı pnömonit göğüs radyografisi ile ilgili olarak, düşük özgülüğü nedeniyle bir tarama araştırması olarak kullanılabilirken, enfeksiyöz süreçlerin metabolik aktivitesinin malign tümörlerle potansiyel örtüşmesi nedeniyle PET'in rolü hala belirsizdir. Göğüs BT, erken parankimal değişikliklerin ve bunların evriminin değerlendirilmesine izin verir, bu nedenle akciğer parankimi çalışması için altın standardı temsil eder [Bununla birlikte, çeşitli BT modellerinin üst üste binmesi nedeniyle tanı karmaşıktır ve bu senaryoda radyasyon pnömonisi (RP), immün kontrol noktası inhibitörleri ile pnömoni (CIP) ve akciğer tutulumunun hastalık progresyonuna bağlı olma olasılığını dikkate almalıyız. pulmoner lenfanjit olarak kendini gösterebilir Bunlara ek olarak enfeksiyöz pnömoni açısından da ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bu son nokta ile ilgili olarak, COVID-19 pnömonisine de odaklanmak gerekir. (Grassi et al 2023)

Radyasyon pnömonisi akut akciğer hasarını temsil eder.Genellikle tedavi bitiminden sonra ortaya çıkmakla birlikte yoğun radyoterapi ve kemoradyoterapi protokollerinde tedavi esnasında da gelişebilir (Erdoğan,Sarıkamuşoğlu,2006).

Radyasyon bağı pnömoni gelişiminde rol alan yaş, lezyonun yerleştiği bölge beraberinde kemoterapi uygulanması ve sigara içimi önemli faktörlerdendir. Radyoterapinin akciğerde oluşturacağı değişiklikleri değerlendirmede akciğer filmi yeterli olmamaktadır. Radyoterapi uygulanımı yakın zaman diliminde olanlara ve akciğer rahatsızlıkları olan hastalara, toraksın bilgisayarlı tomografisi (BT) ile değerlendirilmesi uygun olacaktır. Görüntülemeye İnterstisyel infiltratif ve/veya buzlu cam opasitesi saptanması enfeksiyon hastalıkları ile ayırt etmek zor olmaktadır. Bu hastalıklara ateşin eşlik etmesi enfeksiyonun ekarte edilmesi için bir dizi inceleme ve tetkikler gerektirmektedir (Kocak Z et al. 2005, Welker L et al 2004)

Radyoterapiye bağı akciğer etkilenmesinde spirometrik parametreler çoğunlukla geriye döşlü iken difüzyon ölçümlerindeki anormallikler geriye dönüş olasılığı düşüktür (Lopez et al 2012).

Radyoterapiden kaynaklı akciğer de ilk önce enfeksiyöz nedenlerin dışlanması gerekmektedir.Tanı amaçlı bronkoskopi ve bronkoalveoler lavaj (BAL) gereklidir. BAL'da %90'a varan lenfositlerden saptanır. BAL'da lenfosit tesbiti

de prognozun iyi olduğunun bir göstergesidir (Kayaca O 2014)

Radyasyona bağlı akciğer hasarının tedavisinde standart bir tedavi protokolu olmamaktadır. Çoğunlukla ağır (grade 3/4) dercec radyasyon pnömonisinde 2 hafta boyunca günde 1mg/kg kullanılması uygun görülmüştür. Hastalara intravenöz kortikosteroid uygulanması için kısa süreli hastane yatış yapılmaktadır. Radyoterapinin sonrası kısa sürede meydana gelen radyasyon pnömonisi ağır seyredebileceğinden daha agresif tedavi yaklaşımlarının uygulanması gerekmektedir. (Rübe CE et al 2004).

Radyasyon pnömonisi orta şiddette (grade 2) olan hastalara düşük doz kortikosteroid günde (0,5-0,75 mg/kg/gün prednizolon) şeklinde tedavi uygulanabilir. Hastanın şiddetli bir tabloya (grade 3) geçmemesi açısından hastanın yakın takibi önemlidir. Tedavi kortikosteroid dozları uygun şekilde azaltılarak devam edilir. Birkaç hafta sonra verilen doz 2 haftada 10 mg olacak şekilde azaltılmalıdır. Steroid dozunda düşme yaparken de dikkat edilmeli semptomlarda tekrar kendini gösterebilir. Nüks görüldüğünde enfeksiyon varlığının ekarte edilmesi önemlidir. Eğer radyasyona bağlı pnömoni nüksü ise kortikosteroid dozu tekrar arttırılmalıdır (Rübe CE et al 2004, Fujino M, et al 2006).

Bazı olgularda kortikosteroid dozu uzun süre vermek gerekebilir. Grade 3 ve yoğun grade 2 radyasyona bağlı akciğer hasarında tedavi steroidle 2-4 ay uygulama yapılmalıdır. Steroidlerin 6 aydan sonraki etkileri ise tartışmalıdır. Fakat bazı olgularda kortikosteroid tedavisini uzun süreyle vermek gerekebilir. Kortikosteroid beraberinde aynı zamanlı düşük doz profilaktik antibiyotik kullanımı da tartışmalıdır. Radyoterapi sonrası gelişen interstisyel pnömoni diğer hastalıklarla ayırıcı tanısında bronkoskopi ya da diğer invaziv tanısal işlemler gerekmektedir (Machtay M 2008).

4. BRONŞİOLİTİS OBLİTERANS ORGANİZE PNÖMONİ

Radyasyon pnömonisi ve fibrozis torasik radyoterapinin iyi bilinen komplikasyonlarıdır, ancak daha az görülen komplikasyonlar arasında Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni (BOOP) ve eozinofilik pnömoni yer alır (Cottin V et al 2004).

Göğüs radyoterapisi sonrası BOOP'un patofizyolojisi bilinmemektedir. İlk radyografik değişiklik genellikle ışınlanmış akciğerde hava bronkogramları ile

yamalı alveolar infiltratlara ilerleyen yaygın bir pustur (Rosiello RA et al 1990).

Bir bronşio-alveolar lavaj (BAL) sıklıkla bir lenfositozu ortaya çıkarır ve hem nötrofil hem de eozinofil de bulunabilir (Crestani B VD et al 1998). Açık akciğer biyopsisi tanı koymak için tercih edilen yöntemdir (Epler GR 2001)

Radyolojik ve klinik açıdan hem BOOP hem de radyasyon pnömonisi benzer bir tabloya sahip olabilir. Radyasyon pnömonisi aynı zamanda bir alveolar ek-südatif bileşen ile birlikte bir interstisyel pulmoner inflamasyon ile de ilişkilidir (Jarvenpaa Ret al 2006)

Ancak radyasyon pnömonisi geri dönüşümsüz akciğer hasarına yol açabilir ve radyasyon fibrozisine dönüşebilir. BOOP, genellikle radyasyon pnömonisinden daha uzun olan radyoterapinin tamamlanmasından birkaç ay sonra ortaya çıkma eğilimindedir (Nambu A et al. 2002)

Klinisyenin radyoterapi sonrası bir ortamda BOOP olasılığının farkında olması gerektiğini ve bronkoskopi ile enfeksiyöz bir nedenin dışlanması için kortikosteroidlerle tedaviye başlamanın gerekçelendirildiğini öneriyoruz. Kesin tanıdan bağımsız olarak hastalarda radyoterapi sonrası bildirilen tüm interstisyel akciğer hastalıklarının steroidlere dramatik olarak iyi yanıt verdiği açıklanmıştır steroid tedavisinin kesilmesinden veya azaltılmasından bir ila altı hafta arasında ortaya çıkar. Radyoterapi sonrası interstisyel akciğer hastalıklarının uzun vadeli sonuçları, kortikosteroid tedavisi hemen başlatıldığında mükemmel görünmektedir (Prakash UB. 1999).

Tedavi olarak öncelikle steroidi günde 1mg/kg 1-3 ay uygulanması, sonrasında steroidi 3 ay 40mg/gün, daha sonra ise steroidi 10-20 mg/gün toplam bir yıl tedavi verilir. Radyasyona bağlı pnömonide kortikosteroid tedavisine cevap oldukça iyidir. Klinik düzelme bir haftada kendini gösterir. Radyolojik olarak da düzelme 2 ile 4 haftada gözlenmiştir. Bir yıldan kısa süren tedavilerde rekürrens görülebilir (Oymak FS et al 2005, Arbetter KR, et al 1999).

5. AKCİĞER FİBROZİSİ

Radyoterapinin bitiminden 6 ay sonra pnömoninin gec belirtileri olarak ortaya çıkar. Akut pnömoni olmadan da görülebilir. Radyolojik görünüm 2 yıl içinde stabilize olur. Patolojik olarak gelişen inflamatuvar infiltratların yerini fibrozise bırakır. Kapillerlerin oblitere olmasıyla iskemi gelişir. Oluşan fibrozis

az da olsa kronik restriktif solunum yetmezliğine ve çok daha naz görülene ölüme yol açabilir. En sık klinik tablo ise bronşektazidir (Kayaca O 2014)

Radyasyona bağlı akciğer fibrozisi (RILF), kronik enflamasyon ve abartılı organ onarımı ile birlikte ilerleyici bir akciğer hasarı olarak ortaya çıkan, akciğer kanseri hastalarında radyoterapinin ciddi bir yan etkisidir. RILF, tümör hücrelerini etkili bir şekilde öldürmek için gereken radyasyon dozunu sınırladığı ve normal akciğer fonksiyonunu azalttığı için akciğer kanseri hastalarının iyileşme oranını ve iyilik halini iyileştirmenin önünde büyük bir engeldir. Kesin mekanizma net olmamakla birlikte, biriken kanıtlar, çeşitli hücrelerin, sitokinlerin ve düzenleyici moleküllerin, RILF’de meydana gelen doku yeniden organizasyonu ve bağışıklık tepkisi modülasyonunda yer aldığını göstermektedir (Ding N.H et al 2013).

Radyasyona bağlı gelişen pulmoner fibrozisin tedavi seçeneği destek tedavisidir. Enfeksiyon olduğunda antibiyotik bronkodilatörler oksijen desteği yer alır.Oksijenin yeterli olması için kardiyak ve dolaşımın sağlanması ve tedavisi anemi varsa düzeltilmesi gerekmektedir. Pulmoner rehabilitasyon uygulamasının yararının olup olmadığı tam açıklığa kavuşmamaktadır. Hasta solunum yetmezliği ile immobil hale gelirse derin ven trombozu açısından profilaksi uygulaması unutulmamalıdır. Sigara kullanılmaması konusunda şiddetle uyarılmalıdır (Machtay 2008).

Radyasyonun yüksek dozları akciğere yaptığı hasar tiplerinden en çok korkulan ve ciddi komplikasyonlarından biri bronkoplevral fistüldür. Bronkoplevral fistül çoğunlukla postoperatif dönemde görülmekte ve radyoterapi ve kemoterapi alanlarda anlamlı ve yüksek oranda gözlenmiştir. Neoadjuvan kemoradyoterapi verilen hastalarda, bronşial güdüğün güçlendirme amacıyla interkostal flep gibi yöntemlerin uygulanması fistül riskini azaltmaktadır (Birdas TJ et al 2012).

Mediastinal olan tümörlerde (akciğer, ösefagus, lenfoma gibi) uygulanan Radyoterapi sonucu sekonder olarak bronkoösefageal fistül (BÖF) oluşabilir. Hayatı tehdit eden komplikasyonlardandır. Tedavisi ise hastanın durumuna ve semptomların derecesine, BÖF’ün lokalizasyonuna göre belirlenir.Cerrahi olarak self-expanding metalik stentler,perkütanöz gastrostomi, silikon ösefageal protezler, ve ösefageal baypas uygulanabilir (Argüder Eet al 2012, Chen YHet al 2012, Valenti V, et al. 2008).

6. TEDAVİ

Radyasyona bağılı olarak gelişen akciğer fibrozisinin tedavisinde klinik veriler istenildiği gibi değildir. Akciğer fibrozisinin patofizyolojisini ortaya çıkarmak tedavi başarısını arttıracaktır. Patolojik olarak fibroblast, miyofibroblast, inflamatuvar hücreler ile kollajen gibi ekstrasellüler matriks proteinleri dokuda bulunur ve skar dokusu oluşur. Böylece akciğer fonksiyonu bozulur. Klinikte radyoterapiden 2-4 hafta sonraki erken dönemde gelişen radyasyon pnömonisinin saptanması akut pnömoni ve geri dönüşümsüz fibrozisi önleyecektir (Kayaca 2014).

Tedavide sitokin ve büyüme faktörlerinin inhibitörleri araştırılmaktadır. Radyasyon sonrası makrofajlardan oksijen radikalleri ve türleri ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple antioksidan tedavilerin yeri araştırılmıştır. Radyasyon pnömonisinde TNF α 'nın rolü büyüktür. Akciğer hasarından sonra doku hasarı ve geri dönüşümsüz etkileri kaşeksi meydana çıkardığı gösterilmiştir. Bu sebeple hasarı önlemek için anti- TNF antikörlerin kullanılması fayda sağlayabilir. Nötrofil elastaz inhibitörleri, nötrofil ve kollajen depolanmasını engeller. Kortikosteroid tedavinin birçok organ ve dokunun irradiasyonunda yararlı olduğu belirtilmiştir (Ding N-H et al 2013).

Kortikosteroidler antienflamatuvar etkileri ile tedavinin temelini oluşturur. Kortikosteroid dozu 2 hafta günde 60- 100mg/gün daha sonraki günlerde ise 3-12 hafta içinde azaltılarak verilmelidir. Tedavinin bitiminde sonra rekkurens görülebilir. Ancak profilaktik olarak ilaç vermenin faydası gösterilememiştir (Ding N-H et al 2013).

Steroid tedavisi için önerilen tedavi uygulamaları en az 50-60 mg/gün ve-rip daha sonraki sürelerde yavaş yavaş azaltarak kesmeyi öneren çalışmalarda vardır. Fibrozis geliştikten sonra geri dönüşüm zordur. Hastalığın klinik durumuna göre ilerleyici dispneye yol açabilir (Berkey FJ 2010).

Sonuç olarak kortikosteroid tedavisinde doz, süre ve azaltma hızı kesin olmamakla beraber her iki haftada bir 10 mg doz düşürülerek 12 haftada kesilmesi önerilmektedir (Mactay M 2004).

7. RADYASYON PNÖMONİSİNDE TEDAVİSİNDE OLASILIKLARI

Sitoprotektif ajanların geliştirilmesi ile maksimum radyoterapi dozu verilerek toksik etkilerden korunma sağlanmaya çalışılmıştır. Bir thioester olan amifostin selektif olarak normal dokular tarafın dan alınan sitoprotektif ajandır. Tümü ileri evre 146 akciğer kanserli hastada hergün radyoterapiden 15 dakika önce amifostine verilmesi ile pnömoni ve akciğer fibrozu insidansının azaldığı gözlenmiştir. (Antonadou D, et al N 2001).

Anjiotensin converting enzim (ACE) ve anjiotensin II tip 1 reseptör blokerinin hayvan çalışmalarında radyasyona bağlı akciğer hasarından ve fibrozis gelişiminden koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Molteni A, et al 2000).

Radyoterapinin yan etkilerini önleme konusunda birçok çalışma yapılmaktadır. Ülkemizde yapılan bir araştırmada D vitamini ile radyoterapinin olumsuz etkilerinin hafifletilebildiğini gösteren deneysel bir çalışmada gösterilmiştir (Yazıcı G et al 2011).

Radyasyonun olumsuz etkilerini azaltmaya yönelik yapılan çalışmalarda E vitamin Pentoxifillin, hiperbarik oksijen tedavileri denenmiş fakat radyasyon fibrozisine çok da etkileri olmamıştır (Graves PR et al 2010).

KAYNAKÇA

- Abratt, Raymond P.; MORGAN, Graeme W. (2002) Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer. *Lung cancer*, 35.2: 103-109.
- Anscher MS, Kong FM, Andrews K, et al. (1998) Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 41(5): 1029-35.
- Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, Athanassiou H, Kouveli A, Verigos C, Georgakopoulos G, Panoussaki K, Karageorgis P, Throuvalas N; (2001) Clinical Radiation Oncology Hellenic Group. In Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *int J Radiat Oncol Biol Phys*. Nov 15;51(4):915-22.
- Argüder, E., Yıldırım, B. A., & Hasanoğlu, H. C. (2014). Radyoterapinin Pulmoner

- Toksisiteleri ve Tedavisi. *Eurasian J Pulmonol*, 16, 150-158
- Argüder E, Aykun G, Karalezli A, Hasanoğlu HC. (2012) Bronchoesophageal fistula. *J Bronchology Interv Pulmonol*; 19: 47-9.
- Arbetter KR, Prakash UB, Tazelaar HD, Douglas WW.(1999) Radiation-induced pneumonitis in the “nonirradiated” lung. *Mayo Clin Proc*; 74: 27-36
- Birdas TJ, Morad MH, Okereke IC, Rieger KM, Kruter LE, Mathur PN, Kesler KA.(2012) Risk factors for bronchopleural fistula after right pneumonectomy: does eliminating the stump diverticulum provide protection? *Ann Surg Oncol*; 19: 1336-42
- Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician* 2010; 82: 381-8
- Chen Y, Rubin P, Williams J, et al. (2001) Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;49(3):641-8.
- Chen YH, Li SH, Chiu YC, Lu HI, Huang CH, Rau KM, Liu CT. (2012) Comparative study of esophageal stent and feeding gastrostomy/jejunostomy for tracheoesophageal fistula caused by esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* ; 7: e42766.
- Cottin V, Frogner R, Monnot H, Levy A, DeVuyst P, Cordier JF. (2004) Meme kanseri için radyasyon tedavisinden sonra kronik eozinofilik pnömoni. *Eur Respir J.*; **23** :9–13
- Crestani B VD., Roderi S, et al. Bronşiolitis obliterans organize pnömoni sendromu meme radyasyon tedavisi ile tetiklenir. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; **158** :1929–1935.
- Ding N-H, Li JJ, Sun L-Q. (2013) Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis. *Current Drug Targets*; 14: 1347-56.
- Epler GR. Bronşiolitis obliterans organize pnömoni. *Dahiliye Arşivleri*. 2001; **161** :158–164. doi: 10.1001/archinte.161.2.158
- Erdoğan, Sarıkamuşoğlu,2006 Diffüz Akciğer Parankimal Hastalıkları 427-436
- Fraser RS Muller NL,Collman N, Pare PD İrradiation. In: Fraser and Pare (eds). (1999) *Diagnosis of Disease of the Chest*. Philadelphia, WB Saunders Company:2592-608
- Fujino M, Shirato H, Onishi H, Kawamura H, Takayama K, Koto M, et al. (2006) Characteristics of patients who developed radiation pneumonitis requiring steroid therapy after stereotactic irradiation for lung tumors. *Cancer J*; 12: 41-6
- Grassi F, Granata V, Fusco R, De Muzio F, Cutolo C, Gabelloni M, Borgheresi A, Danti G, Picone C, Giovagnoni A, Miele V, Gandolfo N, Barile A, Nardone V, Grassi R. (2023) Radiation Recall Pneumonitis: The Open Challenge in Differential Diagnosis

- of Pneumonia Induced by Oncological Treatments *J Clin Med*. Feb; 12(4): 1442
- Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS, Movsas B. (2010) Radiation pulmonary toxicity: From mechanisms to management. *Semin in Radiat Oncol*; 20: 201-7.
- Jarvenpaa R, Holli K, Pitkanen M, Hyodynmaa S, Rajala J, Lahtela SL, Ojala A. (2006) Meme kanseri ışınlanmasından sonra radyolojik pulmoner bulgular: Prospektif bir çalışma. *Açta Önkol.*; 45 :16–22.
- Kayaca O (2014) Radyasyon Pnömonisi Radiation Pneumonitis Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi ; 2 (3): 387-393
- Kocak Z, Evans ES, Zhou SM, Miller KL, Folz RJ, Shafman TD, Marks LB. (2005) Challenges in defining radiation pneumonitis in patients with lung can_cer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ; 62: 635-8
- Larici AR, del Ciello A, Maggi F, et al. (2011)m Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiographics*; 31(3): 771-89.
- Lopez Guerra JL, Gomez DR, Zhuang Y, Levy LB, Eapen G, Liu H, et al. (2012) Changes in pulmonary function after three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, or proton beam therapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ; 83: e537-43.
- Machtay,M et al. (2005)”Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non–small-cell lung carcinoma: Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience.” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 63.3: 667-671
- Machtay M. (2008) Pulmonary complications of anticancer treatment. In: Abelof MD, Armitage JO, Neiderhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Abelof’s Clinical Oncology*. 4th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 969-81.
- Mactay M. (2004) Pulmonary complications of anticancer treatment. In: Abeloff M, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Clin Oncol Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone*; p: 1237-50.
- Mazon R, Etienne-Mastroianni B, Pérol D, et al. (2010) Predictive factors of late radiation fibrosis: a prospective study in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 0; 77(1): 38-43.
- Merrill WW. (2014) Radiation-induced lung injury. www.uptodate.com. Topic last updated Jun10

- Molteni A, Moulder JE, Cohen EF, Ward WF, Fish BL, Taylor JM, Wolfe LF, Bri-zio-Molteni L, Veno P. (2000) Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an anjiotensine II type 1 receptor blocker. *Int J Radiat Biol.* Apr;76(4):523-32.
- Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ, Jr. (1997) Pulmonary radiation injury. *Chest.* Apr;111(4):1061-76.
- Nambu, A., Araki, T., Ozawa, K., Kanazawa, M., Ohki, Z., & Miyata, K. (2002). Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after tangential beam irradiation to the breast: discrimination from radiation pneumonitis. *Radiation Medicine*, 20(3), 151-154.
- Okulu, Türk Toraks Derneği, and Radyasyon Pnömonisi. "Özefajiti ve Bronşioliti Yrd." *Doç. Dr. Gürsel ÇOK Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı* (2006).
- Oymak FS, Demirbaş HM, Mavili E, Akgun H, Gülmez I, Demir R, et al. (2005) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia Clinical and roentgenological features in 26 cases *Respiration*; 72: 254-62.
- Prakash UB. (1999)"Işınlanmamış" akciğerde radyasyona bağlı hasar. *Eur Respir J.*; 13 :727-732
- Rosiello RA, Merrill WW, Rockwell S, et al. (1993) Radiation pneumonitis. Bronchoalveolar lavage assessment and modulation by a recombinant cytokine. *Am Rev Respir Dis* ;148(6 suppl 1):1671-6.
- Rosiello RA MWW. (1990) Radyasyona bağlı akciğer hasarı. *Klinik Göğüs Med.*; 11 :65-71.
- Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, et al. (1995) A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ; 33(1): 99-109.
- Rübe CE, Wilfert F, Palm J, König J, Burdak-Rothkamm S, Liu L, et al. (2004) Irradiation induces a biphasic expression of pro-inflammatory cytokines in the lung. *Strahlenther Onkol* ; 180: 442-8
- Schröder C, Engenhart-Cabillic R, Vorwerk H, et al. (2017) Changes in pulmonary function and influencing factors after high-dose intrathoracic radio (chemo) therapy. *Strahlenther Onkol*; 193:125-31.
- Şahin B. Oral. E N (2011) Antioksidan Ajanların Deneysel Olarak Oluşturulan Radyasyona Bağlı Akciğer Fibrozu üzerinde etkinliğinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi.
- Türk Toraks Derneği Okulu; (2006) Radyasyon Pnömonisi, Özefajiti ve Bronşioliti Yrd.

- Doç. Dr. Gürsel ÇOK Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
- Trott KR, Herrmann T, Kasper M. (2004) Target cells in radiation pneumopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Feb 1;58(2):463-9. PubMed PMID: 14751516
- Welker L, Jörres RA, Costabel U, Magnussen H. (2004) Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J*; 24: 1000-6.
71. Valenti V, Martínez-Cecilia D, Priego P, Cohen P, Martínez-Isla A. (2008) Bronchoesophageal fistula in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Transl Oncol* ; 10: 377-9
- Yazıcı G, Yıldız F, İskit A, Erdemli E, Sürücü S, Fırat P, Hayran M, Özyiğit G, Cengiz M. (2011) The effect of vitamin D prophylaxis on radiation induced pulmonary damage. *J Radiat Res* ; 52: 616-21
- Yılmaz, S. (2012) Akciğer kanserlerinde doz volüm histogram parametreleri ile radyasyon pnömonisi gelişim riskinin değerlendirilmesi. *Radyasyon onkolojisi ANKARA*
- Ward, H. E., Kemsley, L., Davies, L., Holecek, M., & Berend, N. (1993). The pulmonary response to sublethal thoracic irradiation in the rat. *Radiation research*, 136(1), 15-21.

10. BÖLÜM

ALZHEİMER HASTALIĞINDA AMILOİD PET GÖRÜNTÜLEME

Uzm. Dr. Kerim ŞEKER

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Nükleer Tıp Kliniği

kerimskr@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1683-1776

GİRİŞ

Artan yaşam beklentisi, nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklıklarında artış da dahil olmak üzere yeni küresel sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Dünya sağlık örgütü 2019 yılında dünya çapında yaklaşık 50 milyon kişinin demans-tan etkilendiğini bildirmekte olup, 2030 yılında yaklaşık 82 milyon insanın demans-tan etkileneceğini tahmin etmektedir. Her yıl yaklaşık 10 milyon yeni demans tanısı konulmakta olup, en sık görülen tip olan Alzheimer Hastalığı (AH) vakaların %60-70'ini oluşturmaktadır (Goedert et al., 2017).

Demans sendromlarının tanısı büyük ölçüde hastanın hikayesi ve hastalığı seyrine göre belirlense de ileri yaşlarda ortaya çıkan spesifik olmayan amnestik belirtiler, hareket bozuklukları, bilişsel ve davranışsal değişiklikler ile ortaya çıkabildiğinden doğru klinik tanının konması zorlayıcı olabilir. Hastalık pato-fizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve teknik ilerlemeler ile birlikte beyin görüntüleme yöntemleri artık demans tanısında daha belirgin rol oynamaktadır. Bu yöntemler hastaların henüz semptomlarının ortaya çıkmadığı erken dönemlerde tanımlanması sağlayabildiği gibi, bilişsel değişikliğe neden olan diğer nedenlerin dışlanmasını da sağlamaktadır (Rowley et al., 2020).

Pozitron emisyon tomografisi (PET), nörodejeneratif durumların erken dönemde tanımlanması için etkili bir araç olarak daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. 18F-florodeoksiglukoz (FDG), beyin metabolizmasındaki yaşa bağlı normal değişiklikleri, belirli demans tiplerini ve diğer nörodejeneratif süreçleri erken aşamada ayırt etmek için önemli bir teşhis aracı haline gelmiştir. Bazı FDG tutulum paternleri, belirli demans tiplerini ayırt etmede yardımcı olsa da, FDG beyin metabolizmasını spesifik olmaya bir şekilde gösterir ve patolojinin altında yatan substratları etkilemez (Collij et al., 2020).

Alzheimer Hastalığında, beyinde hücre dışında biriken amiloid- β ($A\beta$) kümeleri ve tau nörofibriller yumakları (NFY'ler) hastalığın temelinde yatan iki nöropatolojik özelliktir. Yakın zamana kadar AH'nin tanısını doğrulamanın tek yolu hastalıktan etkilenen bireylerin beyinlerinde ölüm sonrasında yapılan otopside bu proteinlerin gösterilmesi ile gösterilmesiydi. Amiloid ve tau proteinlerini hedef alan yeni PET ajanlarının geliştirilmesi ile daha kesin in vivo teşhis sağlamakta olup, özellikle AH'nin semptomatik evresini geciktirmeyi ve önlemeyi amaçlayan ilaçların geliştirilmesi için yapılan klinik çalışmalarda daha uygun deneklerin seçimine ve daha etkili tedavi izlemine olanak sağlamıştır (van Waarde et al., 2021). Bu proteinleri görüntülemek amacıyla amiloid ve tau proteinlerine özgü karbon ve flor ile işaretli PET ajanları geliştirilmiş olup, üç tane amiloid görüntüleme ve bir tane tau görüntüleme kullanılan PET ajanı FDA onayı almıştır.

1. AMİLOİD PET GÖRÜNTÜLEME

$A\beta$, Alzheimer hastalığı patogenezinin en sık çalışılan bileşenidir (Kocahan & Doğan, 2017). 1984'te George Glenner ve Caine Wong tarafından meningo-vasküler $A\beta$ 'nin izole edilmesi, AH'nin temel mekanizmalarının araştırılmasında bir dönüm noktasıydı (Masters & Selkoe, 2012). $A\beta$ 'nin çoklu formları, tip I yüzey proteini olan amiloid öncü proteinin proteolitik yıkımı ile üretilir. AH patogenezi ile ilgili birçok hipotez vardır. İyi bilinen amiloid hipotezine göre beyinde aşırı miktarda $A\beta$ proteinin, özellikle $A\beta_{42}$ 'nin, birikmesi amiloid plaklarının, nörofibriller yumakların birikmesi, sinaps kaybı ve sonuçta nöron kaybı ile karakterize olan AH ilişkili patolojinin nedenidir (Blennow et al., 2006).

Amiloid PET görüntülemenin ilk amacı klinik olarak AH tanısı alan hasta-

larda Aβ amiloidozu saptamaktı ve beklenildiği gibi hastaların büyük çoğunluğunda yüksek tutulum izlendi (Ng et al., 2007). AH'nin klinik teşhisinde altın standart olarak kullanılan amiloid PET'in AH tespiti için hassasiyeti %60-100 olarak bildirilmekte olup, çoğu çalışmada %90'nın üzerinde bir hassasiyete sahip olduğu gösterilmiştir (Morris et al., 2016; Ossenkoppele et al., 2013). Amiloid PET ile negatif görüntülemeye sahip olan hastaların oranının, AH tanısı konan ve daha sonra otopside alternatif bir patolojiye sahip olan hastaların oranı çok benzer olduğu gösterilmiş olup, bu durumun negatif amiloid PET taramasının gerçek negatif bulguları temsil edeceğini düşündürmektedir (Berg et al., 1998). Bu bulgular amiloid PET görüntülemenin AH'nin klinik yönetiminde umut verici ilk kanıtları sağlamaktadır.

2. AMİLOİD PET LİGANDLARI

Amiloid PET görüntülemeye geliştirilen ilk ajan olan ¹¹C-Pittsburgh B bileşenidir. Bu ajanın hafif AH tanısı olan hastalar ile sağlıklı kontrolleri ayırt edebileceği gösterilmiştir. Aβ patolojisine özellikle daha duyarlı olan frontal ve temporoparietal korteks gibi alanlarda artmış tutulum göstermektedir (Klunk et al., 2004). ¹¹C-Pittsburgh B bileşenin amiloid seçiciliği ve afinitesinin yüksek olmasına karşın, yarı ömrünün kısa olması ve yerinde siklotron gerektirmesi gibi teknik kısıtlımlar yaygın olarak kullanımını engellemektedir (Yeo et al., 2015).

¹¹C-Pittsburgh B bileşenin klinik kullanımını kısıtlayan faktörlerin önüne geçebilmek amacıyla 3 yeni ¹⁸F işaretli amiloid görüntüleme ajanı geliştirildi: ¹⁸F-florbetapir, ¹⁸F-florbetaben ve ¹⁸F-flutemetamol. Bu ajanlar ¹¹C-Pittsburgh B bileşenin yaklaşık 20 dakikalık kısa yarı ömrüne kıyasla 110 dakikalık önemli ölçüde uzun bir yarı ömre sahiptirler. Bu faktör özellikle klinik kullanımın yaygınlaşmasındaki en önemli sorun olan yerinde siklotron gerektirme engelini ortadan kaldırır. ¹⁸F-flutemetamol, ¹¹C-Pittsburgh B bileşenine benzer bir nörokimyasal bileşime sahiptir. ¹⁸F-florbetapir ve ¹⁸F-florbetaben organik bir bileşik olan stilbenden dayanır. bu üç ajan da klinik kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır (Chandra et al., 2019).

Beyinde amiloid birikimi AH tanısı için gerekli bir koşul olsa da, bilişsel gerileme oluşturmak için tek başına yeterli değildir. Bu durum, 60 yaşından büyük

bilişsel olarak sağlıklı bireylerin %20-40'nın yüksek serebral Aβ sahip olduğu gerçeği ile açıklanır. Bu nedenle amiloid PET görüntülemesinin negatif prediktif değeri oldukça yüksektir ve negatif bir amiloid PET taraması AH tanısını büyük oranda dışlar. Tersine pozitif bir amiloid PET görüntülemesi AH'nı teşhis etmek için yeterli değildir, bunun yerine amiloid varlığının hassas bir göstergesidir. Bu nedenle pozitif bir amiloid PET görüntülemesine sahip bireylerde, pozitif taramanın çıkarımları kişinin asemptomatik olup olmamasına veya bilişsel bozukluğun semptomlarına ve belirtilerine sahip olup olmamasına bağlıdır. Amiloid birikimi hastalığın seyrinde semptomların ortaya çıkmasından önce meydana geldiğinden, klinik bir evreleme ve patolojik durum belirteci olarak yardımcı olmaz. Ayrıca klinik uygulamada hangi hastalarda amiloid PET görüntüleme yapılacağına karar vermek dikkatli bir değerlendirme ve multidisipliner bir ekip yaklaşımı gerektirir (Dumba et al., 2019; Jansen et al., 2015).

3. AMİLOİD PET NE ZAMAN KULLANILMALI?

Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging ve Alzheimer's Association tarafından 2013 yılında bir dizi uygun kullanım kriteri oluşturulmuştur. Amiloid PET'in kullanılması gereken hasta türleri ve klinik durumlar tanımlanmıştır (Tablo 1). Bu tanımlamalara göre klinik değerlendirme ve muayene AH teşhisinde anahtar rol oynamaya devam etmektedir. Amiloid PET'in benzer semptomlar gösteren demans türlerinde ayırıcı tanıya gidilmesi amacıyla kullanımı önerilmektedir. Tanımlanan kriterlere göre amiloid PET'in kullanımı nedeni belirsiz bilişsel bozukluğu olan hastalarla sınırlandırılmalıdır. Bu grupta Aβ patolojisinin varlığının veya yokluğunun belirlenmesi tanısal kesinliğini artırmakta ve hasta yönetimini etkilemektedir (Johnson et al., 2013).

Amiloid PET görüntülemenin uygun olduğu üç klinik senaryo belirlenmiştir:

- Kalıcı hafif bilişsel bozukluk
- Atipik seyirli ve etyolojik olarak karşılık başlangıçlı demans
- Atipik olarak erken yaşta başlangıç gösteren demans (genellikle 65 yaşından önce)

Uygunsuz klinik kullanımlar, yüksek oranda Alzheimer tanısı almış olan hastalarda gereksiz ileri tetkiklerin yapılmasını, asemptomatik kişilerin taranmasını, aile öyküsü veya bilinen APOE4 aleli olsa bile bilişsel bozukluğu olma-

yan hastaların değerlendirmesini veya demans tablosunun şiddetini belirleme girişimlerini içerir.

4. AMİLOİD PET GÖRÜNTÜLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çoğu klinik uygulamada PET görüntüleri görsel olarak veya yarı niceliksel bir yöntem olan SUVR kullanılarak A β yükü açısından değerlendirilebilir. Kullanılan amiloid ajanına özgü doğrusal denklemler kullanarak kesin olarak standartlaştırılmış bir şekilde SUVR'yi 0 (A β yok) ile 100 (AH'de tipik A β birikimi) ölçeğinde bir birime dönüştüren Centiloid yöntemi de geniş kabul görmektedir.

Tablo 1. Amiloid PET'in Uygun Kullanım Kriterleri

Uygun Kullanım	Uygun olmayan Kullanım
Kalıcı ve ilerleyici açıklanamayan hafif bilişsel bozukluk	Tipik yaşta ve tipik başlangıçlı demans tablosu (>65 yaş)
Atipik klinik seyirli veya etyolojik olarak karışık başlangıçlı demans	Demans şiddetini belirlemek amacıyla
Erken başlangıçlı demans tablosu (<65 yaş)	Ailede demans öyküsü olması ya da APOE4 aleli olması
	Klinik ile doğrulanmamış bilişsel şikayet varlığı
	Şüpheli otozomal mutasyon taşıyanlarda genotipleme yerine
	Asemptomatik bireylerde
	Medikal dışı kullanım

PET: pozitron emisyon tomografisi, APOE4: apolipoprotein E4

4.1. Görsel Değerlendirme

Görsel değerlendirme yöntemi okuyucu bağımlıdır ve okuyucunun deneyimine göre değişir. Kullanılan amiloid PET ajanları için görsel okumadaki

pozitiflik kriterleri genel hatları ile bellidir. Hastalığın erken döneminde görüntülemeler açıkça negatif veya pozitif olmayabilir. Bu nedenle görüntülerin yorumlanmasında görsel değerlendirme sayısal değerlendirme yöntemlerinin kullanımı tercih edilebilir (Krishnadas et al., 2021).

5. SUVR

SUVR, hedef bölge ile hedef dışında kalan bir referans bölge arasında kullanılan ajanın tutulum oranıdır. A β PET görüntülemeleri için yarı sayısal sonuçlar elde etmek amacı ile genellikle kullanılan referans bölgeler serebellar kortektir. Ancak ¹⁸F-Flutemetamol için referans bölge olarak ponsun kullanımı önerilir. Çok sayıda faktör yarı niceliksel sonuçları etkileyebilir. Bunlar; enjeksiyon sonrasında görüntüleme zamanlaması, görüntü işleme yöntemleri, ilgili bölgeyi belirlemeye yöntemi, kısmi hacim düzeltilmesinin uygulanıp uygulanmadığı, kullanılan referans bölgesi ve eşik değerleri tanımlamak için kullanılan doğruluk standardı gibi teknik faktörlerdir. Ayrıca kullanılan görüntüleme ajanının dokuya iletimini veya dokudan temizlenmesini etkileyebilecek bölgesel serebral kan akımı, kan beyin bariyerinin bütünlüğü, kullanılan ajanın periferik dokularda metabolize edilmesi gibi fizyolojik ve patolojik faktörler de yarı niceliksel değerlendirmeyi etkileyebilir (Klunk et al., 2015).

6. CENTİLOİD YÖNTEMİ

Fazla sayıda amiloid görüntüleme ajanının kullanıma sunulması ve amiloid PET'in kullanımının yaygınlaşması ile birlikte farklı yarı niceliksel yaklaşımların kullanılmaya başlanması sorunu ortaya çıkmıştır ve buna bağlı olarak da farklı merkezler arasında gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılması zorlaşmıştır. Centiloid yöntemi, amiloid görüntülemenin sayısal değerlendirmesinde bir standartlaştırma yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Bu yarı niceliksel ölçek, AH'de yüksel amiloid yükünün tipik bölgesini temsil eden geniş bir kortikal bölgenin değerlendirilmesi için uyarlanmıştır ve referans bölge olarak serebellum kullanılır. Yöntem A β görüntüleme araştırmacılarından oluşan bir uluslararası bir çalışma grubu tarafından geliştirilmiştir. Temel olarak amiloid PET sonuçlarının bölgeler arasında doğrudan karşılaştırılmasını kolaylaştırmak,

amiloid pozitifliği için erken eşikleri tanımlamak ve AH'de amiloid yükünün pozitif olduğu aralığı tanımlamak ve uzamsal değişiklikleri izlemek, farklı ajanlar arasında karşılaştırma yapmayı kolaylaştırmak amaçlanmıŐtır. Centiloid leği 0 ile 100 arasında değişir. Bu ölçekte sıfır kortikal Aβ birikiminin olmadığı varsayılan geen eriŐkinlerden elde edilen görüntüleme sonuçlarının ortalamasını temsil eder. Öte yandan 100 değeri, hafif ile orta dereceli AH'na sahip bireylerin görüntüleme sonuçlarının ortalamasını yansıtır (Klunk et al., 2015).

7. KLİNİK ÇALIŞMALAR

Amiloid PET görüntüleme, Alzheimer hastalığını modifiye edici tedavilerin araştırılmasında da önemli bir role sahiptir. Amiloid PET anti-Aβ tedavileri için hasta seçimini iyileŐtirilmesi sağlayarak, sonuçların optimize edilmesini kolaylaŐtır. Ayrıca alıŐma için gerekli örneklem boyutunu ve maliyeti azaltır. Aynı zamanda tedavi için denenen ilacın hedefe olan etkisini belirleyebilir, tedavinin Aβ yükü üzerindeki etkisini ölçebilir, doz seçimi yönlendirebilir ve bir sonuç ölçüsü olarak kullanılabilir (Krishnadas et al., 2021).

SONUÇ

Amiloid PET görüntüleme, Alzheimer Hastalığının klinik tanısında ve yönetiminde önemli bir rol oynama potansiyeline sahiptir. Aβ PET'in, kapsamlı klinik ve bilişsel değerlendirmelerle birleştirilmesi, AH teŐhisinin doğruluğunu artırırken, klinik yönetimde değişiklikler yapma potansiyelini ortaya koymuŐtur. Bu nedenle, klinik uygulamada Aβ PET görüntülemesinin rutin olarak kullanılması, AH teşhisi konusunda daha doğru ve kesin sonuçlar elde etmeyi mümkün kılabilir.

Ayrıca, amiloid PET'in nörodejeneratif durumların ayırıcı tanısında yardımcı bir araç olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Farklı nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ayırıcı teşhis, tedavi ve yönetim açısından büyük önem taşır. Amiloid PET, bu bağlamda farklı hastalıkları birbirinden ayırt etmede değerli bir katkı sağlayabilir.

Bununla birlikte, amiloid PET'in niceliklendirme ve anlamlı eŐiklerin belir-

lenmesi konusundaki zorluklar hala önemli bir araştırma alanıdır. Farklı ajanlar, cihazlar ve tesisler arasında fikir birliği sağlanması, amiloid PET sonuçlarının doğru ve güvenilir bir şekilde yorumlanmasını sağlamak için önemlidir. Gelecekteki çalışmalar, bu alandaki belirsizlikleri gidermek ve standardize edilmiş protokoller geliştirmek için çaba göstermelidir.

Sonuç olarak, amiloid PET görüntüleme, Alzheimer hastalığının klinik teşhisinde ve yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısında ve bilimsel araştırmalarda da büyük katkı sağlamaktadır. Ancak, ilgili teknik ve niceliklendirme zorluklarının üstesinden gelmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu çabalar, Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif durumlarla mücadelede daha etkili ve kesin bir yaklaşımın geliştirilmesine yol açacaktır.

KAYNAKÇA

- Berg, L., McKeel, D. W., Jr., Miller, J. P., Storandt, M., Rubin, E. H., Morris, J. C., Baty, J., Coats, M., Norton, J., Goate, A. M., Price, J. L., Gearing, M., Mirra, S. S., & Saunders, A. M. (1998). Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol*, 55(3), 326-335. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.3.326>
- Blennow, K., de Leon, M. J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, 368(9533), 387-403. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69113-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69113-7)
- Chandra, A., Valkimadi, P. E., Pagano, G., Cousins, O., Dervenoulas, G., Politis, M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2019). Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*, 40(18), 5424-5442. <https://doi.org/10.1002/hbm.24782>
- Collij, L. E., Heeman, F., Salvado, G., Ingala, S., Altomare, D., de Wilde, A., Konijnenberg, E., van Buchem, M., Yaqub, M., Markiewicz, P., Golla, S. S. V., Wottschel, V., Wink, A. M., Visser, P. J., Teunissen, C. E., Lammertsma, A. A., Scheltens, P., van der Flier, W. M., Boellaard, R., van Berckel, B. N. M., Molinuevo, J. L., Gispert, J. D., Schmidt, M. E., Barkhof, F., Lopes Alves, I., Alfa Study, f. t. A. s. D. N. I., & Consortium, A. (2020). Multitracer model for staging cortical amyloid deposition using PET imaging. *Neurology*, 95(11), e1538-e1553. <https://doi.org/10.1212/>

WNL.000000000010256

- Dumba, M., Khan, S., Patel, N., Perry, L., Malhotra, P., Perry, R., Nijran, K., Barwick, T., Wallitt, K., & Win, Z. (2019). Clinical (18)F-FDG and amyloid brain positron emission tomography/CT in the investigation of cognitive impairment: where are we now? *Br J Radiol*, *92*(1101), 20181027. <https://doi.org/10.1259/bjr.20181027>
- Goedert, M., Masuda-Suzukake, M., & Falcon, B. (2017). Like prions: the propagation of aggregated tau and α -synuclein in neurodegeneration. *Brain*, *140*(2), 266-278. <https://doi.org/10.1093/brain/aww230>
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., Visser, P. J., Aalten, P., Aarsland, D., Alcolea, D., Alexander, M., Almdahl, I. S., Arnold, S. E., Baldeiras, I., Barthel, H., van Berckel, B. N., Bibeau, K., Blennow, K., Brooks, D. J., van Buchem, M. A., Camus, V., Cavedo, E., Chen, K., Chetelat, G., Cohen, A. D., Drzezga, A., Engelborghs, S., Fagan, A. M., Fladby, T., Fleisher, A. S., van der Flier, W. M., Ford, L., Förster, S., Fortea, J., Foskett, N., Frederiksen, K. S., Freund-Levi, Y., Frisoni, G. B., Froelich, L., Gabryelewicz, T., Gill, K. D., Gkatzima, O., Gómez-Tortosa, E., Gordon, M. F., Grimmer, T., Hampel, H., Hausner, L., Hellwig, S., Herukka, S. K., Hildebrandt, H., Ishihara, L., Ivanoiu, A., Jagust, W. J., Johannsen, P., Kandimalla, R., Kapaki, E., Klimkowicz-Mrowiec, A., Klunk, W. E., Köhler, S., Koglin, N., Kornhuber, J., Kramberger, M. G., Van Laere, K., Landau, S. M., Lee, D. Y., de Leon, M., Lisetti, V., Lleó, A., Madsen, K., Maier, W., Marcusson, J., Mattsson, N., de Mendonça, A., Meulenbroek, O., Meyer, P. T., Mintun, M. A., Mok, V., Molinuevo, J. L., Møllergård, H. M., Morris, J. C., Mroczko, B., Van der Mussele, S., Na, D. L., Newberg, A., Nordberg, A., Nordlund, A., Novak, G. P., Paraskevas, G. P., Parnetti, L., Perera, G., Peters, O., Popp, J., Prabhakar, S., Rabino-vici, G. D., Ramakers, I. H., Rami, L., Resende de Oliveira, C., Rinne, J. O., Rodrigue, K. M., Rodríguez-Rodríguez, E., Roe, C. M., Rot, U., Rowe, C. C., Rütther, E., Sabri, O., Sanchez-Juan, P., Santana, I., Sarazin, M., Schröder, J., Schütte, C., Seo, S. W., Soetewey, F., Soinen, H., Spuru, L., Struyfs, H., Teunissen, C. E., Tsolaki, M., Vandenberghe, R., Verbeek, M. M., Villemagne, V. L., Vos, S. J., van Waalwijk van Doorn, L. J., Waldemar, G., Wallin, A., Wallin Å, K., Wiltfang, J., Wolk, D. A., Zboch, M., & Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *Jama*, *313*(19), 1924-1938. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>
- Johnson, K. A., Minoshima, S., Bohnen, N. I., Donohoe, K. J., Foster, N. L., Herscovitch, P., Karlawish, J. H., Rowe, C. C., Carrillo, M. C., Hartley, D. M., Hedrick, S.,

- Pappas, V., & Thies, W. H. (2013). Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*, 9(1), e-1-16. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.002>
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G. F., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M. L., Barletta, J., Price, J. C., Sandell, J., Lopresti, B. J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C. A., & Långström, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55(3), 306-319. <https://doi.org/10.1002/ana.20009>
- Klunk, W. E., Koeppe, R. A., Price, J. C., Benzinger, T. L., Devous, M. D., Sr., Jagust, W. J., Johnson, K. A., Mathis, C. A., Minhas, D., Pontecorvo, M. J., Rowe, C. C., Skovronsky, D. M., & Mintun, M. A. (2015). The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement*, 11(1), 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.003>
- Kocahan, S., & Doğan, Z. (2017). Mechanisms of Alzheimer's Disease Pathogenesis and Prevention: The Brain, Neural Pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, Tau Protein and Other Risk Factors. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 15(1), 1-8. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.1.1>
- Krishnadas, N., Villemagne, V. L., Dore, V., & Rowe, C. C. (2021). Advances in Brain Amyloid Imaging. *Semin Nucl Med*, 51(3), 241-252. <https://doi.org/10.1053/j.sem-nuclmed.2020.12.005>
- Masters, C. L., & Selkoe, D. J. (2012). Biochemistry of amyloid β -protein and amyloid deposits in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(6), a006262. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006262>
- Morris, E., Chalkidou, A., Hammers, A., Peacock, J., Summers, J., & Keevil, S. (2016). Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43(2), 374-385. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3228-x>
- Ng, S., Villemagne, V. L., Berlangieri, S., Lee, S. T., Cherk, M., Gong, S. J., Ackermann, U., Saunderson, T., Tochon-Danguy, H., Jones, G., Smith, C., O'Keefe, G., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2007). Visual assessment versus quantitative assessment of 11C-PIB PET and 18F-FDG PET for detection of Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, 48(4), 547-552. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.037762>

- Ossenkoppele, R., Prins, N. D., Pijnenburg, Y. A., Lemstra, A. W., van der Flier, W. M., Adriaanse, S. F., Windhorst, A. D., Handels, R. L., Wolfs, C. A., Aalten, P., Verhey, F. R., Verbeek, M. M., van Buchem, M. A., Hoekstra, O. S., Lammertsma, A. A., Scheltens, P., & van Berckel, B. N. (2013). Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimers Dement*, 9(4), 414-421. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.07.003>
- Rowley, P. A., Samsonov, A. A., Betthausen, T. J., Pirasteh, A., Johnson, S. C., & Eisenmenger, L. B. (2020). Amyloid and Tau PET Imaging of Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Conditions. *Semin Ultrasound CT MR*, 41(6), 572-583. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2020.08.011>
- van Waarde, A., Marcolini, S., de Deyn, P. P., & Dierckx, R. (2021). PET Agents in Dementia: An Overview. *Semin Nucl Med*, 51(3), 196-229. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.12.008>
- Yeo, J. M., Waddell, B., Khan, Z., & Pal, S. (2015). A systematic review and meta-analysis of (18)F-labeled amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*, 1(1), 5-13. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2014.11.004>

Uzm. Dr. Kerim ŞEKER

1992 yılında Gebze'de doğdu. 2010 yılında Sivas Merkez Anadolu Lisesinden, 2017 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 6 ay Zara Devlet Hastanesinde pratisyen hekim olarak çalıştı. 2018 Yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladı, 2022 yılında Nükleer Tıp Uzmanlığını aldı. 2022 Ağustos ayından beri Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapmaktadır.

11. BÖLÜM

ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA OBEZİTE GELİŞİMİNDE EKSOZOMAL miRNA'LARIN POTANSİYEL ROLÜ VE KLİNİKTE KULLANIMI

PhD. Kübra ŞAHİN

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,

kubra944@hotmail.fr

ORCID: 0000-0001-9870-0176

Prof.Dr. H. Ömer ATEŞ

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,

omer.ates27@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-4266-393X

GİRİŞ

Çocuk ve adölesan obezitesi, günümüzün en büyük halk sağlığı problemlerinden birini oluşturmaktadır. Genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin bir aradaki etkileşimi sonucu, kalori alımı ile enerji tüketimi arasındaki süregelen orantısızlık, aşırı kilo ve obezitenin gelişmesine yol açmaktadır. Çocuklarda ve adölesanlarda görülen aşırı kilo artışı veya obezite, sistemik enflamasyona sebep olmaktadır. Aynı zamanda yetişkinlik döneminde giderek kötüleşen metabolik sendrom ve bileşenleri dahil olmak üzere daha sonraki metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların olasılığını da arttırmaktadır (Maligianni vd., 2021).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar hücre dışı veziküllerin ve taşıdıkları

kargoların obezitenin gelişiminde ve tedavisinde önemli olabileceğini göstermektedir. Hücreler arası iletişimde, biyolojik bilginin transfer edilebilmesi için hücreler tarafından hücreler arası boşluğa boyutları 30 nm ile 2.000 nm arasında değişen çift katlı lipit tabakadan oluşan zar veziküller salınmaktadır. Genel olarak hücrelerin en az üç tip hücre dışı vezikül saldığı kabul edilir: apoptotik cisimler, mikro veziküller ve eksozomlar (Willms vd., 2016). Eksozomlar, komşu veya uzak hücelere protein, lipit, nükleik asit veya diğere hücrenel bileşenleri içeren kargoların iletilmesinde mediatör olarak fonksiyon gören boyutları 30 nm ile 120 nm arasında değişen kesecikdir (Willms vd., 2016; Li vd., 2018). Son on yılda, eksozomların ve içerdikleri kodlamayan RNA'ların (öncelikle mikroRNA'lar (miRNA), uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA) ve sirküler RNA'lar (ing. "Circular RNA"-circRNA)) hücreler arası iletişimdeki rolleri üzerine yoğun araştırmalar yapılmıştır (Jia vd., 2022). Yapılan bu çalışmalarda, eksozomal miRNA'lar yeni bir endokrin faktör sınıfı olarak gösterilmektedir. Eksozomal miRNA'lar, adipoz doku da dahil olmak üzere çeşitli tipteki dokular tarafından salgılanmaktadır. Bu miRNA'lar, donör hücreler ve dokular ile reseptör hücreler veya hedef dokular arasındaki iletişimi kolaylaştıran endokrin ve parakrin haberciler olarak görev yapmaktadırlar (Ji ve Guo, 2019). Preklinik literatür, obezitenin insanlarda ve farelerde dolaşımdaki miRNA profilini değiştirdiğini göstermektedir; çok sayıda miRNA'nın vücut kitle indeksi ve/veya yağ kütlesi yüzdesi, bel-boy oranı ve plazma adipokin seviyeleri gibi diğere obeziteyi etkileyen faktörlerle de önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (Prats-Puig vd., 2013; Castaño vd., 2018). Bu nedenle, dolaşımdaki miRNA'lar, obezite gibi metabolik hastalıklar için hem potansiyel bir biyobelirteç olarak hem de miRNA temelli terapötiklerin (miRNA mimetikleri, anti-miRNA oligonükleotitleri ve miRNA yüklü eksozomlar gibi) geliştirilmesi için umut vaat etmektedir.

Bu kitap bölümünde, insan klinik çalışmaları ve hayvan modellerinden elde edilen verileri birleştirerek, eksozomların ve içerdikleri mikroRNA'ların çocuk ve adölesan obezitesindeki rolü ve klinikteki kullanımlarını tartışacağız.

1. EKSOZOMLAR

Eksozomlar, çeşitli hücreler tarafından salgılanan, doğal olarak hedef hücreler tarafından alınan, birçok fizyolojik ve patolojik sürece dahil olabilen endozomdan köken alan hücre dışı keseciklerdir (Jia vd., 2022). Bu veziküller, çok sayıda metabolik reaksiyon için çok önemli olan DNA, mRNA, miRNA, circ-RNA ve proteinler dahil olmak üzere çeşitli endojen molekülleri taşır (Dwivedi vd., 2023). Eksozomların biyogenezi endozomal sistem içinde başlamaktadır. Eksozomlar, hücre membranının ters invajinasyonu ile oluşmaktadır ve endozomların multiveziküler cisimciklere olgunlaşması sırasında RNA kargoları ve proteinleri vezikül içine paketlenir. Eksozomların birleştirilmesi, ya transport için ihtiyaç duyulan endozomal sıralama kompleksi (ESCRT) (ESCRTs'ye bağlı yol) ile ya da tetraspaninler ve lipid seramid (ESCRT-bağımsız yol) gibi farklı proteinler tarafından düzenlenmektedir. Daha sonra, multiveziküler cisimcikler birkaç yolu izleyebilir: (1) plazma zarı ile füzyon ve eksozom salınımı; (2) içerik bozulması için lizozomlarla füzyon; (3) majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II molekülleri tarafından plazma zarlarında antijen sunumuna katılım; ve (4) geri dönüşüm. Eksozomlar salındıktan sonra, hedef hücrelerin plazma zarları ile etkileşime girebilir ve (1) fagositoz veya endositoz; (2) eksozom zarının alıcı hücre zarı ile doğrudan füzyonu; (3) eksozom membran proteininin alıcı yüzey hücre reseptörü ile doğrudan etkileşimi; (4) eksozom zar proteinlerinin proteazlar ile parçalanması ve elde edilen fragmanların alıcı hücre reseptörlerine bağlanması aracılığıyla biyoaktif kargoları transfer ederek alıcı hücrelerde fenotipik değişiklikleri tetikler (Maligianni vd., 2021).

Eksozomlar, sinir sistemi hücreleri, epitel hücreleri, fibroblastlar, adipositler ve hematopoietik ve immün sistem hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir ve salgılanır. Son yıllarda geliştirilen yöntemler ile, kan, idrar, semen, anne sütü, tükürük, amniyotik sıvı, beyin omurilik sıvısı, eklem sıvısı ve bronkoalveolar lavaj dahil olmak üzere çeşitli biyolojik örneklerden eksozomlar izole edilmektedir. Eksozomlar, ağırlıklı olarak hücreler arası iletişime aracılık etmektedir (Mitsis vd., 2020). Eksozomlar, uzak hücrelerin genetik ve epigenetik bilgi alışverişinde bulunmasını sağlar, böylece aynı veya farklı dokulardaki hücrelerin genetik/epigenetik senkronizasyonuna izin verir. Eksozomlar, normal koşullar altında salındıklarında, hücre farklılaşmasında, hücre homeostazın korunmasında, dokuların yenilenmesinde ve bağışıklık

sisteminin düzgün işleyişinde görev alır. Eksozomlar, hedef hücre ve/veya dokular için sinyal özelliği gösterirken aynı zamanda hücre içerisinde yanlış katlanmış veya birikmiş zararlı proteinler gibi atıkların uzaklaştırılmasına yardımcı olarak hücrel stresin azaltılmasında ve hücrel homeostazinin korunmasını sağlar (Desdín-Micó ve Mittelbrunn, 2017). Eksozomlar, hücreler arası iletişimde kargonun alıcı hücrelere iletilmesindeki kritik rolü nedeniyle, terapötik amaçla endojen veya eksojen kargonun teslimi için bir vektör olarak kullanılmaktadır (Li vd., 2018).

2. EKSOZOMAL miRNA'LAR VE FONKSİYONLARI

19-22 nükleotit içeren tek sarmallı kodlamayan RNA'lar olarak tanımlanan miRNA'lar, tüm ökaryotik hücrelerde ve bazı virüslerde bulunmaktadır. miRNA'lar, hedef mRNA'ya komplementer olarak bağlanarak gen ekspresyonunu posttranskripsiyonel seviyede negatif olarak düzenlemektedir (Lee, Feinbaum, & Ambros, 1993; Jonas ve Izaurralde, 2015).

miRNA'lar, gelişimsel süreçlerin zamanlaması, hücre çoğalması/farklılaşması, apoptoz, organ gelişimi, ve bağışıklık düzenlemesi dahil olmak üzere çok çeşitli hücrel süreçlerde rol oynamaktadır ve anormal ekspresyonları birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir (Hu, Drescher & Chen, 2012).

Hayvan hücrelerinde, olgun miRNA'lar hücre içerisinde sentezlenir ve daha sonra bu miRNA'lardan sitoplazma dışında işlev görecektir olanlar dolaşıma ve çeşitli vücut sıvılarına (örneğin idrar, tükürük ve lenfatik sıvı) hücre dışı veziküller içerisine paketlenir. Çok sayıda miRNA içeren eksozomlar ve mikroveziküller, hücreler arasında transfer edilerek hücreler arası iletişim sağlanmış olur aynı zamanda organlar arasındaki iletişimde de bu veziküller aracılık eder. Ek olarak miRNA'lar, RNA bağlayıcı proteinlerle kompleksler oluşturarak hücre dışı vezikül içerisinde RNaz degradesyonundan da korunmuş olur. Hücre dışı veziküller, reseptör aracılı endositoz, fagositoz veya hedef hücrelerin plazma zarı ile doğrudan füzyon yoluyla uzak organlara ve/veya hücrelere miRNA trafiğini kolaylaştırır (Chen vd.,2012).

Hücre tarafından salınan eksozomlardaki miRNA'lar, komşu hücrelere ve uzak hücrelere ulaşmak için ilgili araçlarla birlikte dolaşarak alıcı hücrelere teslim edildikten sonra, işlevsel roller oynar. Eksozomal miRNA'ların işlevleri

genel olarak iki tipte sınıflandırılabilir. Biri geleneksel fonksiyondur, yani, miRNA'lar negatif düzenleme gerçekleştirir ve hedef genlerin ekspresyon seviyelerinde karakteristik değişiklikler sağlar. Diğeri, hücre içi miRNA'lar yerine eksozomal miRNA'lar olarak incelendiğinde bazı miRNA'larda tanımlanan yeni bir işlevdir. Eksozomal miR-21 ve miR-29a'nın, klasik mRNA'yı hedefleme rolüne ek olarak, toll benzeri reseptörlere (TLR'ler) bağlanan ve immün hücreleri aktive eden ligandlar olarak hareket etme kapasitesine sahip oldukları tespit edilmiştir (Zhang et al., 2015).

miRNA'ların anormal ekspresyonu çok sayıda hastalıkta tanımlanmıştır. Belirli hastalık durumlarındaki spesifik miRNA'ların seviyeleri, genellikle hastalık patogenezi ve/veya potansiyel onarım mekanizmaları hakkında fikir verir. Dolaşımdaki eksozomal miRNA profilleri, normal kontrollerdekinden farklılık gösterir (Hu, Drescher & Chen, 2012). Bu durum kullanılarak miRNA'lar, birçok farklı patolojik durum için biyobelirteç ve çeşitli işlevleri modüle etmek için terapötik bir hedef olarak kullanılmaktadır (Chen vd., 2012). Örneğin; eksozomal miRNA'lar, insanları etkileyen hemen hemen tüm kanserlerde genleri düzenlemedeki kritik rolleri ve miRNA'ların değişen ekspresyonu nedeniyle dikkat çekmiştir. Eksozomal miRNA'lar, kanser bağışıklığına ve mikro çevreye müdahale eden süreçleri modüle eder ve tümör büyümesi, istila, metastaz, anjiyogenez ve ilaç direncinde önemli ölçüde yer alır (Li et al., 2022). Belirli miRNA'ların, tümörlerin gelişiminde hem tümör baskılayıcılar hem de onkogenler olarak hareket ettiği bilinmektedir. Örneğin, miR-17-92 mikroRNA ailesi, en iyi karakterize edilmiş onkomiR'lerden biridir ve Bim ve PTEN tümör baskılayıcılarını aşağı regüle etme yeteneği yoluyla anti-apoptotik etkiler sergilediği gösterilmiştir. MiR-21 ve miR-155 çok sayıda mRNA'yı hedefleyerek hem tümör büyümesini hem de metastazını destekleyen iyi karakterize edilmiş onkomiR'lerdir. Aksine, miR-15a, miR-16-1, miR-34a ve let-7 mikroRNA ailesinin apoptozu, hücre döngüsü durmasını ve yaşlanmayı indükleyerek tümör büyümesini ve metastazını baskıladığı gösterilmiştir. Tümör hücresi sinyal yolları üzerindeki fonksiyonel etkilerine ek olarak, mikroRNA'ların dokuya özgü ekspresyon paternleri sergiledikleri gösterilmiştir, bu da onların klinik biyobelirteçler olarak potansiyel kullanıma sahip olabilecekleri görüşünü desteklemektedir (Bell and Taylor, 2017).

Eksozomal miRNA'lar, kemik metabolizması ile ilişkili hastalık ilerlemesinde önemli bir rol oynar ve kemik metabolizmasındaki patojenik rolleri üze-

rine üç potansiyel mekanizma önerilmiştir. İlk olarak, miRNA'ların düzenleyici genlerin mRNA'larını hedeflediği ve bunların çevirisini baskıladığı veya protein bozulmasını desteklediği düşünülmektedir. İkincisi, miRNA'ların toll benzeri reseptörlere doğrudan bağlanarak veya transkripsiyonel ekspresyonlarını düzenleyerek kemik metabolizması ile ilişkili hastalık ilerlemesi patogenezi ne katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Kalıcı kemik dokusu atrofisini içeren, yaşlanmayla ilişkili bir hastalık olan osteoporozda (OP), eksozomal miRNA'ların etkili olabileceği gösterilmiştir. Eksozomal miR-29a'nın osteogenezi ve anjiyogenezi teşvik ederek OP progresyonunu inhibe ettiği, eksozomal miR-1263'ün osteoblast apoptozunu inhibe edebildiği, miR-183-5p'nin hücresel yaşlanma sırasında ekspresyonunun arttığı ve bu miRNA'lar hedeflenerek OP'nin tedavisinin sağlanabileceği düşünülmektedir (Lu et al., 2021).

miRNA'lar merkezi sinir sisteminde nöronal gelişim, plastisite ve farklılaşma süreçlerinin düzenlenmesinde rol oynar. Örneğin, parkinson hastalığında miR-34b ve miR-34c azalır ve ekspresyondaki bu azalmaya dopaminerjik nöronların hücre canlılığında azalma eşlik eder (Hu, Drescher & Chen, 2012).

Yapılan çalışmalarda miRNA'lar ve obezite arasında da ilişkiler tespit edilmiştir. Adipoz dokudaki adipositlerin ve makrofajların, hedef proteinlerin ekspresyonunu etkileyebileceğini ve hedef hücrelerin işlevini miRNA'lar, adipokinler, inflamatuvar mediatörler ve lipid metabolizmasını ve hücre içi ortamı düzenleyen diğer hücresel faktörler aracılığıyla düzenleyebileceğini göstermiştir. Ayrıca dolaşımdaki miRNA seviyeleri, obezite derecesi ve komplikasyonları ile de güçlü bir şekilde ilişkilidir (Feng et al., 2022).

3. ÇOCUK VE ADOLESAN OBEZİTESİ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, fazla kilo ve obezite sağlığı bozabilecek düzeyde anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (World Health Organization, 2021). Epidemiyolojik amaçlar ve rutin klinik uygulama için, tarama araçları olarak genellikle basit antropometrik ölçümler kullanılır. Vücut kitle indeksi (VKİ), bir kişinin kilogram cinsinden ağırlığının metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle bulunur. Çocuklar ve adölesanlar için VKİ yaşa ve cinsiyete göre yapılır. Sağlık sorunlarına yol açabilecek ağırlık kategorilerini taramanın ucuz ve kolay bir yoludur (Jebeile vd., 2022). Çocuklar

ve adölesanlarda fazla kilolu ve obez durumunun sınıflandırılmasında, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından geliştirilen büyüme çizelgeleri kullanılır. Yaşa ve cinsiyete özgü vücut eğrilerinde, aşırı kilo, 85. yüzdellik dilimin üzerindeki ve 95. yüzdellik dilimin altındaki ölçümlerle gösterilirken, obezite 95. yüzdellik dilimin üzerindeki ölçümlerle gösterilir. 95. yüzdellik dilimin %120'sine eşit veya daha büyük bir VKİ, çocuklarda ve adölesanlarda ciddi obeziteyi tanımlar (CDC2000 büyüme tablolarına göre) (Woo vd., 2020).

Birçok yüksek gelirli ülkede, hali hazırda yüksek olan çocuk ve adölesan obezite prevalansı, düşük ve orta gelirli ülkelerde de giderek artan bir küresel sağlık sorunu haline gelmiştir (Jebeile vd., 2022). 2019 yılında, Dünya Obezite Federasyonu, 2025 yılında 206 milyon, 2030 yılında ise 254 milyon 5-19 yaş arası çocuk ve ergenin obezite ile yaşayacağını tahmin etmektedir (Lobstein ve Brinsden, 2019).

Yaygın olarak, obezite, endojen ve eksojen faktörlerin enerji alımı ve enerji tüketimi arasında bir tutarsızlığa neden olarak aşırı kilo alımı sonucu gelişir. Genel enerji homeostazı üzerinde olumsuz etkisi olabilecek faktörler arasında; genetik ve epigenetik, beslenme, fiziksel, psikososyal ve diğer çevresel faktörler bulunmaktadır. Ayrıca obezite, obezite sendromları gibi çeşitli genetik hastalıklar, endokrin ve sinir sistemi bozuklukları ile ilişkili spesifik klinik özellikler ve sıklıkla gecikmiş büyüme gibi başka hastalıklara da eşlik edebilir (Maligianni vd., 2021). Obezitede adipoz doku hem kütle hem de miktar olarak artmaktadır. Adipoz doku, bir enerji deposu görevi görmesinin yanı sıra, tüm vücut enerji homeostazını düzenlemek için otokrin, parakrin ve endokrin faktörler olarak işlev gören 'adipokinler' (örneğin leptin ve adiponektin) adı verilen hormonları sentezler ve serbest bırakır (Ji ve Guo, 2019). Birçok çalışma, obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların gelişiminde, iyi tanımlanmış hedef dokular ve sinyal yolları ile leptin ve adiponektin gibi hormonların ve dolaşımdaki lipitlerin rolleri üzerine odaklanmıştır (Stern, Rutkowski, & Scherer, 2016). Obezitenin şiddeti arttıkça, birçok metabolik süreçinde bozulduğu görülür. Bu metabolik süreçler arasında; kan dolaşımında serbest yağ asitlerinin miktarının artması, bölgesel enflamasyonun artmasıyla ilişkili olarak adipoz doku makrofajlarının (ATM) bir proinflamatuvar M1 fenotipine geçişi ile adipositlerin insüline yanıt verme yeteneğinin azalması sonucu insülin direncinin oluşması bulunur. Adiposit insülin direnci, beyaz yağ dokusunda lipitlerin depolanmasını bozar ve karaciğer ve iskelet kaslarında anormal lipit birikimine

neden olur böylece genelleştirilmiş insülin direncine ve tip 2 diabetes mellitus'a (T2DM) katkıda bulunur (Saltiel ve Olefsky, 2017).

Çocuklarda ve ergenlerde obezite tedavisi, adipoziteyi azaltmayı, buna bağlı fiziksel ve psikososyal komplikasyonları iyileştirmeyi ve kronik hastalıkların gelişimini önlemeyi amaçlar. Obezite ile ilgili komplikasyonları iyileştirmek için gereken VKİ azalma derecesi şu anda bilinmemektedir. Bununla birlikte, bazı kanıtlar, 0,25 ve 0,5'ten büyük VKİ z-skoru düşüşlerinin klinik olarak önemli eşikleri temsil edebileceğini düşündürmektedir. Obezite tedavisi, beslenme, egzersiz, psikolojik terapi, farmakoterapi ve cerrahi prosedürler dahil olmak üzere birçok bileşeni içermektedir (Jebeile vd., 2022).

4. EKSOZOMAL miRNA'LARIN ÇOCUK VE ADOLESAN OBEZİTESİNDEKİ ROLÜ

Adipoz doku tarafından sentezlenen miRNA'lar, dolaşımdaki tüm miRNA'ların önemli bir kaynağıdır ve bu RNA'lar yeni bir adipokin formu olarak kabul edilmektedir. Adipoz doku tarafından üretilen miRNA'lar esas olarak adipositlerden ve makrofajlardan salınmaktadır ve insanlardaki seviyeleri obezite derecesi ve komplikasyonları tarafından belirlenir (Ji ve Guo, 2019). Yabancıl tip farelerden köken alan adipoz dokusunun ADicerKO farelerine transplantasyonu sonucu, dolaşımdaki miRNA'ların seviyeleri yabancıl tip seviyelere yeniden yükselmiş ayrıca bu farelerde glikoz toleransı gelişmiştir. Bu durum adipoz doku kökenli miRNA'ların enerji metabolizmasının fizyolojik düzenlenmesi için gerekli olduğunu düşündürmektedir (Thomou vd., 2017). Son yıllarda yapılan öncü çalışmalar, obezite gelişiminde önemli bir belirleyici olan adipositler ve ATM arasındaki iletişimde, miR-155 ve miR-27a gibi eksozomal miRNA'ların önemli roller oynadığını göstermektedir (Ji ve Guo, 2019). Obez fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, ATM'ler tarafından salgılanan eksozomlarda, miR-155'in daha yüksek seviyelerde eksprese olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca obez farelerden elde edilen miRNA içeren eksozomlar yağsız farelere verildiğinde, bu farelerde glukoz intoleransı ve insülin direnci geliştiği görülmüştür. Aynı çalışmada yağsız farelerden elde edilen ATM eksozomları obez farelere verildiğinde, farelerin glukoz toleransı ve insülin duyarlılığı geliştirdiği belirlenmiştir (Ying vd., 2017). Şiddetli obeziteye sahip 250 adölesan üzerinde yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki miRNA'ların, adipokinlerin (adiponektin,

leptin ve L/A oranları) plazma seviyeleri ile önemli bir ilişki gösterdiği rapor edilmiştir (Al-Rawaf, 2018). Normal kilolu (n = 159) ve fazla kilolu/obez (n=149) çocuk ve adolesanin dahil edildiği bir çalışmada dolaşımdaki birkaç miRNA'nın aşırı kilolu/düşük dereceli obez çocuklar ve ergenlerde farklı şekilde eksprese edildiği belirlenmiştir. Örneğin, miR-551a ve miR-501-5p'nin yukarı regüle edilirken, miR-10b-5p, miR-191-3p, miR-215-5p ve miR-874-3p'nin aşağı regüle edildiği saptanmıştır (Iacomino vd., 2019). Yapılan bir çalışmada obez ve zayıf ergenlerden cerrahi olarak elde edilen insan iç organ ve deri altı yağ dokusundan eksozomlar izole edilmiştir. Biriken visseral yağ ile artmış kardiyometabolik hastalık riski arasındaki ilişki nedeniyle obez ve zayıf visseral yağ ekspresyonuna odaklanan eksozomal miRNA'ların profilini çıkarılmıştır ve miRNA profilleri, gen ekspresyonunun negatif regülasyonunu azaltarak uç organlarda bu yolları aktive etmesi beklenen TGF- β ve Wnt/ β -katenin sinyallemesini hedefleyen yağsız visseral adiposit eksozomlarına kıyasla obezlerde birkaç miRNA'nın aşağı regüle olduğunu göstermiştir (Ferrante vd., 2014). Yapılan bu çalışmalar, miRNA ekspresyonunun düzenlenmesinin adipokinler ve metabolik sendromlarla ilgili diğer metabolik faktörler ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Al-Rawaf, 2018).

5. EKSOZOMAL miRNA'LARIN KLİNİKTE KULLANIMI

Eksozomlar, çeşitli hastalıklar için biyobelirteçler olarak ve terapötik biyomolekül taşıyıcıları olarak potansiyel uygulamalara sahip mikroveziküllerdir. Farklı hücre tiplerinin benzersiz kargoları sahip eksozomlar salgılaması ve çeşitli biyolojik sıvılardan eksozomların izole edilmesi, çeşitli hastalıklar için bu veziküllerin doğru non-invaziv biyobelirteçler olduğunu gösterir. Geleneksel biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında, eksozomlar genel vücut sıvılarından daha az karmaşıktır ve yüksek içerik stabilitesine sahiptir, bu da uzun süreli depolamayı kolaylaştırır. Dolaşımdaki miRNA'lar, hastalığın ilerlemesi sırasında geleneksel olarak kullanılan birçok protein biyobelirtecinden çok daha erken saptanabilir (Thompson vd., 2017). Dolaşımdaki miRNA'ların çocukluk çağı obezitesinin biyobelirteçleri olarak belirlenmesi, obezite derecesini ve T2DM tahmini ve metabolik sendrom için risk faktörlerini değerlendirilmesinde bir aracı olarak kullanılmasını sağlar. miRNA'ların biyobelirteçler olarak kullanılması, kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları ve çocukluk obezitesinin ve ilişkili komorbiditelerin

gelecekteki sonuçlarının önlenmesi için de büyük önem taşımaktadır. Örneğin, ergenlik öncesi obez çocuklarda, miR-122 non-alkolik yağ asidi hastalığı için potansiyel bir biyobelirteç olarak belirlendi (Brandt vd., 2018). Eksozomlar, nispeten yüksek biyouyumluluk ve düşük immünojenite göstermeleri, yüksek miktarlarda nükleik asit taşıma kapasiteleri ve yüzey proteinleri aracılığıyla spesifik hücreleri hedefleme özelliklerine sahip olmaları nedeniyle miRNA mi-metikleri veya anti-miRNA oligonükleotidler için terapötik dağıtım sistemleri olarak düşünülmektedir. Ancak, eksozomlara, miRNA'ları yüklemek için kullanılan yöntemler oldukça sınırlıdır (Liu ve Su, 2019).

SONUÇ

miRNA'ların metabolik organlar arasındaki iletişimde potansiyel rollere sahip olması, çeşitli organlardaki obezite ile ilişkili komplikasyonların hangi mekanizmalarla oluştuğunu anlamamız ve yeni tedaviler geliştirilebilmemiz için bizlere yeni görüş açıları sağlamaktadır.

KAYNAKÇA

- Al-Rawaf, H. A. (2018). Circulating microRNAs and adipokines as markers of metabolic syndrome in adolescents with obesity. *Clin. Nutr.* S0261-5614, 32462–32462. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.024>
- Bell, E., & Taylor, M.A. (2017). Functional Roles for Exosomal MicroRNAs in the Tumour Microenvironment . *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 17- 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2016.10.005>
- Brandt, S., Roos, J., Inzaghi, E., Kotnik, P., Kovac, J., Battelino, T., Cianfarani, S., Nobili, V., Colajacomo, M., Kratzer, W., Denzer, C., Fischer-Posovszky, P., & Wabitsch, M. (2018). Circulating levels of miR-122 and nonalcoholic fatty liver disease in pre-pubertal obese children. *Pediatric obesity*, 13(3), 175–182. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12261>
- Castaño, C., Kalko, S., Novials, A., & Párrizas, M. (2018). Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(48), 12158–12163. <https://doi.org/10.1073/pnas.1808855115>

- Chen, X., Liang, H., Zhang, J., Zen, K., & Zhang, C. Y. (2012). Secreted microRNAs: a new form of intercellular communication. *Trends in cell biology*, 22(3), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2011.12.001>
- Desdin-Micó, G., & Mittelbrunn, M. (2017). Role of exosomes in the protection of cellular homeostasis. *Cell adhesion & migration*, 11(2), 127–134. <https://doi.org/10.1080/19336918.2016.1251000>
- Dwivedi, M., Ghosh, D., Saha, A., Hasan, S., Jindal, D., Yadav, H., Yadava, A., & Dwivedi, M. (2023). Biochemistry of exosomes and their theranostic potential in human diseases. *Life sciences*, 315, 121369. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121369>
- Feng, X., Ding, Y. Zhou, M., Song, N., & Ding, Y.(2022). Integrative Analysis of Exosomal miR-452 and miR-4713 Downregulating NPY1R for the Prevention of Childhood Obesity. *Disease Markers*, Article ID 2843353. <https://doi.org/10.1155/2022/2843353>
- Ferrante, S., Nadler, E., Pillai, D. et al. (2015). Adipocyte-derived exosomal miRNAs: a novel mechanism for obesity-related disease. *Pediatr Res* 77, 447–454 <https://doi.org/10.1038/pr.2014.202>
- Hu, G., Drescher, K.M., & Chen, X.M. (2012). Exosomal miRNAs: biological properties and therapeutic potential. *Front. Genet.*, 3(1). <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00056>
- Iacomino, G., Russo, P., Marena, P. et al. (2019). Circulating microRNAs are associated with early childhood obesity: results of the I.Family Study. *Genes Nutr* 14, 2. <https://doi.org/10.1186/s12263-018-0622-6>
- Jebeile, H., Kelly, A. S., O'Malley, G., & Baur, L. A. (2022). Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 10(5), 351–365. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00047-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00047-X)
- Ji, C., & Guo, X. (2019). The clinical potential of circulating microRNAs in obesity. *Nature reviews. Endocrinology*, 15(12), 731–743. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0260-0>
- Jia Z, Jia J, Yao L, Li Z. Crosstalk of Exosomal Non-Coding RNAs in The Tumor Microenvironment: Novel Frontiers. *Front Immunol*. 2022 May 19;13:900155. doi: 10.3389/fimmu.2022.900155. PMID: 35663957; PMCID: PMC9162146.
- Jonas, S., & Izaurralde, E. (2015). Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nature reviews. Genetics*, 16(7), 421–433. <https://doi.org/10.1038/nrg3965>

- Lee, R. C., Feinbaum, R. L., & Ambros, V. (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 75(5), 843–854. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y)
- Li, C., Zhou, T., Chen, J., Li, R., Chen, H., Luo, S., Chen, D., Cai, C., & Li, W. (2022). The role of Exosomal miRNAs in cancer. *Journal of Translational Medicine*, 20(6). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03215-4>
- Li, S. P., Lin, Z. X., Jiang, X. Y., & Yu, X. Y. (2018). Exosomal cargo-loading and synthetic exosome-mimics as potential therapeutic tools. *Acta pharmacologica Sinica*, 39(4), 542–551. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.178>
- Liu, C., & Su, C. (2019). Design strategies and application progress of therapeutic exosomes. *Theranostics*, 9(4), 1015–1028. <https://doi.org/10.7150/thno.30853>
- Lobstein T, Brinsden H. World Obesity Federation; London: 2019. Atlas of childhood obesity.
- Lu, J., Zhang, Y., Liang, J., Diao, J., Liu, P., & Zhao, H. (2021). Role of Exosomal MicroRNAs and Their Crosstalk with Oxidative Stress in the Pathogenesis of Osteoporosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 6301433. <https://doi.org/10.1155/2021/6301433>
- Maligianni, I., Yapijakis, C., Bacopoulou, F., & Chrousos, G. (2021). The Potential Role of Exosomes in Child and Adolescent Obesity. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(3), 196. <https://doi.org/10.3390/children8030196>
- Mitsis, T., Pierouli, K., Diakou, K. L., Papakonstantinou, E., Bacopoulou, F., Chrousos, G. P., & Vlachakis, D. (2020). Exosomics. *EMBnet journal*, 26, e934. <https://doi.org/10.14806/ej.26.0.934>
- Prats-Puig, A., Ortega, F. J., Mercader, J. M., Moreno-Navarrete, J. M., Moreno, M., Bonnet, N., Ricart, W., López-Bermejo, A., & Fernández-Real, J. M. (2013). Changes in circulating microRNAs are associated with childhood obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(10), E1655–E1660. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1496>
- Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of clinical investigation*, 127(1), 1–4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
- Stern, J. H., Rutkowski, J. M., & Scherer, P. E. (2016). Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell metabolism*, 23(5), 770–784. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.011>

- Thomou, T., Mori, M. A., Dreyfuss, J. M., Konishi, M., Sakaguchi, M., Wolfrum, C., Rao, T. N., Winnay, J. N., Garcia-Martin, R., Grinspoon, S. K., Gorden, P., & Kahn, C. R. (2017). Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*, 542(7642), 450–455. <https://doi.org/10.1038/nature21365>
- Thompson, M. D., Cismowski, M. J., Serpico, M., Pusateri, A., & Brigstock, D. R. (2017). Elevation of circulating microRNA levels in obese children compared to healthy controls. *Clinical obesity*, 7(4), 216–221. <https://doi.org/10.1111/cob.12192>
- Willms, E., Johansson, H. J., Mäger, I., Lee, Y., Blomberg, K. E., Sadik, M., Alaarg, A., Smith, C. I., Lehtiö, J., El Andaloussi, S., Wood, M. J., & Vader, P. (2016). Cells release subpopulations of exosomes with distinct molecular and biological properties. *Scientific reports*, 6, 22519. <https://doi.org/10.1038/srep22519>
- Woo, J. G., Zhang, N., Fenchel, M., Jacobs, D. R., Jr, Hu, T., Urbina, E. M., Burns, T. L., Raitakari, O., Steinberger, J., Bazzano, L., Prineas, R. J., Jaquish, C., Juonala, M., Ryder, J. R., Daniels, S. R., Sinaiko, A., Dwyer, T., & Venn, A. (2020). Prediction of adult class II/III obesity from childhood BMI: the i3C consortium. *International journal of obesity* (2005), 44(5), 1164–1172. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0461-6>
- World Health Organization Obesity and overweight. (2021). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (10.06.2023)
- Ying, W., Riopel, M., Bandyopadhyay, G., Dong, Y., Birmingham, A., Seo, J. B., Ofrecio, J. M., Wollam, J., Hernandez-Carretero, A., Fu, W., Li, P., & Olefsky, J. M. (2017). Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal miRNAs Can Modulate In Vivo and In Vitro Insulin Sensitivity. *Cell*, 171(2), 372–384.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.035>
- Zhang, J., Li, S., Li, L., Li, M., Guo, C., Yao, J., & Mi, S. (2015). Exosome and Exosomal MicroRNA: Trafficking, Sorting, and Function. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 13(1), 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.02.001>

12. BÖLÜM

SAĞLIK FİZİĞİ VE TÜRKİYE'DE SAĞLIK FİZİĞİ EĞİTİMİ

Dr. Öğr. Üyesi Levent İNCEDERE
Işık Üniversitesi Meslek Yüksekokulu
levent.incedere@isikun.edu.tr
ORCID: 0000-0001-5136-9535

Öğr. Gör. Sezen TUNÇ
Işık Üniversitesi Meslek Yüksekokulu
sezen.tunc@isikun.edu.tr
ORCID: 0000-0002-9372-8169

GİRİŞ

Sağlık fiziği, sağlık hizmetlerinde radyasyonun kullanımı ve güvenliği konusunda uzmanlaşmış önemli bir bilim dalıdır.

Sağlık fiziği hastalıkların tanı ve tedavisinde, fiziğin yöntem ve kavramlarının uygulamalı olarak kullanıldığı bir bilim dalıdır. Radyasyonun tıpta kullanım alanları başlıca radyoterapi, radyoloji ve nükleer tıp olarak gruplandırılabilir. Radyasyonun sağlık alanında kullanılmaya başlaması ile sağlık kurumlarında sağlık fizikçilerine duyulan ihtiyaçta artmıştır (Demir ve Demir, 2008).

Sağlık fizikçileri, tıbbi görüntüleme, radyoterapi, nükleer tıp gibi alanlarda çalışarak hastaların tanı ve tedavisine katkıda bulunurken, aynı zamanda radyasyonun sağlık çalışanları ve çevre için güvenli bir şekilde kullanılmasını sağlar.

Türkiye’de sağlık fiziği alanında eğitim veren üniversiteler, geleceğin sağlık fiziği uzmanlarını yetiştirmeyi hedefleyerek kapsamlı bir eğitim programı su-

narlar. Sağlık fiziği eğitimi, temel bilimlerden klinik uygulamalara kadar geniş bir yelpazede bilgi ve beceri kazandırmayı amaçlar. Sağlık fiziği bölümünde öğrencilere radyasyon fiziği, radyasyonun biyolojik etkileri, radyasyon güvenliği, tıbbi görüntüleme cihazları, nükleer tıp teknolojileri gibi temel derslerin yanı sıra matematik, istatistik ve bilgisayar bilimleri gibi teknik dersler de verilir. Teorik derslerin yanı sıra, öğrencilere laboratuvar uygulamaları ve saha çalışmaları ile pratik deneyimler de sağlanır. Aynı zamanda öğrenciler, klinik ortamlarda staj yaparak gerçek hayat deneyimi kazanır ve alanlarında uzmanlaşan profesyonellerle birlikte çalışma fırsatı da bulurlar (Barlas, 2021).

Sağlık Fiziği alanında eğitim alan öğrenciler, mezuniyet sonrasında hastanelerde, sağlık kuruluşlarında ve tıbbi cihaz üreticisi firmalarda çalışma imkanı bulurlar. Aynı zamanda, akademik kariyere yönelebirlirler veya araştırma alanında çalışmalara katılabilirler.

Türkiye Sağlık Fiziği eğitimi, tıbbi alanda güvenli ve etkili radyasyon kullanımına katkı sağlayarak sağlık sektörünün önemli bir parçasını oluşturur. Sağlık Fiziği, teknolojideki gelişmelere paralel olarak önemi giderek artan ve sağlık sektörünün geleceğine yön verebilecek olan bir disiplindir.

Sağlık fiziği alanında eğitimin lisans düzeyinde verilmesi ve özellikle kamu hastanelerinde ilgili bölümlerde çalıştırılmasının zorunlu hale getirilmesi önem arz etmektedir.

Bu çalışmada sağlık fiziği ile ilgili genel bilgiler ışığında, Türkiye’de henüz lisans düzeyinde eğitimi verilmeyen sağlık fiziği eğitiminin genel durumu incelenerek öneri ve değerlendirmelerde bulunulmuştur.

1. SAĞLIK FİZİĞİ NEDİR

Sağlık fiziği, tıbbi fizik veya tıbbi radyasyon fiziği ya da medikal fizik olarak da bilinen bir alandır ve tıbbi uygulamalarda fizik prensiplerini ve teknolojisini kullanarak insan sağlığının korunması ve teşhis ile tedavi amaçlı kullanımını içerir. Bu disiplin, tıp alanında radyasyon kullanımı, radyoterapi, nükleer tıp ve diagnostik görüntüleme tekniklerini kapsar.

Sağlık fizikçileri, tıbbi cihazların, radyoterapi makinelerinin, diagnostik görüntüleme cihazlarının ve diğer tıbbi ekipmanların doğru bir şekilde çalışmasını sağlamak için kalibrasyon, doğrulama ve denetleme yaparlar. Ayrıca, radyasyon

dozunun hastalara ve sağlık çalışanlarına güvenli bir şekilde uygulanmasını sağlarlar.

Bu alandaki uzmanlar, radyasyonun biyolojik etkileri, radyasyon güvenliği, radyasyon dozimetri ve tıbbi görüntüleme teknikleri hakkında geniş bir bilgi sahibi olurlar. Sağlık fizikçileri, radyasyon dozunun en aza indirgenmesi ve tıbbi görüntülemenin teşhis için en etkili şekilde kullanılmasını sağlayarak hastaların güvenliğini ve sağlık çalışanlarının güvenli çalışma koşullarını garanti altına alır (Demir ve Demir, 2008).

Sağlık fizikçileri genellikle hastanelerde, tıp merkezlerinde, radyoterapi merkezlerinde ve nükleer tıp laboratuvarlarında çalışırlar ve multidisipliner bir ekip içinde çalışarak hastaların ihtiyaçlarına uygun tıbbi radyasyon uygulamalarının planlanması ve gerçekleştirilmesine katkıda bulunurlar. Ayrıca, araştırma ve geliştirme projelerine katkıda bulunabilirler ve tıp teknolojilerinin gelişimine öncülük edebilirler (Barlas, 2021).

Sağlık fizikçileri, tıbbi cihazların kalibrasyonu, hastalara dozimetri uygulamaları ve radyasyon güvenliği gibi alanlarda önemli bir rol oynarlar ve sağlık hizmetlerinin güvenli ve etkili bir şekilde sunulmasına katkı sağlarlar.

Sağlık fiziğinin alt alanları şunlardır:

- Terapötik Medikal Fizik
- Tıbbi Fizik
- Nükleer Tıp Fiziği
- Medikal Sağlık Fiziği
- Manyetik Rezonans Görüntüleme Fiziği

Sağlık fizikçiler temelde; klinik hizmetler, araştırma ve geliştirme hizmetleri ve eğitim hizmetleri şeklinde üç faaliyet alanıyla ilgilenir.

Sağlık fiziği; radyasyon düzeyini ölçülmesi ve değerlendirilmesi işlerinin yürütüldüğü radyasyon dozimetrisinden radyasyondan korunma ile ilgili faaliyetlerin planlanması ve uygulanmasını içeren radyasyon güvenliğine kadar çok çeşitli faaliyetleri kapsar. Bu faaliyetler içerisinde, radyasyonun çalışanların ve hastaların sağlığı üzerindeki etkilerinin incelenmesi ve çalışma ortamlarındaki radyasyon varlığını ve düzeyini tespit edecek ekipmanların kullanımı, kalibrasyonu ve takibi de yer almaktadır (Jäkel, 2009).

Sağlık fizikçileri, radyasyonun güvenli kullanımının sağlanmasında önemli

bir rol oynamaktadır. İnsanları ve çevreyi radyasyonun zararlı etkilerinden korumakla ve aynı zamanda radyasyonun faydalı kullanımlarından yararlanmayı mümkün kılmakla sorumludurlar. Sağlık fizikçileri, çalışma alanları şu şekilde sırlanabilir (Hutton, B., (2021).:

Nükleer enerji santralleri: Sağlık fizikçileri nükleer santrallerde radyasyon seviyelerini izlemek ve işçilerin ve halkın güvenliğini sağlamak için çalışırlar. Ayrıca radyasyon içeren kazaları ve olayları da araştırırlar.

Sağlık kuruluşları: Sağlık fizikçileri, teşhis ve tedavi amaçlı radyasyon kullanmak için tıbbi tesislerde çalışırlar. Ayrıca radyasyon seviyelerini izler ve hastaların ve personelin güvenliğini sağlarlar.

Araştırma laboratuvarları: Sağlık fizikçileri, radyasyonun malzemeler ve canlı sistemler üzerindeki etkilerini incelemek için araştırma laboratuvarlarında çalışırlar. Ayrıca yeni radyasyon algılama ekipmanı ve radyasyondan korunma prosedürleri geliştirirler.

Kamu kurumları: Sağlık fizikçileri, radyasyondan korunma düzenlemelerini geliştirmek ve uygulamak için kamu kurumlarında da çalışırlar.

Danışmanlık firmaları: Sağlık fizikçileri, işletmelere ve kuruluşlara radyasyon güvenliği konusunda eğitim ve danışmanlık hizmeti veren, çoğunlukla standardizasyon ve akreditasyon firmaları olan danışmanlık firmaları için çalışırlar. Ayrıca radyasyon araştırmaları yaparlar ve radyasyondan korunma planları geliştirirler.

2. SAĞLIK FİZİĞİ EĞİTİMİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ

Sağlık fizik eğitimi, tıp alanındaki radyasyon uygulamalarının başlamasıyla birlikte ortaya çıkmıştır. Tarihsel olarak, sağlık fizikçileri, radyasyonun tıbbi uygulamalarında kullanılmasının artmasıyla ve radyasyonun biyolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalarla zamanla oluşmuştur.

Röntgen ışınlarının 1895 yılında keşfedilmesiyle, tıpta radyasyon kullanımı hızla yaygınlaşmaya başladı. 1896'da ilk radyoterapi uygulamaları yapıldı. Bu dönemde, tıbbi uygulamadaki radyasyon kullanımıyla ilgilenen ilk uzmanlar, genellikle fizikçiler ve mühendislerdi. Radyasyonun biyolojik etkileri ve dozimetri konusundaki bilgiler arttıkça, radyasyon kullanımının güvenliği daha da önem kazandı. Radyasyon dozunun etkileri ve ölçümü konusunda yapılan

çalışmalarla sağlık fizikçileri, radyasyon güvenliği ve dozimetri alanında uzmanlaşmaya başladı. İkinci Dünya Savaşı sırasında, nükleer tıp alanında büyük ilerlemeler kaydedildi. Radyoizotopların kullanımı ve tıbbi görüntüleme tekniklerinin gelişimi sağlık fizikçilerinin bu alanda daha da önemli hale gelmesine yol açtı (Fournier et al., 2016).

Sağlık fizikçilerinin uzmanlığı, tıbbi radyasyon uygulamalarının karmaşıklığı ve güvenliğin artan önemi nedeniyle giderek daha fazla tanınmaya başladı. Sağlık fizikçileri zamanla tıbbi ekip içinde önemli bir rol oynamaya başladı ve radyasyon tedavisinin planlanması, radyasyon dozunun güvenli bir şekilde uygulanması ve tıbbi görüntülemenin optimize edilmesi gibi alanlarda aktif olarak çalışmaya başladı.

Daha sonraki yıllarda, sağlık fiziği eğitimi ve sertifikasyonu giderek daha fazla standartlaştırıldı ve düzenlendi. Çeşitli ülkelerde, sağlık fizikçileri için belirli eğitim programları oluşturuldu ve bu uzmanlık alanı sağlık hizmetlerindeki önemini artırmaya devam etti.

Bugün, sağlık fizikçileri, tıbbi radyasyon güvenliğini sağlamak, radyasyon tedavisini optimize etmek ve tıbbi görüntüleme tekniklerini geliştirmek gibi önemli görevler üstlenirler. Sağlık fiziği eğitimi ve uzmanlığı, tıbbi alanda radyasyonun güvenli ve etkin kullanımı için önemli bir alan haline gelmiştir.

Türkiye’de sağlık fiziğinin tarihsel gelişimi, ülkenin modern tıp alanındaki ilerlemeleriyle paralel olarak şekillenmiştir. Sağlık fiziği, tıp ve fizik bilimlerinin kesişiminde yer alan bir alandır ve tıp uygulamalarında fiziksel prensipleri kullanarak hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli bir rol oynar.

Türkiye’de sağlık fiziği çalışmalarının temelleri, tıp fakülteleri ve fizik bölümlerini kurulması ile atıldı. Ancak sağlık fiziği hala yeterince tanınmamış ve gelişmemiştir. Türkiye’de sağlık fiziği alanındaki önemli adımlardan biri, 1950’lerde ve 1960’larda radyasyon onkolojisi ve radyoloji alanında yapılan çalışmalardır. Radyasyon tedavisi ve görüntüleme yöntemleri konusunda araştırmalar arttı ve tıp fakültelerinde bu alanda eğitim veren bölümler açıldı. Üniversitelerde özellikle lisans üstü düzeyde sağlık fiziği programları ve enstitüleri kuruldu. Radyasyon onkolojisi ve radyodiagnostik alanlarında uzmanlaşmış sağlık fizikçileri yetiştirilmeye başlandı (Kurtman, 2017).

Türkiye, nükleer tıp alanında da önemli adımlar atıldı. Nükleer tıp teknolojisi ve uygulamaları hızla gelişti ve bu alanda da sağlık fizikçilerinin rolü arttı.

Radyoterapi ve nükleer tıp gibi alanlarda modern cihazlar kullanılmaya başlandı ve bu alanlarda eğitim veren üniversitelerin sayısı arttı.

Özellikle radyoterapi ve nükleer tıp alanlarındaki teknolojik ve bilimsel ilerlemeler, Türkiye’de sağlık fiziğinin tarihsel gelişimini şekillendiren önemli faktörlerdir. Bu ilerlemeler sayesinde hastaların teşhis ve tedavilerinde daha etkili ve güvenilir yöntemler kullanılabilen ve sağlık hizmetlerinin kalitesi artmaktadır.

3. SAĞLIK FİZİĞİ EĞİTİMİ

Sağlık fiziği eğitimi dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi aslında dört yıllık bir lisans derecesine denk gelen bir eğitimi gerektirir. Bu süreçte öğrencilere radyasyondan korunma ilkeleri ve ilgili bilimlerin teorisi ve uygulamasına ilişkin gerekli olan nitelikli bir eğitim verilmelidir.

Türkiye’de lisans veya ön lisans düzeyinde sağlık fiziği bölümü olmamakla beraber, genellikle fen-edebiyat fakültelerinin fizik bölümlerinde veya tıp fakülteleri eğitimlerinde ya seçmeli ders ya da diğer derslerin içeriklerinde bir alt başlık olarak ele alınır. Öğrenim süresince öğrencilere tıbbi fizik, radyasyon fiziği, tıbbi görüntüleme teknikleri, nükleer tıp, radyoterapi ve dozimetri gibi konularda temel bilgiler ve laboratuvar deneyimleri sunulur (Ayhan, 2023).

Türkiye’de sağlık fiziği programı sadece yüksek lisans ve doktora düzeyinde verilmektedir. Bu eğitim programları, sağlık fiziğinin temel prensiplerini ve uygulamalarını içerir ve sağlık fizikçilerinin sağlık sektöründe çeşitli alanlarda çalışmasını sağlar.

Yüksek lisans ve doktora düzeyinde sağlık fiziği alanında daha çok bilimsel açıdan derinlemesine ve uzmanlaşmış eğitimler verilir. Öğrenciler, seçtikleri konular üzerine araştırmalar yaparlar ve tez çalışmalarını gerçekleştirirler. Bu düzeyde eğitim, öğrencilere bilimsel çalışma yapma, literatür taraması, veri analizi ve raporlama gibi beceriler kazandırır.

Türkiye’de lisans üstü düzeyde sağlık fiziği eğitimi, vakıf ve devlet üniversiteleri bünyesinde sağlık bilimleri enstitüleri veya lisansüstü eğitim enstitüleri bünyesinde yürütülen programlarla desteklenir. Bu enstitüler, sağlık fiziği alanında yüksek lisans ve doktora programlarına ev sahipliği yaparlar ve uzman-

laşmış sağlık fizikçilerinin yetişmesine katkı sağladılar.

Bu alanda açılan programların isimleri farklılıklar gösterdiği için Sağlık Bakanlığı ve YÖK ortak çalışarak bu alandaki tüm programların isimlerinin “Sağlık Fiziği” olarak değiştirilmesine karar vermiştir. Dolayısı ile bu çalışma boyunca da sağlık fiziği kavramı kullanılmıştır.

4. TÜRKİYE’DEKİ SAĞLIK FİZİĞİ LİSANSÜSTÜ PROGRAMLARI

Türkiye’de sağlık fiziği alanında eğitim veren lisansüstü programları araştırmak için, üniversitelerin yüksek lisans ve doktora programları incelenmiştir. 2023 yılı haziran ayında, sağlık fiziği yüksek lisans ve doktora programlarının web sayfaları Google arama motorunda taranmıştır.

Tablo 1. Sağlık Fiziği Lisansüstü Programı Bulunan Üniversiteler-2023

Eğitim Türü	Yüksek Lisans		Doktora	Türü	
	Tezsiz	Tezli		Devlet	Vakıf
Üniversiteler					
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi		✓			
Acıbadem Üniversitesi		✓			✓
Erciyes Üniversitesi		✓		✓	
Çukurova Üniversitesi	✓			✓	
Ankara Üniversitesi		✓		✓	
Harran Üniversitesi		✓		✓	
İstanbul Aydın Üniversitesi		✓			✓

İzmir Demokrasi Üniversitesi		✓		✓	
İstanbul Medipol Üniversitesi		✓	✓		✓
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi		✓	✓	✓	
İstanbul Üniversitesi		✓	✓	✓	
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi		✓		✓	
Dokuz Eylül Üniversitesi		✓	✓	✓	
Ege Üniversitesi		✓		✓	
Yeditepe Üniversitesi		✓			✓

Elde edilen sonuçlara göre dördü vakıf üniversitesi olmak üzere toplam 15 üniversitede sağlık fiziği alanında yüksek lisans ve doktora eğitimi verilmektedir. Bu üniversitelerin tamamında sağlık fiziği yüksek lisans programı mevcuttur. Sadece Çukurova Üniversitesi’nde yüksek lisans programı tezsiz iken diğerlerinde sağlık fiziği yüksek lisans programı tezlidir. Diğer taraftan doktora eğitimi birisi vakıf üniversitesi olan dört üniversitede mevcuttur. Bunlar, İstanbul Medipol Üniversitesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, İstanbul Üniversitesi ve Dokuz Eylül Üniversitesi’dir. Bu çalışmada medikal fizik ya da sağlık fiziği isimli programlar dikkate alınmıştır. Ayrıca, örneğin Hacettepe Üniversitesinde bu alanın öncü eğitim programlarından kabul edilen Radyoterapi Fiziği yüksek lisans ve doktora programı da bulunmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sağlık fiziği alanında verilen eğitimler, sağlık sektörüne önemli katkılar sağlayacak nitelikli sağlık fiziği uzmanlarının yetişmesine olanak sağlamalıdır. Sağlık fiziği, radyasyonun tıbbi amaçlarla kullanımı, radyasyon güvenliği ve hastaların tanı ve tedavisine yönelik gelişmiş teknolojilerin kullanımı gibi önemli konuları kapsamaktadır.

Bu alandaki eğitimler, öğrencileri teorik bilgi ve pratik deneyimlerle donatarak, sağlık hizmetlerinde güvenli radyasyon uygulamalarının yaygınlaşmasına ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik faaliyetlere katkı sağlamalıdır.

Bu çerçevede, sağlık fiziği alanında yüksek lisans ve doktora programlarının yanında lisans programlarının açılması önerilmektedir.

Sağlık fiziği eğitimi alanlar, hastanelerde radyasyon onkolojisi, nükleer tıp ve diagnostik radyoloji gibi bölümlerde çalışabilirler. Aynı zamanda radyasyon güvenliği konusunda uzmanlaşarak radyoloji cihazlarının güvenli kullanımını sağlamak için çalışabilirler. Sağlık fiziği alanında yetişmiş uzmanların, tıbbi cihaz üreticilerinde ve sağlık sektöründe araştırma ve geliştirme faaliyetlerine katkı sağlamak için de fırsatları bulunmaktadır.

Nitekim 2023 yılında KPSS sınavı sonucunda 33 tane sağlık fizikçisi atanmıştır ve bu atamalar lisans eğitimini sağlık alanında yapanlar için geçerlidir. Bu durum da göz önüne alınarak sağlık fiziği lisans bölümlerinin açılması önem arz etmektedir.

Ayrıca lisansüstü programlarının temel amacı bilimsel araştırmaya yöneliktir. Meslek öğrenmeye yönelik olarak lisans programları açılmalıdır ve buralarda verilecek eğitimlerde klinik ihtiyaçlar dikkate alınmalıdır. Uygulama eğitimi öncelikli olarak görülmelidir.

Diğer taraftan kamu sağlık kuruluşları öncelikli olarak radyasyon ile ilgili tüm işlerde sağlık fizikçilerinin çalıştırılması zorunlu hale getirilmelidir.

Sonuç olarak, Türkiye’de sağlık fiziği ve sağlık fiziği eğitimi, sağlık sektörüne büyük değer katmaya yönelik bir alan olarak önemli bir rol oynamaktadır. Bu alanda eğitim alan uzmanlar, hastaların tedavi süreçlerinde önemli bir rol oynayarak sağlık hizmetlerinin kalitesini ve güvenliğini arttırabilirler. Sağlık fiziği alanındaki gelişmeler ve teknolojik ilerlemelerle birlikte, bu alana duyulan

ihtiyaç daha da artacak ve sağlık fiziği uzmanlarının önemi giderek daha fazla anlaşılacaktır.

KAYNAKÇA

- Barlas, S., (2021). *Lokman Hekim Dergisi*. Türkiye’de Medikal Fizik Yüksek Lisans Programlarındaki Etik Eğitimi Üzerine Bir Araştırma. 11 (2): 375-380.
- Ayhan, M. (2023). Uluslararası Sürdürülebilir Mühendislik ve Teknoloji Dergisi International Journal of Sustainable Engineering and Technology Sayı: Sağlık Alanında Kullanılan Biyomedikal Cihazların Mühendislik Fiziği. 1, Cilt: 7, (2023), Sayfa: 62-75.
- Demir, M. Demir, B. (2008). *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*. Medikal Fizikçilerin Eğitimi, Görev Ve Sorumlulukları. Yıl:7 Sayı:14. s.63-71.
- Hutton, B., (2021). *Journal of Medical Physics and Applied Sciences*. Impact of Physics on Nuclear Medicine. Vol.6 No.4:e013.
- K. B. Fournier, C. G. Brown, Jr.; M. F. Yeoman; J. H. Fisher; S. W. Seiler; D. Hinselwood ; S. Compton; F. R. Holdener; G. E. Kemp; C. D. Newlander; R. P. Gilliam; N. Froula; M. Lilly; J. F. Davis; MAJ. A. Lerch; B. E. Blue. (2016). *Review Of Scientific Instrument*. X-ray transport and radiation response assessment (XTR-RA) experiments at the National Ignition Facility. Volume 87, issue 11. <https://doi.org/10.1063/1.4960501>.
- Kurtman, C. (2017). Radyoterapi, Radyasyon Fiziği. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, Cilt 16, Sayı 1, 2017.s 29-33.
- Jäkel, O. (2009). *Radiation Protection Dosimetry*. Medical physics aspects of particle therapy. Volume 13. 1-2. S.156–166.
- https://medikalfizik.org/contents?id=1&sub_id=4. E.T.: 18.06.2023.
- https://asbcert.gen.tr/sa%C4%9Fl%C4%B1k-fizi%C4%9Fi-hangi-%C3%BCniversite-lerde-var/#Saglik_fizikcisi_kimler_olabilir. E.T.: 19.06.2023.
- <https://indigo-center.org/sag-lik/faq-saglik-fizikcisi-hangi>. E.T.: 14.06.2023.
- universiteler.html#Saglik_fizikcisi_olmak_icin_hangi_bolum. E.T.: 14.06.2023.
- chrome extension://efaidnbmnnnibpcajpcgglefindmkaj/http://cdn.istanbul.edu.tr/statics/onkoloji.istanbul.edu.tr/wp-content/uploads/2017/07/OE-GT-033-Sa%C4%9Fl%C4%B1k-Fizik%C3%A7isi.pdf

- <https://enstitu.alanya.edu.tr/anabilim-dallari/>. E.T.: 14.06.2023.
- <https://www.acibadem.edu.tr/akademik/lisansustu/saglik-bilimleri-enstitusu/programlar/yuksekk-lisans>. E.T.: 14.06.2023.
- <https://www.ktu.edu.tr/sabe/anabilimdallari>. E.T.: 12.06.2023.
- <https://sbe.ogu.edu.tr/Sayfa/Index/10/anabilim-dallari>. E.T.: 14.06.2023.
- <https://sbe.cu.edu.tr/cu/ogrenci/Sa%C4%9Fl%C4%B1k%20Fizi%C4%9Fi%20Giri%C5%9F%20Esaslar%C4%B1%20ve%20Ders%20Program%C4%B1/ogrenci>. E.T.: 14.06.2023.
- <http://nukbilimler.ankara.edu.tr/saglik-fizigi-yuksekk-lisans-programi-turkce/>. E.T.: 10.06.2023.
- <https://saglikbilens.harran.edu.tr/saglikbilens/tr/programlar/tezli-yuksekk-lisans-programlari/>. E.T.: 14.06.2023.
- <https://www.aydin.edu.tr/tr-tr/akademik/lisansustu-egitim-enstitusu/programlar/Pages/saglik-programlari.aspx>. E.T.: 14.06.2023.
- <https://saglikbe.idu.edu.tr/Enstitu/Sayfaicerikgetir/73>. E.T.: 14.06.2023.
- <https://www.medipol.edu.tr/akademik/enstituler/saglik-bilimleri-enstitusu>. E.T.: 16.06.2023.
- <https://saglikbilimleri.istanbul.edu.tr/tr/content/programlar/lisansustu-programlar#title15196361198036>. E.T.: 14.06.2023.
- <https://saglikbil.deu.edu.tr/tr/anabilim-dallari/>. E.T.: 14.06.2023.
- <https://sabe.yeditepe.edu.tr/tr/programlar>. E.T.: 17.06.2023.
- https://w3.aapm.org/medical_physicist/fields.php. E.T.: 16.06.2023.

13. BÖLÜM

AÇIK KALP AMELİYATLARI SONRASI UYKU BOZUKLUĞU

Prof. Dr. Hayriye ÜNLÜ

Alaaddin Keykubat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanı

hayriye.unlu@alanya.edu.tr

ORCID: 0000-0002-8662-7415

Hemşire Nagihan CESUR

Alaaddin Keykubat Üniversitesi

Eğitim Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Servisi

GİRİŞ

Uyku; bağışıklık sistemini düzenleyen homeostaz, bilişsel ve fizyolojik fonksiyonları destekleyen temel bir ihtiyaçtır (Luyster & ark., 2012). Ameliyata giren hastalarda ameliyattan hemen sonra uyku kesintileri ve ameliyattan sonraki gece derin uykuda azalma görülmektedir. (Rampes & ark., 2019). Uyku bozuklukları kalp ameliyatlarından sonra çok yaygın olmakla beraber hastaların uyku kalitelerini de olumsuz etkilemektedir (Gharboni & ark 2019, Mirmohammadsadeghi & ark., 2020).

Aktaş ve arkadaşları (2015) kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) stresörleri belirlemeye yönelik yaptıkları bir çalışmada, uyku problemlerinin ağrıdan sonra en çok görülen ikinci problem olduğu belirtilmektedir. Uyku yoksunluğu; doku onarımı, bağışıklık, bilişsel işlevler ve zihinsel sağlığı olumsuz etkilemekle birlikte hastaların hastanede kalış süresinin uzamasına ve morbidite- mortalitede artışa neden olmaktadır (Ghorbani & ark., 2019; Lin &

ark., 2022). Açık kalp ameliyatları sonrası gelişen uyku problemleri ağrı, anksiyete, insizyon yerinde iyileşmede gecikme, beslenmede bozulma, enfeksiyona yatkınlık, deliryum, mobilizasyonda bozulma gibi problemlere yol açmaktadır (Su & Wang, 2018). Bu bağlamda ameliyat sonrası uyku bozukluklarının nedenlerinin tanımlanması ve bu faktörlerin ortadan kaldırılması, normal bir uyku sürecinin sağlanması açısından önemlidir. (Özkaya & ark., 2013). Hemşireler, bireylerin uyku alışkanlıklarını değerlendirip, uyku sorunlarının tanımlanması, uygun hemşirelik girişimlerinin planlanması ve uygulanması gibi süreçlerden sorumludurlar (Eliş & Balcı Akpınar 2021). Uygun hemşirelik müdahaleleri uyku kalitesini olumlu yönde etkileyebilir ve uyku bozukluklarını azaltabilir (Greve & Pedersen 2015).

1. UYKUNUN EVRELERİ

Uyku non-REM ve REM uykusu olarak iki periyottan oluşmaktadır (Yalın, 2016). Uyku non-REM dönemi ile başlar ve REM dönemi ile devam eder (Uçar ve ark., 2023). İlk dönem olan Non-REM toplam dört fazdan oluşur bunlar:

- Non-REM evre I; uyku ile uyanıklık arasındaki geçiş fazını oluşturur. Kişi hafif uykulu, uyur uyanık bir haldedir ve kolaylıkla uyandırılabilir. Genelde 1-7 dakika sürer (uyku süresinin % 2-5'ini kapsar). Solunum yavaş fakat düzenlidir. Kalp atımı yavaşlar.
- Non-REM evre II; uykunun daha derin fazıdır ve kişiyi uyandırmak daha da güçleşir. Göz hareketleri kaybolur, vücut hareketlerinin azalır. Kalp ve solunum sayısı gitgide azalır, kan basıncı, solunum hızı ve bazal metabolizmada %10-30 azalma gözlenir. İkinci evre uyku süresinin %45-55'ini kapsar ve uykunun en uzun dönemidir.
- Non-REM evre III; derin uyku fazıdır. Bu evrede dışsal uyarı ile meydana gelen uyku bozukluğu kişide sınırlılık, uykusuzluk ve uyku kalitesinde bozulma, tekrar uykuya dalmada zorluklar yaşanır. Parasempatik sinir sistemi etkisine bağlı olarak kalp ve solunum hızı düzenli ve oldukça yavaştır.
- Non-REM evre IV; çok derin bir faz olup uykuya daldıktan 15-30 dakika sonrasında gerçekleşir. Kişiyi uyandırmak daha da zorlaşır. Bu fazda kan basıncı, nabız, solunum hızı ve oksijen tüketimi normalin oldukça altına düşer (Algın & ark., 2016; Yalın 2016; Yüksel 2020).

Uykunun ikinci dönemi olan REM uykusunda kas tonusu belirgin şekilde azalır ancak göz küreleri hızlı göz hareketleri yapar ve bu aşama aktif rüya görme ile ilişkilidir (Uçar ve ark., 2023). Yetişkinlerde toplam uykunun %20-25'ini, ağır hastalarda %6'sını oluştururken hastalar sık sık uyanma ve uyku bölünmeleri yaşama eğilimindedir (Navarro García & ark., 2017, Rampes & ark., 2019).

Uyku sağlık için önemli bir ihtiyaç olmakla birlikte karmaşık nörolojik bir eylemdir. Uykunun temel işlevi vücut enerjisinin yenilenmesi (NREM'de vücut dokuları, REM'de beyin dokuları) dinlenme, enerjiyi koruma, yaşlanma sürecine direnç, immünolojik, termoregülasyon, korneal anoksinin önlenmesi, nöronal bütünlüğün devamının sağlanması şeklindedir (Güneş 2018; Algin & ark., 2016).

2. UYKU BOZUKLUKLARI

Uyku bozuklukları ile yaygın olarak ilişkilendirilen bazı fiziksel sağlık sorunları kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, inme, artrit ve metabolik bozukluklar olarak sıralanabilir (Güneş, 2018).

2.1.Hastanede Yatan Hastalarda Uyku Bozuklukları

Hastaneye yatmak beklenmedik ve olumsuz bir yaşam deneyimidir (Çilingir & Hindistan, 2016). Hastanelerde hastanın uyku düzenini olumsuz yönde etkileyen birçok etmen bulunmaktadır. Hastaların hastalık süreçleri, alıştığı çevre ve alışkanlıklardan uzak kalmaları ve korkuları çeşitli düzeylerde uyku sorunu yaşamalarına neden olabilir (Eliş & Balcı Akpınar 2021, Çilingir & Hindistan, 2016). Genellikle akut ve kronik hastalıklar kaygı, depresyon ağrı gibi sorunlar, yatan hastalarda uyku bozukluklarına katkıda bulunur (Stewart & Arora, 2018). Çevresel faktörler gürültü (ekipman/alarmlardan, sağlık personeli veya hastane-deki oda arkadaşlarından), parlak ışıklar ve düzensiz aydınlatma hastalara rahatsızlık verebilir Morse & Bender 2019). Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastanede gürültü seviyelerinin gündüz 30- 45 dB, gece boyunca ise 35-40 dB'i geçmemesi önerilmektedir.

Sağlık çalışanları tarafından yaşamsal bulgu takibi, tedavi ve kan alma gibi uygulamalardan kaynaklı sık sık uyandırılmalar, uyku vakti rutininin kayboldu-

ğu alışılmadık bir ortam hastanede uyumak için önemli bir engel teşkil eder. Sık sık uyanan hastalar, tüm uyku döngüsünü tamamlayamayabilir ve bu da Non-REM evre III ve REM uykusundan daha fazla mahrum kalmaya yol açar (Morse & Bender, 2019; Stewart & Arora, 2018).

2.2. Cerrahi Ameliyat Geçiren Hastalarda Uyku Bozukluğu

Kaliteli gece uykusunun sağlanması için yatan hasta servisleri özellikle zor yerlerdir. Cerrahi klinikleri doğası gereği 70 dB'nin üzerinde gürültü seviyelerine sahiptir (Para & Uslu, 2022). Cerrahi girişim sonrası ilk gece toplam uyku süresi %80'e kadar azalmaktadır (Özkaya & ark., 2013). Anksiyete, ağrı, cerrahi girişim, ilaçlar, açlık, pozisyon kısıtlılığı, psikolojik faktörler, yaş, bilgi eksikliği, hastane ortamı, gündüz uyuma, uyku alışkanlığı ve çevresel faktörlerin tümü ameliyat sonrası uyku süresi ve kalitesini etkiler (Lin & ark., 2022; Özsoy & ark., 2021; Özkaya & ark., 2013).

Kaya ve Yılmaz (2021) total diz protezi olan hastaların %60,7'sinin uyku sorunu yaşadığını bu hastaların %56'sının uykuya dalmakta zorlandığını, %4,4'ünün sabah çok erken uyandığını, %27,5'inin sık sık uyandığını, %12,1'inin ise hiç uyuyamadığını saptamışlardır.

Ak ve arkadaşları (2022) majör ürolojik cerrahi geçiren hastalarda ağrı düzeyi arttıkça uyku kalitesinin de azaldığını saptamışlardır.

2.3. Açık Kalp Ameliyatı Olan Hastalarda Uyku Bozuklukları

Kalp hastalıklarının görülme sıklığının artmasına paralel olarak dünyada ve Türkiye'de kardiyak cerrahiye duyulan ihtiyaç da giderek artmaktadır. ABD'de kalp ameliyatları içerisinde, kalp kapak ve koroner arter baypas greft (KABG) ameliyatları en sık uygulanan ameliyatlardır (Özdemir & ark., 2018). KABG ameliyatları koroner arter hastalığının mortalite ve morbiditesini azaltmada ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili bir cerrahi tedavi yöntemi olmakla birlikte uyku bozukluğu da dahil bazı postoperatif morbiditelere yol açmaktadır (Aliakbari ve ark., 2021; Mirmohammadsadeghi & ark., 2020).

Shalmon & ark. (2015) kalp ameliyatı geçiren hastaların %95'inde ameliyattan sonraki ilk gün çeşitli faktörlere bağlı olarak uyku bozuklukları olduğunu bildirmiştir. Ameliyattan sonraki ilk birkaç hafta içinde ise KABG uygulanan hastaların %39-69'unda uykusuzluk, düşük uyku etkinliği, uykuya dalmada

güçlük ve sık gece uyanmaları dahil olmak üzere uyku yoksunluğu belirtileri gelişmektedir (Dianatkah & ark., 2015). KABG sonrası ilk 8 haftada uyku bozukluğu yaygındır. Hastaların %50' sinden fazlası ameliyattan 6 ay sonra hala kalıcı uyku bozuklukları yaşamaktadırlar (Mirmohammadsadeghi & ark., 2020; Waterman & ark., 2020).

Kalp ameliyatları sonrası uykusuzluğa fiziksel faktörler (ağrı, dispne ve noktüri), çevresel faktörler (gürültü ve ışık), psikolojik faktörler (anksiyete ve depresyon) ve kişisel faktörler (yaş ve cinsiyet) sebep olmaktadır (Mirmohammadsadeghi ve ark., 2020). Bununla birlikte diyabetes mellitus, BKİ> 30 kg/m², sedanter yaşam tarzı ve ameliyat öncesi kaygının yüksek olması uyku kalitesini etkilemektedir (Muthukrishnan ve diğerleri, 2020).

Navarro- Garcia ve arkadaşları (2017) açık kalp ameliyatı sonrası YBÜ'de takip edilen hastaların ameliyattan sonraki ilk iki gecede %25,75'nin iyi uyuyamadığını %38,6'sının az uyuduğunu ve %35,6'sının iyi uyuduğunu saptamışlardır. Farklı izleme cihazlarının, drenajların ve yabancı yatağın neden olduğu ağrı ve rahatsızlık hastaların uyku kalitesini etkileyen ana faktörlerdi. Aynı çalışmada hastalar ikinci gecede, monitör alarmları-cihazların gürültüsüne ağrı ile aynı etki puanını vermişlerdir. Personelin seslerinden kaynaklanan gürültü her iki gecede de üst sıralarda yer almıştır. Çalışma sonucunda; ortam ışığı, hemşirelik müdahaleleri ve diğer hastaların yakınlığı uykuyu daha az etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir.

23.1. Uyku Bozukluklarına Neden Olan Faktörler

ANESTEZİ: Uyku regülasyonunda yer alan hipotalamus, genel anesteziğin hedefi olabilir (Luo & ark., 2020). Hipotalamusun ventrolateral preoptik çekirdeği (VLPO), esas olarak GABAerjik nöronlardan oluşan uyku teşviki için kilit bir alandır. Anestezi ilaçlar, VLPO'da GABA nöronal aktiviteyi artırarak ve uyanıklığı teşvik eden sinir çekirdeklerini inhibe ederek sedasyon, hipnoz ve bilinç kaybına neden olur (Mashour & Hudetz, 2017). Genel anestezi uyku/ uyanıklık döngüsü, vücut ısısı ve melatonin salgılanması gibi diğer sirkadiyen ritimleri bozar (Luo & ark., 2020).

AĞRI: Ağrı, kardiyak cerrahi sonrası uyku bozukluklarının en yaygın nedenidir. Uyku bozuklukları ağrı eşiğini düşürür ve ağrı duyarlılığını artırır. Hem

ağrı hem de uyku bozuklukları birbirini etkiler (Bakry & ark., 2021). Ağrının sempatik sinir sistemini aktive etmesiyle ortaya çıkan katekolamin salınımı, nabız artışı ve kan basıncının yükselmesine neden olur. Bu durum uykunun başlamasını ve uykunun sürdürülmesini engellemektedir (Oral & ark., 2022).

YAŞ: Yaşla ilgili uyku bozukluğu incelendiğinde yaşlı hastaların uyku problemlerinden etkilenme durumu daha yüksektir. Serebral otonöregülasyon genç hastalardan daha yavaş olduğu için normal uyku özelliklerini geri kazanmaları daha uzun zaman alır. (Bakry & ark., 2021). Uyku bozuklukları, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme becerisini doğrudan etkileyebileceğinden hastaları hareketsizliğe teşvik eder (Muthukrishnan & ark., 2020).

DEPRESYON VE ANKSİYETE: Depresyon ve anksiyete, KABG sonrası düşük uyku kalitesine neden olur (Bakry & ark., 2021). KABG ameliyatlardan önce ve sonra depresyon sık karşılaşılan bir durumdur. Hastaların çoğunda ameliyattan sonra depresyon devam etmektedir. Ameliyattan önce mevcut olan depresyon seviyeleri, ameliyat sonrası iyileşmeyi etkileyebilir (Correa-Rodriguez & ark., 2020).

Waterman & ark. (2020) çalışmalarında KABG sonrası uykusuzluk prevalansı yönünden, depresif ve depresif olmayan hastalar karşılaştırıldığında depresif olan hastaların %63' ü, depresif olmayan hastaların %12'sine göre daha yüksek uykusuzluk görüldüğünü belirtmişlerdir.

Depresyon ve uykusuzluk ayrı bozukluklar olarak kabul edilebilse de çift yönlü bir ilişkileri vardır. Uykusuzluk varlığında depresyonun tedavisi daha zor olabilir ve uykusuzluk varlığı depresyon için bir risk faktörüdür (Waterman & ark., 2020). Anksiyeteli hastalarının %70'inde uykuda bölünme, keyifsizlik, sınırlılık ve depresyon gelişebilmektedir (Muthukrishnan & ark., 2020).

Yang ve arkadaşlarının (2015) Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin KABG uygulanan hastalarda uyku kalitesini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada hastalar birinci haftada (%82.8) ve birinci ayda (%66.7) düşük uyku kalitesine sahip olduğu belirtilmektedir . Her iki zaman noktasında da düşük uyku kalitesine rağmen, birinci aydaki uyku kalitesi, hastaneye yatıştan sonraki birinci haftadakinin önemli ölçüde daha iyi olarak bulunmuştur. Çalışmada uyku kalitesinde azalma ileri yaş, zayıf kalp fonksiyonu, anksiyete ve depresyon ile ilişkilendirilmiştir. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği kullanılarak kaygı düzeylerine bakıldığında birinci hafta (%69,0) ve birinci ay (%88,5) düzeyinde normal kaygı düzeyleri saptanmıştır. Hastalarda birinci hafta (%78,1) ve birinci ayda

(%59,7) depresyon geliştiği görülmüştür. Depresyon, birinci haftada uyku kalitesinin önemli bir belirleyicisiyken; hastaneden taburcu olduktan bir ay sonra hem anksiyete hem de depresyon uyku kalitesinin önemli belirleyicisi olarak bulunmuştur.

DELİRYUM: Uyku ve deliryum birbirine bağlıdır ve uyku bozukluğu deliryum için önemli bir risk faktörüdür (Fazlollah & ark., 2021). Sirkadiyen ritim düzensizliği ve melatonin düzensizliği hipotezine göre; 24 saatlik sirkadiyen döngüsündeki kesintiler ve melatonin salınımındaki düzensizlikler uyku aşamalarındaki ve doğal ışığa maruziyetteki değişiklikler deliryum gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Maldonado, 2018). Yoğun Bakım Ünitesindeki Yetişkin Hastalarda Ağrı, Ajitasyon/Sedasyon, Deliryum, Hareketsizlik ve Uyku Bozukluğunun Önlenmesi ve Tedavisine Yönelik Klinik Uygulama Kılavuzu (2018)'nda; düşük uyku kalitesinin deliryum için potansiyel bir risk olduğu ve ciddi derecede uyku yoksunluğunun yoğun bakım hastalarında zihinsel süreçlerde bozulmalara yol açtığı belirtilmektedir.

İLAÇLAR: Opioidler, benzodiazepinler ve barbitüratlar normal uyku ritmini bozar ve uykunun 3. aşamasını ve hızlı göz hareketi aktivitesini azaltır (Davari & ark., 2021).

POZİSYON: Açık kalp ameliyatlarında median sternotomi işlemi yapılan hastalar ameliyat sonrası dönemde sternumun açılmasını önlemek için günlük yaşantısındaki normal yatış postürünü gerçekleştirememektedir. Hastanın pozisyonundan ötürü rahatsızlığı ve alışkın olmadığı şekilde uyumaya çalışması hastaların uykuya dalma süresini uzatmaktadır (Bal & ark., 2021).

KALP AKCİĞER POMPASI: Kalp ve büyük damar ameliyatlarında çoğunlukla kardiyopulmoner bypass-ekstrakorporal dolaşım ya da kalp- akciğer makinesi kullanılır. Cihaz ameliyat sırasında kalp ve akciğerleri devre dışı bırakarak venöz sistemden aldığı kanın oksijenlenmesini gerçekleştirip dolaşıma katar. Kalp-akciğer makinesi (pompa):

- Dolaşımı, kalp ve akciğerlerden başka yöne çekerek cerraha, kansız bir ameliyat bölgesi sağlar,
- Tüm gaz değişim işlevlerini gerçekleştirir,
- Kanı filtre eder, yeniden ısıtır ya da soğutur (Akyolcu 2017).

Pompalar devamlı akım sağlayan (nonpulsatil) ya da kesintili akımlı(pulsatil) şekillerde olabilmektedirler. Mirmohammadsadeghi ve ark. (2020) KABG

ameliyatı sonrası pulsatil ve pulsatil olmayan pompa akışınının uyku kalitesi üzerindeki etkisini karşılaştırma amaçlı yaptıkları çalışmada pulsatil kan akışı olan hastaların daha iyi uyku kalitesine sahip olduğunu bulmuşlardır. Her iki grup da postoperatif uyku kalitesinde olumsuz değişiklik yaşamasına rağmen, pulsatil olmayan grup pulsatil akım grubuna göre çok daha fazla uyku bozukluğu yaşamıştır. KABG' den 1 ay sonra pulsatil kan akışı olan hastaların daha iyi uyku kalitesine sahip olduğu saptamışlardır.

3. UYKU BOZUKLUğUNDA FARMAKOLOJİK VE FARMAKOLOJİK OLMAYAN YÖNTEMLER

Farmakolojik olmayan ve farmakolojik yöntemler ameliyat sonrası uyku kalitesini artırabilir (Bakry & ark 2021; Su& Wang., 2018). Farmakolojik tedaviler, hastaların uykusunu sağlamada farmakolojik olmayan yöntemlere göre daha etkili olmasına rağmen farmakolojik olmayan yöntemlerin daha az yan etkisi bulunduğundan uykuyu iyileştirmeye yönelik daha önemli hale gelmiştir (Davari & ark., 2021).Kalp cerrahisi hastalarında uyku sorunları hakkında farkındalığın artırılması, dikkatli preoperatif değerlendirme, ilaç dışı yöntemleri içerecek şekilde yönetim kapsamının genişletilmesi, iyi bir uyku kalitesi ve olumlu sonuç elde etmek için önemlidir (Bakry & ark., 2021).

3.1. Farmakolojik Yöntemler

Deksmedetomidin postoperatif ağrı ve artmış opioid dahil olmak üzere postoperatif uyku bozukluğuna katkıda bulunan çeşitli faktörleri azaltır. Sedatif özelliklerinden sorumlu olan endojen bir uyku teşvik edici yolu aktive ederek etkisini gösterir (Rampes & ark., 2019). Melatonin, ameliyat öncesi ve sonrası uygulanması uyku kalitesini artırmaktadır (Bakry & ark., 2021). Zolpidem, kısa etkili, benzodiazepin olmayan bir hipnotik ilaçtır. Postoperatif 14 gün boyunca uygulanan zolpidem, uyku kalitesini iyileştirdiği, ağrı skorlarını ve analjezik kullanımını azalttığı bulunmuştur (Krenk & ark., 2014).

3.2. Farmakolojik Olmayan Yöntemler

Farmakolojik olmayan yöntemlerden elektroakupunktur, gevşeme tekniği, cihazlar (örneğin kulak tıkaçları, uyku maskeleri) ve eğitim stratejileri, masaj

terapisi, iyileşme döneminde uyku kalitesini artırabilir (Machado & ark., 2017). Ameliyat sonrası uygulanan aromaterpinin anksiyete, ağrı ve uyku problemleri üzerinde olumlu etkisi vardır (Akutay & Başer 2021).

Davari ve arkadaşlarının (2021) KABG ameliyatı olan hastalara lavanta yağıyla aromaterapinin uyku kalitesine etkisini araştırdığı çalışmada, aromaterapi uygulanan grubun kontrol grubuna göre uyku kalitesinin arttığını saptamışlardır.

Soltanpour ve arkadaşları (2019) yaptığı çalışmada KABG ameliyatı olan hastaların ameliyat sonrası birinci günden itibaren, bir hafta boyunca günde üçer kez 500 mg'lık melisa kapsülleri kullanmaları sonucu anksiyete düzeyinde azalma ve uyku kalitesinde artış olduğunu saptamışlardır.

Göz bandı ve kulak tıkacı kullanımı etkili ve bağımsız hemşirelik uygulamalarındandır (Yanık & Uğraş, 2022). Ivusich (2019) kalp damar cerrahisi YBÜ yarı deneysel çalışmada göz bandı ve kulak tıkacı kullanımının uyku üzerinde memnuniyetini araştırmıştır. Hastalar bir gece boyunca, saat 22:00-04:00 arasında göz bandı ve kulak tıkacı kullanmış, saat 06:00'da hasta tarafından anket formu doldurulmuştur. Çalışma sonucunda göz bandı ve kulak tıkacı kullanan hastaların %32'si göz bandını çok rahatlatıcı, %29'u rahatlatıcı bulurken %19'u tatmin edici bulmuştur. Hastaların %29'u kulak tıkacını tatmin edici, %22'si rahatlatıcı ve %23'ü çok rahatlatıcı bulmuştur.

Aygin ve Şen (2019) kalp cerrahisi geçiren 100 hastada akupresürün anksiyete ve uyku kalitesi üzerine etkisini deney ve kontrol grubu olarak ele almışlardır. Araştırmacılar bu randomize kontrollü çalışmada "Richards-Campbell Uyku Ölçeği" kullanmışlardır. Deney grubundaki hastalara ameliyattan sonra 3. günden itibaren kliniğin rutin bakımı ve 3 gün boyunca, 4 farklı noktaya her bir noktaya 2'şer dakika olmak akupresür uygulanmıştır. Kontrol grubuna sadece rutin bakım verilmiştir. Çalışma sonunda deney grubundaki hastaların uyku kalitesinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Bang ve Park (2019) kalp cerrahisi geçiren hastalarda kulak akupunkturunun uyku kalitesi ve anksiyete üzerine etkilerini incelediği çalışmaya deney grubu ve kontrol grubu olmak üzere 42 hasta dahil etmiştir. Deney grubunun uyku ve uyku doyumu puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken iki grup arasında kaygı durumu/özelliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4. UYKU BOZUKLUKLARINDA HEMŞİRELİK YAKLAŞIMLARI

Hemşirelik bakımında hastanın uykusu, nitel ve nicel olarak tanımlanıp uyku bozukluklarına neden olan faktörler belirlenmelidir. (Çam Yanık& Altun Uğraş, 2020; Özsoy Durmaz & Öztepe Yeşilyurt, 2023). 2015 yılında Karaman Özlü ve Özer tarafından Richard-Campbell Uyku Ölçeği'nin geçerlilik güvenilirliği yapılmıştır. North American Nursing Diagnosis Association (NANDA)'a göre uyku bozukluklarına yönelik ele alınabilecek hemşirelik tanıları; uyku örutüsünde rahatsızlık, uykusuzluk, uyku yoksunluğu, uyku bozukluğu ve uyku kalitesini güçlendirmeye hazır oluş şeklidir. Bazı çalışmalarda bu tanımlara yönelik hemşirelik girişimleri şu şekildedir:

- Uyku zamanı düzenlenir, gündüz saatlerinde uyku önlenir (Şahan & Oskay Yeşiletepe, 2021)
- Yatağa geçmeden 4-6 saat önce veya saat 16'dan sonra uyarıcı etkisi bulunan kafeinli içecekler, 2-3 saat öncesinde de sıvı alımı kısıtlanır (Çam Yanık& Altun Uğraş, 2020; Güneş, 2018).
- Ağrı düzeyleri sorgulanarak gereksiz invaziv uygulamalardan kaçınılır (Özsoy Durmaz & Öztepe Yeşilyurt, 2023).
- Hasta odasının karanlık, loş, sessiz ve uygun ısıda olması sağlanır (Güneş, 2018).
- Derin soluk alma verme egzersizleri yaptırılır. Derin soluk alıp verme egzersizleri nöronlara ileti göndererek, nöronal aktiviteyi ve kalp hızını azaltıp uykuyu ilerletir (Güneş, 2018).
- Kitap okuma, müzik dinleme, masaj uygulama gibi aktivitelerin uykuya dalmayı kolaylaştırdığı hastaya açıklanır, hasta her gün aynı saatte uyuyup uyanması yönünde desteklenir (Özsoy Durmaz & Öztepe Yeşilyurt, 2023).
- Uyku kalitesini artıran farmakolojik olmayan girişimler hastaya uygulanır (Çam Yanık& Altun Uğraş, 2020).
- Yatmadan önce gevşeme egzersizleri yapmaya sakinleştirici müzik dinlemeye teşvik edilir (Şahan & Oskay Yeşiletepe, 2021).

Chen ve ark. (2020) kanıta dayalı bir uyku teşvik protokolünün kalp damar cerrahisi YBÜ'nde KABG uygulanan hastalar üzerindeki etkilerini araştırmış-

lardır. Deney ve kontrol grubu olmak üzere 67 hasta ile yaptıkları çalışmada 37 hasta kontrol grubu, 30 hasta ise çalışma grubundaydı. Deney grubu için hazırlanan uyku teşvik protokolünde;

1. Hemşireler hastaların uykusunu her sabah 07'de Richards-Campbell Uyku Anketi'ni (RCSQ) kullanarak değerlendirmiştir.
2. Gün ışığında 2 ila 5 saat boyunca 2000-5000 lx'lik bir yoğunlukta ve gece 21'den sonra mümkün olduğunca ışık maruziyetini kısıtlamışlardır.
3. Geceye uyarlanabilir bir havalandırma modu kullanmışlardır (basınç destekli havalandırma gibi).
4. Uykuyu iyileştirmek için invaziv olmayan bir ventilasyona özel ventilatör veya standart bir YBÜ ventilatörü kullanmışlardır.
5. Hafif müzik her gece 21.00'den itibaren 30-45 dakika boyunca 30-40 db'de dakikada 60-80 vuruşluk bir ritimle çalınmıştır.
6. Hastalara uykudan önce 6 dakika boyunca sırt masajı yapılmıştır.
7. Hastalara saat 21:00 ile 06:00 arasında takmaları için kulak tıkaçları ve göz maskeleri verilmiştir.
8. Elektrokardiyogram (EKG) monitörü alarm sesleri geceleri sınırlandırılmıştır, cep telefonu zil sesleri, televizyonlar ve radyolar kapatılmıştır.
9. İlaç uygulamaları, fizik muayene ve kan alma işlemleri mümkün olduğunca gündüz yapılmıştır.
10. Melatonin, propofol ve dekstrometadondan kaçınılmıştır.

Çalışma sonucunda KABG yapılan hastalara uygulanan bu protokol ile hastaların uyku derinliğinin, uykuya dalma ve uyku kalitesinin artırıldığı saptanmıştır.

Sonuç olarak açık kalp ameliyatlarında uyku bozuklukları sık karşılaşılan bir sorundur ve ameliyat sonrası komplikasyonları beraberinde getirmektedir. Günün her saati hastalarla birlikte olan hemşirelerin güncel bakım prosedürlerini takip edip uygulayarak uyku bozuklarına müdahalede bulunması önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Akutay S., Başer M. (2021). Cerrahi hastalarında görülen ağrı, anksiyete ve uyku sorunlarında aromaterapinin yeri. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 30:360-369
- Aktaş YY., Karabulut N., Yılmaz D., Özkan AS. (2015). Kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların algıladıkları çevresel stresörler. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 5(3):81–6.
- Akyolcu, N. (2017). Ameliyat Sonrası Hemşirelik Bakımı. N. Akyolcu., N. Kanan. ve G. Aksoy (Eds.). *Cerrahi Hemşireliği I*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi; 365.
- Aliakbari, F., Moosaviean, Z., Masoudi, R., & Kheiri, S. (2021). The effect of orem self-care program on sleep quality, daily activities, and lower extremity edema in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Advanced Biomedical Research*, 10, 29. https://doi.org/10.4103/abr.abr_54_20
- Algın D. , Akdağ G. , Erdinç O. (2016) Kaliteli uyku ve uyku bozuklukları. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38(1): 29-34.
- Aygin, D., & Şen, S. (2019). Acupressure on anxiety and sleep quality after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Journal of perianesthesia nursing : official journal of the American Society of PeriAnesthesia Nurses*, 34(6), 1222–1231. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2019.03.014>
- Bakry, A. M., Abdelmohty, H., Badawy, A. E., Shorbagy, M. S., & Eldib, O. S. (2021). Sleep disturbance: The overlooked side after open heart surgery in adults. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 021849232110240. doi:10.1177/02184923211024099
- Bal D., Köse S., Çilingir D. (2021). Açık kalp ameliyatı geçiren hastalar için geliştirilmiş ayarlanabilir baş ve boyun destekli değişken açılı modüler yastık ünitesi tasarımı. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 24(3): 444-450. DOI: 10.17049/ataunihem.614094
- Chen, L., Zheng, J., Lv, S., Li, B., & Yang, L. (2022). Impact of a sleep promotion protocol on off-pump coronary artery bypass graft patients. *Nursing in Critical Care*, 27(2), 214–222. <https://doi.org/10.1111/nicc.12637>
- Cilingir, D., Hintistan, S. & Ergene, O. (2016). Factors affecting the sleep status of surgical and medical patients at a university hospital of Turkey. *Journal of Pakistan Medical Association*, 66(12).

- Correa-Rodríguez, M., Abu Ejheisheh, M., Suleiman-Martos, N., Membrive-Jiménez, M. J., Velando-Soriano, A., Schmidt-RioValle, J., & Gómez-Urquiza, J. L. (2020). Prevalence of depression in coronary artery bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal Of Clinical Medicine*, 9(4), 909. <https://doi.org/10.3390/jcm9040909>
- Davari, H., Ebrahimian, A., Rezayei, S., & Tourdeh, M. (2021). Effect of lavender aromatherapy on sleep quality and physiological indicators in patients after CABG surgery: a clinical trial study. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(4), 429–434. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23785>
- Dianatkah, M., Ghaeli, P., Hajhossein Talasaz, A., Karimi, A., Salehiomran, A., Bina, P., Jalali, A., Ghaffary, S., Shahmansouri, N., & Vejdani, S. (2015). Evaluating the potential effect of melatonin on the post-cardiac surgery sleep disorder. *The Journal of Tehran Heart Center*, 10(3), 122–128.
- Eliş T., Balcı Akpınar R. (2021). Uyku bozukluğu yaşayan bireylerin yakınmalarının ve uykuyu etkileyen durumların incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 24(3): 331-337. DOI: 10.17049/ataunihem.688314
- Fazlollah, A., Babatabar Darzi, H., Heidaranlu, E., & Moradian, S. T. (2021). The effect of foot reflexology massage on delirium and sleep quality following cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 60, 102738. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102738>
- Genç, S., & Dikmen, N. (2017). Yeni uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-3): ICSD-3 ile uykuda solunum bozuklukları sınıflamasındaki değişiklikler. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 8(31), 23-31.
- Ghorbani, A., Hajizadeh, F., Sheykhi, M. R., & Mohammad Poor Asl, A. (2018). The effects of deep-breathing exercises on postoperative sleep duration and quality in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG): a randomized clinical trial. *Journal of Caring Sciences*, 8(4), 219–224. <https://doi.org/10.15171/jcs.2019.031>
- Güneş Z. (2018). Uyku sağlığının korunmasında uyku hijyeninin rolü ve stratejileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 27(2):188-198. DOI:10.17827/aktd.351436.
- Kaya, G. & Yılmaz, M. (2021). Total diz protezi olan yaşlı bireylerde uyku ve depresyonun belirlenmesi . *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* , 14 (1) , 1-13 . DOI: 10.26559/mersinsbd.733376
- Krenk, L., Jennum, P., & Kehlet, H. (2014). Postoperative sleep disturbances after zol-

- pidem treatment in fast-track hip and knee replacement. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 10(3), 321–326. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3540>
- Le Grande, M. R., Jackson, A. C., Murphy, B. M., et al. (2016). Relationship between sleep disturbance, depression and anxiety in the 12 months following a cardiac event. *Psychology, Health & Medicine*, 21(1), 52-59.
- Lin, T. R., Cheng, C. H., Wei, J., & Wang, T. J. (2022). Factors influencing sleep quality in open-heart patients in the postoperative intensive care unit. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 10(11), 2311. <https://doi.org/10.3390/healthcare10112311>
- Lin, W. C., Chang, W. H., Bai, Y. M., Li, C. T., Chen, M. H., & Su, T. P. (2022). The risk of insomnia after surgical operation: A longitudinal, population-based, case-crossover study. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, 85(4), 519–524. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000688>
- Luo, M., Song, B., & Zhu, J. (2020). Sleep disturbances after general anesthesia: current perspectives. *Frontiers in Neurology*, 11, 629. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00629>
- Luyster, F. S., Strollo, P. J., Jr, Zee, P. C., Walsh, J. K., & Boards of Directors of the American Academy of Sleep Medicine and the Sleep Research Society (2012). *Sleep: a health imperative*. *Sleep*, 35(6), 727–734. <https://doi.org/10.5665/sleep.1846>
- Machado, F. S., Souza, R. C. D. S., Poveda, V. B., & Costa, A. L. S. (2017). Non-pharmacological interventions to promote the sleep of patients after cardiac surgery: a systematic review. *Revista Latino-americana de Enfermagem*, 25, e2926. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1917.2926>
- Mashour, G. A., & Hudetz, A. G. (2017). Bottom-up and top-down mechanisms of general anesthetics modulate different dimensions of consciousness. *Frontiers in Neural Circuits*, 11, 44. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00044>
- Mirmohammadsadeghi, A., Jahannama, N., & Mirmohammadsadeghi, M. (2020). Sleep quality after coronary artery bypass graft surgery: comparing pulsatile and non-pulsatile pump flow. *The Journal Of Extra-Corporeal Technology*, 52(4), 314–318. <https://doi.org/10.1182/ject-2000024>
- Navarro-García, M. Á., de Carlos Alegre, V., Martínez-Oroz, A., Irigoyen-Aristorena, M. I., Elizondo-Sotro, A., Indurain-Fernández, S., Martorell-Gurucharri, A., Sorbet-Amóstegui, M. R., Prieto-Guembe, P., Ordoñez-Ortigosa, E., García-Aizpún, Y., & García-Ganuza, R. (2017). Quality of sleep in patients undergoing cardiac surgery

- during the postoperative period in intensive care. Calidad del sueño en pacientes sometidos a cirugía cardiaca durante el postoperatorio en cuidados intensivos. *Enfermería Intensiva*, 28(3), 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.enfi.2016.10.005>
- Maldonado JR. (2018). Delirium pathophysiology: an updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*; 33(11):1428-1457.
- Morse, A. M., & Bender, E. (2019). Sleep in hospitalized patients. *Clocks & Sleep*, 1(1), 151–165. <https://doi.org/10.3390/clockssleep1010014>
- Özdemir Z. & Şenol Çelik S. (2018). Kalp kapak hastalıkları cerrahisi ve hemşirelik bakımı. *Türkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics 2018*;4(1):26
- Özsoy Durmaz, M. & Öztepe, K. (2023). Cerrahi uygulanan hastalarda aromaterapi uygulamalarının uyku kalitesine etkisi . *Artuklu International Journal of Health Sciences* , 3 (1) , 98-102 . DOI: 10.58252/artukluder.1202465
- Para, E. & Uslu, Y. (2022). Cerrahi hastalarında ameliyat sonrası uyku kalitesi ve uyku düzenini etkileyen faktörler . *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* , 9 (4) , 443-450 . DOI: 10.34087/cbusbed.1034063
- Rampes, S., Ma, K., Divecha, Y. A., Alam, A., & Ma, D. (2019). Postoperative sleep disorders and their potential impacts on surgical outcomes. *Journal of Biomedical Research*, 34(4), 271–280. <https://doi.org/10.7555/JBR.33.20190054>
- Su, X., & Wang, D. X. (2018). Improve postoperative sleep: what can we do?. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 31(1), 83–88. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000538>
- Stewart, N. H., & Arora, V. M. (2018). Sleep in hospitalized older adults. *Sleep Medicine Clinics*, 13(1), 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.012>
- Uçar ZZ., Tav SA., Doruk Kondakçı D. (2023) Uyku bozuklukları. Savaş S, Kılavuz A, editörler. *Multidisipliner Bakış Açısıyla Geriatrik Sendromlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.67- 74.*
- Yalın H. (2016) Yoğun bakımda uykusuzluk. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* ;20(1)
- Yang, P. L., Huang, G. S., Tsai, C. S., & Lou, M. F. (2015). Sleep quality and emotional correlates in taiwanese coronary artery bypass graft patients 1 week and 1 month after hospital discharge: a repeated descriptive correlational study. *Plos One*, 10(8), e0136431. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136431>
- Yüksel, A. (2018). Yaşlanma ve uyku fizyolojisi. *Kılavuz, S. Savaş, & F. Akçiçek içinde: Yaşlı Fizyolojisi. Us Akademi, 223-237.*

Waterman, L. A., Belnap, B. H., Gebara, M. A., Huang, Y., Abebe, K. Z., Rollman, B. L., & Karp, J. F. (2020). Bypassing the blues: Insomnia in the depressed post-CABG population. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 32(1), 17–26.

14. BÖLÜM

ANAFİLAKSİ VE ANAFİLAKSİYE ACİL YAKLAŞIM

Uzm. Dr. Nihal KOÇ GÜDÜK

Yozgat Sorgun Devlet Hastanesi-Acil Tıp Hekimi

nihalim_11139@hotmail.com

ORCID; 0000-0003-4067-706X

GİRİŞ

Anafilaksi terimi, ilk olarak 1902’de Charles Richet ve Paul Portier tarafından, köpekleri toksinlere karşı aşılamaı hedefleyen deneyler sırasında ortaya çıktı. Ancak deneylerde beklenen sonuçların aksine, sonraki aşılamaalar köpeklerde hırıltı, kusma ve ölüme sonuçlandı. Richet ve Portier, bu korumadaki eksikliği anafilaksi olarak adlandırdı (ana = yokluk + phylaxis = Yunanca’da koruma) (Kumar, 2016). Dünya Allerji Örgütü(WAO), anafilaksiyi “genellikle hızlı başlayan ve ölüme neden olabilen sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu” olarak tanımlamıştır (Dodd et al., 2021). Anafilaksi, mast hücre ve bazofillerden ani mediyatör salınması sonucunda değişik klinik ve şiddette oluşan, ani başlangıçlı, yaşamı tehdit eden, sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur (F. E. R. Simons et al., 2011). Tanısı, öykü ve klinik bulgular ile konulan bu durum hızlı bir şekilde tanınmalı ve erken müdahale edilmelidir. Anafilaksi tanısı, çok çeşitli klinik belirtiler ve alerjik reaksiyon ile anafilaksiyi ayıran belirtilerin kolayca fark edilememesi nedeniyle zordur (Fineman et al., 2015).

2.EPIDEMİYOLOJİSİ VE ETYOLOJİSİ

Anafilaksinin tanısındaki zorluklar ve bildirilmeyen vakaların çok olması sebebi ile sıklığı tam olarak bilinmemektedir (Lieberman et al., 2006). Avrupa’da insidansın yılda 100.000 kişide 1,5-7,9 arasında değiştiği, prevalansın %0,3 olduğu ancak anafilaksiye bağlı ölüm oranının %0,001’in altında olduğu gösterilmiştir (Panesar et al., 2013). Anafilaksi sebebi ile ölüm oranı düşük olmakla birlikte, son yıllarda gıda ve ilaca bağlı olan anafilaksi sebebiyle hastaneye yatış sıklığı artmıştır (Turner et al., 2015).

Gıda, ilaç ve böcek ısırılmaları, anafilaktik reaksiyonların en yaygın olarak belirtilen tetikleyicileridir (Francuzik et al., 2021). Anafilaksinin etyolojisi, yaşa ve yaşanan bölgeye bağlı değişiklik gösterir. Besinler, çocukluk çağındaki anafilaksinin en yaygın tetikleyici etkeni iken, ilaç ve böcek ısırılmaları, erişkinlerde daha sık etken olarak görülmektedir. İlaçlar, hastanede yatan hastalarda en sık anafilaksi etkenidir (Panesar et al., 2013). Avrupa’da yapılan araştırmalarda çocuklarda gıda kaynaklı anafilaksinin en sık etkenleri yer fıstığı, süt, fındık ve yumurtadır. Yetişkinlerde ise buğday, kabuklu deniz ürünleri ve kerevizdir. İspanya ve İtalya gibi ülkelerde, şeftali gibi meyvelerde yetişkinlerde görülen gıda kaynaklı anafilaksinin sebeplerindedir (Grabenhennrich et al., 2016). Böcek ısırılmalarına bağlı anafilaksi, özellikle yaban arısı ve arı zehirinden kaynaklanır. Arı venomundan kaynaklanan anafilaksi yaşla birlikte daha sık görülmekte ve daha çok kırsal kesimde yaşayan, arıcılık ile uğraşan kişilerde görülmektedir. Ülkemizde ise venoma bağlı anafilaksi en sık bal arısı ve eşek arısı sokmaları ile görülmektedir (Orhan et al., 2011). İlaça bağlı anafilaksi ise, en sık antibiyotikler ve non-steroidal antiinflatuar ilaçlar sebebi ile olur. Antibiyotikler içinde ise, beta-laktam antibiyotikler önde gelen etkenlerdir. Ayrıca radyokontrast maddeler, aşılarda, anestezi ilaçları da tetikleyici etken olabilmektedir (Sipahi & Ülker Tamay, 2016) Bazen de mesleki bir neden vardır (Siracusa et al., 2015). Kofaktörler anafilaksiyi şiddetlendiren etkenler olabilir, bunlar egzersiz, enfeksiyon, stres, alkol ve non-steroidal antiinflatuar ilaçlardır (Christensen et al., 2019). Bazı durumlarda ise etken bilinmemektedir (idiyopatik anafilaksi). Daha nadir olarak görülen alerjenler veya ayırıcı tanılar düşünülmelidir (Bilò et al., 2019).

3.KLİNİK BULGULAR

Anafilaksinin semptom ve bulguları genellikle alerjene maruziyet sonrası ilk 2 saat içerisinde ortaya çıkmaktadır. Özellikle besin kaynaklı anafilakside 30 dakika içinde semptom ve bulgular ortaya çıkarken, intravenöz(IV) yol ile uygulanan ilaç tedavisi ve böcek ısırması sonrası çok daha hızlı şekilde oluşabilir (De Silva et al., 2008). Ölüm ile sonuçlanan anafilaksi vakalarının incelendiği bir araştırmada, semptom ve bulguların ortaya çıkması ile ölüm arasında geçen zaman besin için 30 dakika, venom için 15 dakika ve parenteral tedavi için 5 dakika olarak bulunmuştur (Pumphrey, 2000).

Anafilaksinin klinik belirtileri etkilenen sisteme göre değişkenlik göstermektedir (Tablo 1). Cilt bulguları vakaların %80-90'ında görülmektedir, ancak deri tutulumu olmaksızın da anafilaksi gelişebilmektedir (Sipahi & Ülker Tamay, 2016). Çocuk ve erişkin hastalardan oluşan bir araştırmada cilt en sık (%84) etkilenen sistem olarak bulunmuş; bunu sırası ile kardiyovasküler semptomlar (%72) ve solunum semptomları (%68) izlemiştir. Solunum sistemine ait semptomlar çocuklarda daha sık görülmekteyken; kardiyovasküler semptomlar erişkinlerde daha sık ortaya çıkmaktadır (Worm et al., 2012).

Tablo 1; Anafilaksi semptom ve bulguları

Deri/ mukoza	<ul style="list-style-type: none">• Deri: Kızarıklık, anjioödem, ürtiker, kaşıntı• Mukoza: Konjonktival eritem, dudak, dil, uvula ve damakta kaşıntı ve şişlik, göz yaşarması
Solunum Sistemi	<ul style="list-style-type: none">• Burun: Kaşıntı, akıntı, tıkanıklık, hışırtı, konjesyon• Larinks: kaşıntı, darlık hissi, sese kabalaşma, disfoni, stridor, kuru-sert öksürük• Akciğer: Nefes darlığı, derin öksürük, göğüste sıkışma hissi, hışırtı/bronkospazm, siyanoz

Gastrointestinal Sistem	<ul style="list-style-type: none"> Bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı, ishal, disfaji
Kardiyovasküler Sistem	<ul style="list-style-type: none"> Göğüs ağrısı, çarpıntı, disritmi, taşikardi, bradikardi, baygınlık hissi, hipotansiyon, mental değişiklik, sfinkter kontrolünün kaybı, şok, arrest
Santral Sinir Sistemi	<ul style="list-style-type: none"> Ölüm hissi, baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk, konfüzyon; bebek ve küçük çocuklarda ani davranış değişiklikleri (irritabilite, anne-babaya sıkıca yapışma, oyunu kesme)

4.TANI

Anafilaksi için hastanın başvuru sırasındaki kliniğine göre tanı kriterleri belirlenmiştir. Anafilakside başvuru spektrumu geniştir. Şu anda en yaygın olarak kabul gören klinik tanı kriterleri, National Institutes of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network (NIAID/FAAN) kriterleridir (Tablo 2). NIAID/FAAN tanı kriterleri 2005 yılında uluslararası multidisipliner bir sempozyum tarafından önerilmiş olup ve 3 kriterden oluşmaktadır. Anafilaksin yüksek olasılıklı klinik tanısı için yalnızca 1 kriterin karşılanması gerekir (Sampson et al., 2006b).

NIAID/FAAN kriterleri yaygın olarak kabul edilmiştir ve hem geriye dönük olarak hem de ileriye dönük olarak çalışmalar yapılmıştır. Acil servis hastalarında yapılan bir çalışmada %95 duyarlı ve %71 özgül bulunmuştur (Loprinzi Brauer et al., 2016). Bu çalışma, anafilaksi hastalarından 100 hastanın 95'inin kriterlerden birini karşılayacağı anlamına gelmektedir. Ancak NIAID/FAAN kriterlerini karşılayan 100 hastadan sadece 71'inde anafilaksi olacaktır. Bu nedenle, klinisyenlerin anafilaksi teşhisi koyarken klinik bulguları kullanmaları zorunludur.

Anafilaksi klinik olarak tanınmaktadır. Ancak bazı hastalarda serum trip-taz ve histamin düzeyi gibi laboratuvar testlerinden yararlanılabilir. Semptom

başlangıcından 15 dakika - 3 saat arasında alınan serum triptaz seviyesi >11.4 mcg/L saptanması veya bazal düzeye göre yüksek ölçülmesi (>2 ng/ mL+1,2 bazal triptaz düzeyi) anafilaksi tanısını desteklemektedir. Besin ilişkili anafilakside serum triptaz düzeyi normal olabilmektedir ancak bu hastalarda triptazın bazal değere göre yüksek olarak ölçülmesi tanıyı desteklemektedir. Aynı şekilde semptom başlangıcından sonra 15 dk-1 saat arasında alınan serum histamin düzeyi de tanıda yardımcı olabilmektedir (Sipahi & Ülker Tamay, 2016).

Tablo 2; NIAID/FAAN kriterleri

	1	2	3
	Akut başlangıç (dakikalar-birkaç saat) Eşlik eden semptomlar;	Alerjene maruziyet- ten sonra hızla gelişen semptomlardan 2 veya daha fazlası	Bilinen alerjene maruziyet sonrası (dakikalar veya sa- atler içerisinde)
	Cilt ve/veya mukaza (Kaşıntı, anjioödem, kı- zarıklık, ürtiker)	Cilt ve/veya mukaza (Kaşıntı, anjioödem, kı- zarıklık, ürtiker)	Tansiyon düşüklü- ğü*
	Ve		
	Solunum semptomları (Dispne, bronkospazm, wheezing, stridor, hi- poksemi)	Solunum semptomları (Dispne, bronkospazm, wheezing, stridor, hi- poksemi)	
	Veya		
	Tansiyon düşüklüğü* veya end-organ disfonksiyonu (collapse, inkontinans, sen- kop)	Tansiyon düşüklüğü* veya end-organ disfonksiyonu (collapse, inkontinans, senkop)	

		İnatçı gastrointestinal semptomlar (Kusma, diyare, kramplı karın ağrısı)	

*; *Bebekler ve çocuklar: düşük sistolik kan basıncı(KB) (yaşa özel) veya sistolik KB'de %30'dan fazla azalma (Çocuklar için düşük sistolik kan basıncı, 1 aydan 1 yıla kadar 70 mmHg'nin altında, 1-10 yaş arasında (70 mmHg + [2 × yaş]) ve 11-90 mmHg'nin altında olarak tanımlanır.)*

Yetişkinler: sistolik KB 90 mm Hg'den az veya o kişinin başlangıç değerine göre %30'dan fazla azalma (Sampson et al., 2006).

Tek fazlı, iki fazlı ve uzun süreli anafilaksi tanımlanmıştır. Tek fazlı anafilaksi tipi, anafilaksi vakalarının %70-%90'ını oluşturmaktadır. 30-60 dakikada zirveye ulaşır ve semptomların tekrarı olmadan bir sonraki saatte düzelmektedir. Bifazik anafilaksi, tetikleyici etkene yeniden maruziyet olmadan, ilk anafilaksinin düzelmesinden saatler sonra semptomların tekrarlaması olarak tanımlanmaktadır. Bifazik tip anafilaksi reaksiyonlarının %1-%23 oranında meydana geldiği bildirilmiştir; yapılan bir araştırmada, yetişkinlerin %3'ü ve çocukların %15 kadarının bifazik anafilaksi yaşadığını belirtilmiştir. Erken adrenalin uygulaması bifazik reaksiyonları önlemede faydalı olabilir. Uzun süreli anafilaksi ise günlerce hatta haftalarca süren nadir olan reaksiyonları ifade etmektedir (Lo-Verde et al., 2018).

4.1.Ayırıcı Tanı

Anafilaksi kliniği ile başvuran hastada ayırıcı tanı olarak düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 3'de belirtilmiştir. Anafilaksi ile klinik görünüm olarak en sık karışabilen tablo vazovagal senkop atağıdır. Hastalarda vagal uyarı sonucunda oluşan vazodilatasyona bağlı aniden gelişen hipotansiyon mevcuttur. Ancak vazovagal senkop genellikle terleme ve solukluk ile birlikte görülür ve

anafilaksinin aksine bradikardi olur, ek olarak ürtiker deri bulguları ile solunumsal semptomlar klinik bulgulara eşlik etmez (Sampson et al., 2006a).

5.TEDAVİ

Anafilaksi, ani başlayan, hızlı bir şekilde kardiyovasküler ve/veya solunum kollapsına ilerleyen ve başlangıcından sonra dakikalar içerisinde ölümle sonuçlanabilen acil durum olarak kabul edilir. Anafilaksi herhangi bir yerde meydana gelebileceğinden, hasta ayakta tedavi, ameliyathane, acil servis veya hastane ortamında bulunuyor olsa da, ilk yönetim ilkeleri aynıdır. Adrenalin; anafilaksi tedavisinde kullanılan ve tüm tıbbi tesislerde ve yoğun bakım ünitesinde hazır olarak bulunması gereken ilaçtır.

Öncelikle tetikleyici olan etken ortamdan uzaklaştırılmalı ve hastanın vital bulguları kontrol edilip, hava yolu açıklığı, solunumu ve dolaşımı sağlanmalıdır. Hasta monitorize edilmeli ve acil tedavi olan adrenalin en kısa zamanda uygulanmalıdır. Hava yolu ödemi veya solunum sıkıntısı varlığında, entübasyon dahil havayolu tedavisi için hazırlıklı olunmalıdır. Kardiyopulmoner arrest gelişmiş ise hemen hastaya resüsitasyon uygulanmalıdır.

Tablo 3; Anafilaksi ayırıcı tanısı

1) Cilt veya mukoza ile ilişkili hastalıklar - Kronik ürtiker ve anjiyoödem - Ürtikerya pigmentoza/mastosiztoz - Oral alerji sendromu - Herediter anjiyoödem	5) Nöropsikiyatrik hastalıklar - Hiperventilasyon sendromu - Epilepsi - Anksiyete ve panik atak - Serebrovasküler olaylar - Koma (metabolik, travmatik)

<p>2) Solunum sistemi hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> - Akut laringotrakeit - Laringeal web, malazi, vasküler halka - Trakeal veya bronşiyal obstrüksiyon (vokal kord disfonksiyonu, yabancı cisim aspirasyonu) - Akut astım atağı, bronşiolit, krup 	<p>6) Endokrinolojik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipoglisemi - Feokromastoma - Tirotoksik kriz - Karsinoid sendrom
<p>3) Kardiyovasküler hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vazovagal senkop - Kardiak aritmiler - Pulmoner emboli - Myokard infarktüsü 	<p>7) Gastrointestinal sistem hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pilor stenozu, malrotasyon - İnvajinasyon - Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (FPIES)
<p>Farmakolojik veya toksik reaksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etanol - Opiat - Histamin aşırı salınımı 	<p>8) Şok</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipovolemik - Septik - Kardiyojenik

Anafilaksi tedavisinde ilk seçenek olan adrenalin, ölüm ve hastaneye yatışı engelleyen tek ilaçtır (F. E. R. Simons et al., 2011). Adrenalin alfa-1 reseptörler üzerinden etki ederek periferik vazokonstriksiyona neden olur, hipotansiyon ve mukozal ödemi geri döndürür; beta-1 reseptör üzerinden kalp kasılma gücünü ve kalp hızını artırır; beta-2 reseptör üzerinden bronkokonstriksiyonu azaltır, inflamatuvar mediyatör salınımını azaltır (Muraro et al., 2022). Anafilaksi ile başvuran hastalarda adrenalin uygulanması ile ilgili mutlak kontrendikasyon yoktur, yaşlı ve kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde bile faydası risklere göre daha fazladır (F. E. R. Simons et al., 2011). Anafilaksi tanısı konulduktan sonra ilk yapılacak tedavi, anterolateral uyluktan intramuskuler(IM) adrenalin uygulamasıdır. Önerilen doz 0.01 mg/kg (çocuklarda maksimum 0,3

mg; erişkinlerde 0,5 mg uygulanmalıdır), her 5-15 dk bir tekrar, semptomlar kontrol altına alınana kadar devam edilmelidir (Muraro et al., 2022). Adrenalin oto-enjektör kullanılacak ise 7,5-25 kg arası 0,15 mg/doz, 25 kg üzerinde çocuklarda 0,3 mg/doz uygulanmalıdır (E. E. R. Simons et al., 2002). Anafilaksinin başlangıç tedavisi için IV yol, perioperatif durumlar dışında IM adrenaline alternatif olarak önerilmez (Muraro et al., 2022).

Anafilaksi olaylarının yaklaşık olarak %10 kadarı tek doz adrenaline karşı suboptimal bir tepki gösterir; çoğu bir veya iki doz adrenaline yanıt verecektir. Bu gibi anafilaksinin solunum ve/veya kardiyovasküler semptomları, 2 doz adrenaline rağmen devam ediyorsa, dirençli anafilaksiyi tedavi etmek amacıyla IV adrenalini infüzyonu uygulanmalıdır (Muraro et al., 2022). Adrenalin infüzyonu uygulama amacıyla 1:1,000,000 infüzyon solüsyonu hazırlamak için; 1:1,000 derişimli adrenalinden 1 mg (1 mL), 1000 ml %5 Dekstroz veya serum fizyolojik'e eklenmesi ile 1 µg/mL'lık solüsyon oluşturulur. İnfüzyon hızı 1 µg/dakika ile başlayıp yanıtı göre erişkinlerde 10 µg/dk'ya kadar çıkarılabilir. Çocuklarda başlangıç dozu dakikada 0.1 µg/kg'dır (Muraro et al., 2022). IV yol sağlanamayan hastalarda, interosseöz(IO) yol ile adrenalini verilebilir. Doz ve infüzyon hızları aynıdır.

Subkutan veya inhale adrenalini anafilaksi tedavisinde önerilmemektedir, ancak larengeal ödeme bağlı stridor gelişen hastalarda İM adrenaline ek olarak inhale adrenalini (2-5 mL, 1 mg/mL) kullanılabilir (Muraro et al., 2022).

Adrenalin uygulandıktan sonra hastaya pozisyon verilmeli, oksijen ve sıvı desteği sağlanmalı, solunum semptomlarına yönelik inhale beta-2 agonist tedavisinin uygulanmalıdır. Hastalar, dolaşım kollapsını engellemek için supin pozisyona getirilmeli, gebe hastalar ise sol yan pozisyona getirilmelidir. Dolaşım kollapsı olan hastalarda IV veya IO sıvı resüsitasyonu yapılmamalıdır (Erişkinde 1000 mL serum fizyolojik veya çocukta 20mL/kg şeklinde serum fizyolojik). Solunum veya kardiyovasküler semptomları olan hastalar ve düşük oksijen saturasyonu olan hastalara oksijen verilmelidir. Ayrıca tüm anafilaksi hastalarında oksijen desteği düşünölmelidir. Yüksek akım oksijen (6-8 L/dk) yüz maskesi ile uygulanmalıdır.

Parenteral adrenalini ve sıvı resüsitasyonu ile düzelmeyen hipotansiyon varlığında, özellikle B-blokör nedenli ise, glukagon verilmelidir. Başlangıç dozu 1-5 mg IV, 5 dakikada ve yanıtı göre 5-15 µg/dk infüzyon dozu uygulanmalıdır. Çocukta ise 20-30 µg/kg – max 1 mg olarak uygulanmalıdır.

Sistemik antihistaminler anafilaksi tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır ancak cilt semptomlarını azaltmak amacı ile kullanılması önerilmektedir. Anti-histaminiklerin anafilaksinin solunum veya kardiyovasküler semptomlarının tedavisinde rolü yoktur. Anafilaksi tedavisinde kortikosteroidlerin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Altta yatan astımı veya şoku tedavi etmek için kortikosteroidler kullanılabilir ancak etkileri geç başladığı için(4-6 saat) anafilaksinin akut tedavisindeki etkinlikleri azdır.

6.İZLEM VE TABURCULUK

Bifazik reaksiyonlar genellikle ilk semptomların ortaya çıkmasından 4-6 saat sonra gerçekleştiği için, hastaların gözlem süresinin en az 4-6 saat olması kabul edilmektedir. Solunum semptomları olan hastalar en az 6-8 saat; hipotansiyon meydana gelen hastalar ise en az 12-24 saat yakın izlenmelidir. Taburculuk öncesinde risk oluşturabilecek durumlar gözden geçirilmeli, hastaya ve yakınlarına acil durumlar anlatılmalı, adrenalin oto-enjektör reçete edilip hangi durumlarda ve nasıl kullanılacağı anlatılmalıdır. Olası olan tetikleyici etkenlerin saptanması ve alınacak önlemler için hasta alerji uzmanına yönlendirilmelidir (Sipahi & Ülker Tamay, 2016).

SONUÇ

Anafilaksi hızla ilerleyen, hayatı tehdit eden acil bir durumdur. Çoğunlukla yeterince erken tanı konulamamakta ve yeterince erken tedavi edilmemektedir. Erken teşhis, potansiyel tetikleyici etkenlerin erken ortadan kaldırılması ve erken adrenalin verilmesi hayat kurtarıcı olabilir.

KAYNAKÇA

- Bilò, M. B., Martini, M., Tontini, C., Mohamed, O. E., & Krishna, M. T. (2019). Idiopathic anaphylaxis. *Clinical and Experimental Allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 49(7), 942–952. <https://doi.org/10.1111/CEA.13402>
- Christensen, M. J., Eller, E., Mortz, C. G., Brockow, K., & Bindslev-Jensen, C. (2019). Wheat-Dependent Cofactor-Augmented Anaphylaxis: A Prospective Study of Exercise, Aspirin, and Alcohol Efficacy as Cofactors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 7(1), 114–121. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2018.06.018>
- De Silva, I. L., Mehr, S. S., Tey, D., & Tang, M. L. K. (2008). Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy*, 63(8), 1071–1076. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2008.01719.X>
- Dodd, A., Hughes, A., Sargant, N., Whyte, A. F., Soar, J., & Turner, P. J. (2021). Evidence update for the treatment of anaphylaxis. *Resuscitation*, 163, 86. <https://doi.org/10.1016/J.RESUSCITATION.2021.04.010>
- Fineman, S. M., Bowman, S. H., Campbell, R. L., Dowling, P., O'Rourke, D., Russell, W. S., Sublett, J. W., & Wallace, D. (2015). Addressing barriers to emergency anaphylaxis care: from emergency medical services to emergency department to outpatient follow-up. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 115(4), 301–305. <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2015.07.008>
- Francuzik, W., Ruëff, F., Bauer, A., Bilò, M. B., Cardona, V., Christoff, G., Dölle-Bierke, S., Ensina, L., Fernández Rivas, M., Hawranek, T., O'B Hourihane, J., Jakob, T., Papadopoulos, N. G., Pfohler, C., Poziomkowska-Gęsicka, I., Van der Brempt, X., Scherer Hofmeier, K., Treudler, R., Wagner, N., ... Worm, M. (2021). Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(2), 653-662.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.008>
- Grabenhenrich, L. B., Dölle, S., Moneret-Vautrin, A., Köhli, A., Lange, L., Spindler, T., Ruëff, F., Nemat, K., Maris, I., Roumpedaki, E., Scherer, K., Ott, H., Reese, T., Mustakov, T., Lang, R., Fernandez-Rivas, M., Kowalski, M. L., Bilò, M. B., Hourihane, J. O. B., ... Worm, M. (2016). Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(4), 1128-1137.e1. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2015.11.015>

- Kumar, R. (2016). History of allergy. *The Indian Journal of Medical Research*, 143(3), 386. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.182640>
- Lieberman, P., Camargo, C. A., Bohlke, K., Jick, H., Miller, R. L., Sheikh, A., & Simons, F. E. R. (2006). Epidemiology of anaphylaxis: Findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 97(5), 596–602. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61086-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61086-1)
- Loprinzi Brauer, C. E., Motosue, M. S., Li, J. T., Hagan, J. B., Bellolio, M. F., Lee, S., & Campbell, R. L. (2016). Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 4(6), 1220–1226. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2016.06.003>
- LoVerde, D., Iweala, O. I., Eginli, A., & Krishnaswamy, G. (2018). Anaphylaxis. *Chest*, 153(2), 528–543. <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2017.07.033>
- Muraro, A., Worm, M., Alviani, C., Cardona, V., DunnGalvin, A., Garvey, L. H., Riggioni, C., de Silva, D., Angier, E., Arasi, S., Bellou, A., Beyer, K., Bijlhout, D., Bilò, M. B., Bindslev-Jensen, C., Brockow, K., Fernandez-Rivas, M., Halken, S., Jensen, B., ... Roberts, G. (2022). EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*, 77(2), 357–377. <https://doi.org/10.1111/ALL.15032>
- Orhan, F., Canitez, Y., Bakirtas, A., Yilmaz, O., Boz, A. B., Can, D., Kuyucu, S., Harmanci, K., Tahan, F., Reisli, I., Karakas, T., Baki, A., Cokugras, H., Cakir, M., & Yuksel, H. (2011). Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clinical & Experimental Allergy*, 41(12), 1767–1776. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2222.2011.03859.X>
- Panesar, S. S., Javad, S., De Silva, D., Nwaru, B. I., Hickstein, L., Muraro, A., Roberts, G., Worm, M., Bilò, M. B., Cardona, V., Dubois, A. E. J., Dunn Galvin, A., Eigenmann, P., Fernandez-Rivas, M., Halken, S., Lack, G., Niggemann, B., Santos, A. F., Vlieg-Boerstra, B. J., ... Sheikh, A. (2013). The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*, 68(11), 1353–1361. <https://doi.org/10.1111/ALL.12272>
- Pumphrey, R. S. H. (2000). Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clinical & Experimental Allergy*, 30(8), 1144–1150. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2222.2000.00864.X>
- Sampson, H. A., Muñoz-Furlong, A., Campbell, R. L., Adkinson, N. F., Bock, S. A.,

- Branum, A., Brown, S. G. A., Camargo, C. A., Cydulka, R., Galli, S. J., Gidudu, J., Gruchalla, R. S., Harlor, A. D., Hepner, D. L., Lewis, L. M., Lieberman, P. L., Metcalfe, D. D., O'Connor, R., Muraro, A., ... Decker, W. W. (2006a). Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *117*(2), 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303>
- Simons, E. E. R., Silver, N. A., Gu, X., & Simons, K. J. (2002). EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *109*(1), 171–175. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.120758>
- Simons, F. E. R., Arduzzo, L. R. F., Bilò, M. B., El-Gamal, Y. M., Ledford, D. K., Ring, J., Sanchez-Borges, M., Senna, G. E., Sheikh, A., Thong, B. Y., Simons, F. E. R., Arduzzo, L. R. F., Bilò, M. B., El-Gamal, Y. M., Ledford, D. K., Ring, J., Sanchez-Borges, M., Senna, G. E., Sheikh, A., & Thong, B. Y. (2011). World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *127*(3), 587-593.e22. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2011.01.038>
- Sipahi, S., & Ülker Tamay, Z. (2016). Approach To Anaphylaxis. *Tuberculin Skin Test in Children*. <https://doi.org/10.5222/J.CHILD.2016.086>
- Siracusa, A., Folletti, I., Gerth Van Wijk, R., Jeebhay, M. F., Moscato, G., Quirce, S., Raulf, M., Ruëff, F., Walusiak-Skorupa, J., Whitaker, P., & Tarlo, S. M. (2015). Occupational anaphylaxis--an EAACI task force consensus statement. *Allergy*, *70*(2), 141–152. <https://doi.org/10.1111/ALL.12541>
- Turner, P. J., Gowland, M. H., Sharma, V., Ierodiakonou, D., Harper, N., Garcez, T., Pumphrey, R., & Boyle, R. J. (2015). Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *135*(4), 956-963. e1. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2014.10.021>
- Worm, M., Edenharter, G., Ruëff, F., Scherer, K., Pföhler, C., Mahler, V., Treudler, R., Lang, R., Nemat, K., Koehli, A., Niggemann, B., & Hompes, S. (2012). Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*, *67*(5), 691–698. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2012.02795.X>

15. BÖLÜM

ACIL SERVİSE BAŞVURAN GERİATRİK HASTALARIN PALYATİF BAKIM İHTİYACININ BELİRLENMESİ

Uzm. Dr. Onur TÜRKÖN

Sorgun Devlet Hastanesi

ORCID: 0000-0001-5263-6682

onurturkon@hotmail.com

GİRİŞ

Yaşlılık, sözlükte anlam olarak yaşlı olma ve artan yaşın etkilerini gösterme durumu olarak tanımlanmakta ve yaşamın özel bir bölümünü ifade etmek için kullanılmaktadır. Yaşlanma ise yaşın artması anlamına gelmektedir ve canlının zaman içerisinde kat ettiği, ölümlü sona eren süreçtir. Canlılarda biyolojik işlevler yönünden yaşlılık, erişkinliğe ulaştıktan sonra üreme döneminin ardından başlayan, ölüme kadar geçen zamandaki değişim ve dönüşüm sürecidir. Bu değişimlerin en önemlisi; başta kardiyovasküler sistem olmak üzere organların ve tüm damar sisteminin önce hücresel düzeyden başlayıp zamanla tüm vücuda yansıyan yaşlanmasıdır. Yaşlılık birçok hastalık için en önemli risk faktörlerinden birisidir, organların ve vasküler sistemin ilerleyici fonksiyon kaybı ile karakterizedir (Koldaş, 2017).

1. YAŞLILIK

Yaşlılığı ele alan çalışmalarda genellikle yaşlılık tanımı ve sınıflaması için yaşlanmanın fizyolojik boyutu ön planda ele alınmaktadır. Zamansal olarak yaşlanma tanımı ise 65 yaş üstünde olmak olarak kabul edilmiştir. Dünya Sağlık

Örgütü (WHO) ise yaşlılık dönemini sınıflarken; 65 yaşı ve üzerini yaşlı, 85 yaşı ve üzerini çok yaşlı şeklinde tanımlamıştır. Gerontolojistler ise yaşlılık tanımını; 65-74 yaş arasını genç yaşlılık, 75-84 yaş arasını orta yaşlılık ve 85 yaş üzerini ileri yaşlılık (ihtiyarlık) dönemi olarak sınıflandırmışlardır.

Bilim ve teknolojiye bağlı olarak artan kentleşme ve sanayileşme ile birlikte, yeni bir yaşam düzeni meydana gelmiş, ilerlemelere paralel şekilde insan ömründe uzama sağlanmıştır. Özellikle batılı ülkelerde refah düzeyinin artmasıyla birlikte tıpta yeni gelişmeler de hız kazanmıştır. Kırsal bölgeden kentsel alanlara doğru olan göç oranları artmış, doğum oranlarında düşüş gözlenmiş, ölüm hızı azalmış, bunların sonucunda da yaşlı nüfusta önemli bir artış meydana gelmiştir. Tüm bunlara bağlı olarak yaşlı nüfustaki artış halinin gelecek yıllarda da devam edeceği öngörülmektedir.

2017 yılında dünya üzerindeki nüfusunun %8,9'unu yaşlı nüfus oluşturmaktaydı. En yüksek yaşlı nüfus oranına sahip olan ilk üç ülke sırasıyla; %32,2 Monako, %27,9 Japonya ve %22,1 Almanya olarak tespit edilmiştir. Türkiye ise bu sıralamada 167 ülke arasından 66. sırada yer aldı (Beğer & Yavuzer, 2012). Dünyadaki yaşlı nüfusun 2050 yılında toplamda 1.97 milyara ulaşması beklenmektedir. Avrupa bölgesi ise toplam nüfustaki %20 yaşlı oranıyla, dünyadaki yaşlı nüfusu en yüksek bölgesi olarak kabul edilmekte ve gelecek 20 yıllık süreçte yaşlı nüfusunun çok hızlı bir şekilde artarak %29'a çıkacağı öngörülmektedir (Gürer et al., 2019).

Tablo 1. İstatistiklerle Yaşlılar, TÜİK, 2022

Yıl Year	Yaşlı nüfus Elderly population	Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı Proportion of elderly population in total population (%)
	Toplam Total	Toplam Total
1935	628 041	3,9
1940	629 859	3,5
1945	626 543	3,3
1950	690 662	3,3
1955	822 408	3,4
1960	978 732	3,5
1965	1 242 525	4,0

1970	1 565 696	4,4
1975	1 853 251	4,6
1980	2 113 247	4,7
1985	2 125 908	4,2
1990	2 417 363	4,3
2000	4 350 190	6,7
2007	5 000 175	7,1
2008	4 893 423	6,8
2009	5 083 414	7,0
2010	5 327 736	7,2
2011	5 490 715	7,3
2012	5 682 003	7,5
2013	5 891 694	7,7
2014	6 192 962	8,0
2015	6 495 239	8,2
2016	6 651 503	8,3
2017	6 895 385	8,5
2018	7 186 204	8,8
2019	7 550 727	9,1
2020	7 953 555	9,5
2021	8 245 124	9,7
2022	8 451 669	9,9
2030 ⁽¹⁾	12 066 092	12,9
2040 ⁽¹⁾	16 373 971	16,3
2060 ⁽¹⁾	24 242 787	22,6
2080 ⁽¹⁾	27 413 359	25,6

2. GERİATRİ

Geriatriden yaşlı sağlığını ve hastalıklarını inceleyen, önemi giderek artan bir bilim dalıdır. İç hastalıkları bünyesinde bulunmaktadır. Türkiye’de dört yıllık dahiliye uzmanlık eğitimi sonrasında yan dal uzmanlık eğitim programı çerçevesine ek olarak üç yıllık bir eğitimin sonrasında ise geriatriden uzmanı olunmaktadır. Ülkemizdeki uzman sayısı son dönemde giderek artmaya başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi gelişmiş ülkelerde ise uzun yıllardır kabul edilmiş bir bilim dalı olarak hizmet verilmektedir (Libow, 1990).

Tüm dünyada olduğu üzere ülkemizde de beklenen yaşam süresi uzamakta-

dır ve bu da yaşlı nüfusun hem sayısında hem de oranında artışa neden olmaktadır. Bu nedenle yaşlı hastaların sorunlarıyla mücadelede yaşlılara özgü farklı stratejilerin geliştirilmesi kaçınılmaz olmuştur. Geriatri bölümü; yaşlı hastaları multidisipliner yaklaşımla ele alan, hastalara farklı bir bakış açısıyla bakabilmeyi, özellikle geriatrik sendromları ve yaşlılığa dair sorunlarını çözebilme-yi hedefleyen bir bilim dalı olarak ortaya çıkmıştır (Arbaje et al., 2019). Tüm dünya genelinde önemi giderek artmaktadır. Bu bilim dalının en kıymetli ilgili alanlarından birisi ise kapsamlı geriatrik değerlendirmedir.

Kapsamlı yapılmış bir geriatrik değerlendirmenin önemi artık birçok hastalıkta görülmekte ve yaşlı hastaların gerek yaşam kaliteleri, gerek morbiditeleri ve gerekse mortaliteleri üzerine etkisi artmaktadır (Ellis et al., 2017).

Ülkemizde henüz sadece birkaç şehirde ve bazı üniversite hastanelerinde geriatri kliniği bulunmaktadır. Genellikle 65 yaş ve üzeri hastalar bu kliniklerde incelenmektedir. Şu an için hizmet alanı dar bir çerçevede hizmet vermekte olan bu bilim dalının bilinirliği artırılmalıdır. Yaşlı sağlığının korunabilmesi ve geliştirilebilmesi için geriatri dalının tanınmasına ve yaygınlaştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

3. Palyatif Bakım

Palyatif sözcüğü Türk Dil Kurumu (TDK) tarafından; tedavi edici etkisi olmayıp, ağrı ve diğer semptomları geçici olarak hafifleten veya sona erdiren şekilde tanımlanmaktadır. Genel olarak tedavi edici yöntemlerin yetersiz kaldığı ileri dönem hastalıklarda, hasta ve hasta yakınlarına verilen destekleyici bakım hizmetlerine verilen addır (TDK, 2020).

Palyatif bakım genel itibarıyla yaşam sonu bakımın ve yaşam kalitesinin artırılmasını hedefler. Multidisipliner yaklaşım gerektiren bir tıp alanıdır. Özellikle son yıllarda kanser vakalarının artması ve uygulanan tedavilere bağlı olarak yaşam süresinin uzaması, süregelen kronik hastalıkların artması gibi nedenlerle palyatif bakım merkezlerinin önemi artmakta ve bu merkezlere olan ihtiyaç artmaktadır (Özçelik et al., 2010).

Palyatif bakım 2002 yılında WHO tarafından “Yaşamı tehdit eden durumlarda sorunlarla karşı karşıya olan hastaların ve ailelerin yaşam kalitesini, ağrıyı ve fiziksel, psikososyal ve spiritüel boyuttaki diğer sorunları erken dönemde belir-

leyip değerlendirerek ve tedavi ederek geliştirilen bir yaklaşım” olarak tanımlanmıştır. 2014 yılında ise bu tanıma ek olarak “palyatif bakım tüm hekimlerin vicdani sorumluluğudur” ifadesi eklenmiştir (Bağ, 2012)

2003 yılında kurmuş olan Dünya Palyatif Bakım Birliği (Worldwide Palliative Care Alliance – WPCA) tarafından yapılan en kapsamlı tanım: Palyatif bakım yalnızca hayatı tehdit eden hastalıklar için değil, var olan tüm kronik hastalıklar için önemli bir ihtiyaçtır. Hastalığın tanı ve prognozunda olduğu kadar, hastanın esas ihtiyaçlarından olan bakım ihtiyacı da ön planda tutulmalıdır. Ayrıca son dönem hastalıklarda olduğu kadar hastalığın erken dönemlerinde de palyatif bakım ihtiyacı oluşabilir

(Alliance & WHO, 2014).

Palyatif bakımda amaç; hastalığın neden olduğu ağrı, nefes darlığı, yorgunluk gibi semptomların önlenmesine yönelik nonfarmakolojik ve farmakolojik yöntemlerin kullanılması ve hastanın son dönemlerini rahat, konforlu şekilde geçirmesini sağlamaktır. Palyatif bakım gerektirebilecek hastalıklar; Alzheimer benzeri motor nöron hastalıkları, kalp, böbrek, akciğer gibi organların ileri dönemdeki yetmezlikleri, tedaviye yanıt vermeyen kanserler örnek olarak verilebilir. Palyatif bakım hizmetleri, hastaya tanı konulduğu andan itibaren başlar ve ölüm sonrasındaki yas sürecinde de aileyi destekleyici bakımla sona erer (Uslu & Terzioğlu, 2015).

4. PALYATİF BAKIMIN AMACI

Palyatif bakımın temel amacı; tedavi şansı bulunmayan durumlarda hastaların yaşam kalitesi ve standartlarını yükseltmek, geriye kalan yaşamlarında kaliteli bir ölüm süreci olmasını sağlamak ve ölümün hasta yakınları ve bakım vericilerin üzerindeki istenmeyen etkilerini azaltmaktır (Mert & Barutçu, 2012). Palyatif bakım; hastaların kişisel, dini ve kültürel değerlerine, inançlarına ve alışkanlıklarına duyarlı kalarak kronik olarak çekilen acıyı azaltmayı, var olan semptomlarını kontrol altına almayı ve işlevsel kapasiteyi artırmayı amaçlamaktadır.

Palyatif bakım uygulamaları;

- Ağrı öncelikli olmak üzere var olan diğer tüm semptomların giderilmesini

amaçlar.

- Hayatın kabullenir ve ölümü de yaşam gibi doğal bir süreç olarak ele alır.
- Ölümü hızlandırmak veya hayatı uzatma amacı gütmmez.
- Hasta bakımının hem manevi hem de psikososyal yönlerini bütünleştirir.
- Hastaların ölüm anlarına kadar geçen zamanı mümkün olduğunca aktif şekilde yaşamalarına yardımcı olur.
- Hastalık süresince ve hastanın vefatından sonra hasta yakınlarına oluşabilecek sorunlarla başa çıkma konularında destek sağlar.
- Hasta ve yakınlarının ihtiyaçlarını karşılamayı hedefleyen multidisipliner bir yaklaşımı kullanır.
- Yaşam kalitesini olabildiğince artırır ve hastalığın prognozunu pozitif yönde etkileyebilir.
- Yalnızca hastalığın son evresinde değil, hastalığın tanısı anından itibaren her an tedavi edici tedavilerle birlikte uygulanabilir (Bruera et al, 2010).

5. Palyatif Bakımda Hedef Gruplar

DSÖ ve WPCA palyatif bakımdan fayda görebilecek olan tıbbi durumları tanımlamıştır (Alliance & WHO, 2014).

Erişkinlerde palyatif bakım gerektiren hastalıklar:

- Kanser çeşitleri
- Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (HIV/AIDS)
- Romatoid Artritler
- Spinal kord hasarlanmaları
- Beyin hasarlanmaları ve serebrovasküler hastalıklar
- Alt ve üst motor nöron hastalıkları
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)
- Multiple Skleroz
- İlaça direnç gösteren tüberküloz
- Alzheimer hastalığı ve demans yapıcı diğer hastalıklar

- Parkinson Hastalığı
- Kardiyovasküler hastalıklar, ileri dönem kalp yetmezliği
- Karaciğer sirozu

Çocuklarda palyatif bakım gerektiren hastalıklar:

- Yenidoğanın hastalıkları
- HIV/AIDS
- Kanser türleri
- Endokrin, immün ve hematolojik hastalıklar
- Konjenital gelen anomaliler
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Menenjit
- Nörolojik bozukluklar

Tablo 2. Palyatif Bakım İhtiyacı Olan Geriatrik Hastaların En Sık Görülen Semptomları(Meier, 2011)

Ağrı	84	Anksiyete	24
Yorgunluk	69	Kusma	23
Anoreksi	66	Konfüzyon	21
Ağızda kuruma	57	Dispepsi	19
Konstipasyon	52	Baş dönmesi	19
Çabuk doyma hissi	51	Karın şişliği	18
%10 kilo kaybı	50	Geğirme	18
Dispne	50	Disfaji	18
Uyku problemleri	49	Hafıza	12
Depresyon	41	Sedasyon	10
Öksürük	38	Kaşıntı	9
Bulantı	36	Hıçkırık	9
Tat değişikliği	28	Diyare	6
Ödem	28	Tremor	5

6. TÜRKİYE'DEKİ PALYATİF BAKIM HİZMETLERİ

Türkiye'deki palyatif bakım organizasyonları 2010 yılı itibariyle Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulmaya başlanmıştır. 2010 yılında 10 adet palyatif bakım birimi ile başlayan organizasyon, 2015 yılında yayınlanan Yeni Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge'nin de yayınlanması ile ilerleme kat etmiştir. Yönerge'de palyatif merkezlerin tanımı, fiziksel şartları, çalışan personelin görevleri, yetkileri ve sorumlulukları belirlenmiştir. Türkiye'de palyatif bakım genel olarak son dönem bakım ve/veya ağrı kontrolü şeklinde düşünülmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2015).

Türkiye'de henüz palyatif bakım tanımı yapılmadığı dönemlerde hospice(hospis)'ler bulunmaktaydı. Bu hospisler özellikle Avrupa'da 1950'lerden itibaren statü kazanmıştır. Türkiye'de ise ilk olarak 1993-1997 yılları arasında Türk onkoloji vakfı tarafından kurulan Kanser Bakımevi adlı hospistir. Ülkemizdeki sağlık politikaları palyatif bakım hizmetlerini destekleyici ve birim sayısını artırmaya yöneliktir. 2020 yılı itibariyle Türkiye'deki her ilde en az bir adet palyatif bakım merkezi bulunmakta ve Türkiye genelinde palyatif bakım yatak sayısı 5.000 yatağın üzerine çıkmıştır (Kavşur & Sevimli, 2020).

Türkiye'deki palyatif bakım hizmetlerinin diğer ülkelere göre daha geç başlatılmasının çeşitli sebepleri olduğu düşünülmektedir; aile yapısı kültürü, insan gücündeki yetersizlikler, palyatif bakım uzmanı eksikliği, sağlık çalışanları ve hastaların farkındalık düzeylerinin yeterli olmaması bunların başında gelmektedir.

7. TÜRKİYE'DEKİ GERİATRİK POPÜLASYONA DAİR BİLGİLER

Tüm dünyada ve Türkiye'de yaşlı nüfus ve bir diğer adıyla geriatrik popülasyon olarak da kabul edilen 65 yaş ve üzerindeki nüfus hem sayı olarak hem de diğer yaş gruplarına oranla her geçen yıl artış göstermektedir. Türkiye'de 2017 yılında tespit edilen geriatrik birey sayısı 6 milyon 895 bin 385 kişi olmuştur bu sayı 2022 yılında %22,6 artış göstermiş olup 8 milyon 451 bin 669 kişi olmuştur. Geriatrik popülasyonun toplam nüfus içindeki payı ise 2017 yılında %8,5 iken 2022 yılında bu değer %9,9'a yükselmiştir. Geriatrik popülasyonun

%44,4'ünü erkekler, %55,6'sını ise kadınların oluşturmaktadır. Mevcut tablolardan çıkararak tahmin edilen geriatrik nüfus oranı 2030 yılında %12,9, 2040 yılına gelindiğinde %16,3, 2060 yılında %22,6 ve 2080 yılında %25,6 olarak toplam nüfusun 4'te 1'inden fazlasını oluşturacağı öngörülmektedir.

Türkiye'de yaşlı nüfus artış oranı, diğer yaş gruplarının artış oranından fazla olarak gerçekleşmektedir. Buna bağlı olarak 2022 yılında %9,9 olarak ölçülen geriatrik nüfus oranı, nüfusta yaşlanmanın göstergesi olan %10 yaşlı birey oranı sınırına çok yaklaşmıştır. Yine önemli parametrelerden birisi olan "yaşlı bağımlılık oranı" çalışma çağındaki her 100 kişiye düşen yaşlı birey sayısı ile hesaplanmaktadır. Bu değer 2017 yılında %12,6 iken 2022 yılında %14,5 olarak tespit edilmiştir. Yaşlı bağımlılık oranının nüfus öngörülerinde 2040 yılında %25,3'ü aşarak oldukça kritik bir seviyeye ulaşacağı tahmin edilmektedir.

2022 yılında TÜİK tarafından yapılan çalışmalar göstermektedir ki Türkiye'deki her 4 hanenin 1'inde geriatrik popülasyondan birey ya da bireyler bulunmaktadır. Bu geriatrik popülasyondaki bireylerin ise %26'sının tek başına yaşadığı tespit edilmiştir (TÜİK, 2022). Nüfusun yaş dağılımında oluşan bu geriatrik yöndeki yoğun artış nedeni ile geriatrik popülasyon ve onların sağlık durumlarının değerlendirilmesi, düzenlenmesi ve takip edilmesi gitgide önem kazanmaktadır.

8. GERİATRİK HASTALARIN ACİL SERVİS BAŞVURULARI

Yaşlı popülasyonun artmasına bağlı olarak acil servisteki yaşlı hasta popülasyonunda da artış meydana gelmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda acil servise başvuran geriatrik hasta popülasyonu oranı %9 ile %19 arasındaki değerler aralığında bulunmuştur. Acil servise başvuran geriatrik hastalar içerisinde en yüksek oranı 65-74 yaş arası grup oluşturmaktadır, bu oran bazı çalışmalarda %53,7 oranına kadar ulaşmaktadır. Acile başvuran her 2 geriatrik hastadan 1'ini bu grup oluşturmaktadır.

Acil servise başvuran geriatrik hastalar için en sık istenilen konsültasyonların sırasıyla şu şekilde; kardiyoloji(%15,2), dahiliye(%13,7) ve göğüs hastalıkları(%7,4) olduğu tespit edilmiştir. Hastaların acil serviste kalış süreleri incelendiğinde konsültasyon istenen hastaların, konsültasyon istenmeyen hastalara oranla 1,5 kat daha fazla acil serviste kaldığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada

hastaların yaşı arttıkça, acil serviste kalış sürelerinin uzadığı tespit edilmiştir (Loğoğlu et al, 2013).

Acil servise başvuran geriatrik hastaların hastalıklarının tanınması, hızlı tanı ve tedavi için oldukça yol gösterici olabilmektedir. Özellikle yaşlı hastaların acil servis başvuru, semptom ve tanılarının genç hastalara göre daha karmaşık olduğu ve daha sık hastane başvuruları olduğu tespit edilmiştir. Hem daha sık acile başvuran hem de daha karmaşık tanıları olan bu hastaların acil serviste kalış süreleri, diğer servis ve yoğun bakıma yatış oranları, yattıkları birimde kalma süreleri genç popülasyona göre çok daha yüksek bulunmuştur (Yıldız & Bilgili, 2016).

9. GERİATRİK HASTALARIN EN SIK ÖLÜM NEDENLERİ

Türkiye’de geriatrik popülasyonun en sık ölüm nedenleri incelendiğinde 2021 yılında yapılan TÜİK çalışmasında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler sistemi hastalıkları olarak tespit edilmiştir (%37,6). Ölüm oranlarında en etkili diğer nedenler ise; solunum sistemi hastalıkları (%15) ve tümörler (%12) olarak tespit edilmiştir. Bu 3 hastalıktan ölümün cinsiyete bağlı olarak değişimleri araştırıldığında tek fark tümör nedeniyle ölen erkek oranı, kadın oranının 2 katı bulunmuştur, diğer hastalıklarda ise cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

En sık görülen geriatrik ölüm nedenlerine ek olarak Alzheimer’a bağlı ölümler incelendiğinde, 2017 yılında %4,6 olan ölüm oranı, her yıl giderek gerilemiş ve 2021 yılında %3 olarak tespit edilmiştir. Ölüm oranları alzheimer’de azalmış olsa da alzheimer’e bağlı ölümlerde kadın hastaların oranı erkek hastaların 2 katına yakın bir düzeyde yüksekliğini korumaktadır (TÜİK, 2021).

10.ACİL SERVİSE BAŞVURAN GERİATRİK HASTALAR ARASINDA PALYATİF BAKIM İHTİYACI OLANLARIN TESPİTİ

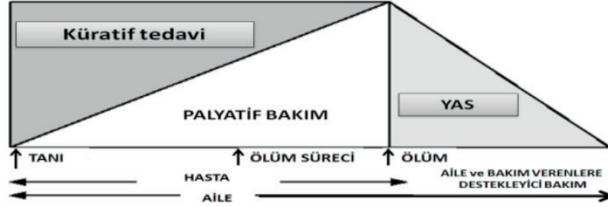
Acil servise ağır hastalıklarla başvuran; işlevsel olarak engelli, yaşlı yetişkinlerden oluşan hastaların bir bölümünde palyatif bakım gereksinimi mevcuttur. Bu hastalar birçok ağır semptomdan kronik olarak muzdariptirler. Acil tıbbın temel misyonu akut hastalığı mevcut olan hastalar için hastalığa yönelik tedavileri sağlamak ve yaşamı sürdürmek olmuştur. Hayatı tehdit edici ve son dönem hastalığı olan bu hastalar için, acil serviste sunulan alışıl gelmiş yaşam uzatan tedaviler hastaların sağlık hizmetlerinden beklentileri ile uyumlu olmayabilir hatta bu tedaviler hastaların ihtiyaçlarını karşılamakta yetersiz dahi kalabilir (Grudzen et al., 2010).

Palyatif bakım anlayışı hastalık merkezli olmaktan ziyade hasta merkezlidir ve hastaların yaşam kalitesini artırmak amacıyla semptomların giderilmesine odaklanmaktadır. Bu durum, altta yatan kronik hastalık sürecine bakılmaksızın var olan akut ağrı ve kusma gibi inatçı semptomların hafifletilmesine odaklanan acil servis tedavileri ile paraleldir. Acil servisteki hekimler kronik hastalığı olan ve giderek artan yaşlı hasta popülasyonunu alışıl gelmiş şekilde rutin olarak yönetmektedir. Acil servisteki geçirilen ilk birkaç saatlik bakım süreci gelecekteki hasta eğilimi ve bakım planları için yönetimin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (Lamba & Mosenthal, 2012).

Kritik hastanın bakımında, cerrahi ve travma ilkelerinin yanı sıra palyatif bakımın da acil serviste sağlanan sağlık hizmetine entegrasyonu kaliteli hizmetin vazgeçilmez koşuludur (Mosenthal & Murphy, 2003). Acil servis hekimlerinin uygun hastalarda palyatif bakım ve yaşam sonu bakımının başlatılmasına dahil olması için artan bir çaba mevcuttur. Acil klinik alanda ideal bir palyatif bakım modellemesi yoktur ancak palyatif ve yaşam sonu bakım hastalarına erken danışmanlık, hastalara ve hasta yakınlarına ise kaliteli bir yaşam sonu bakımı alma konusunda yardımcı olunabilir. Palyatif bakım bunlara ek olarak hastaların hastanede kalma süresinin kısaltılmasında etkili olabilir, böylece acil servise başvuran geriatric palyatif hasta sayısını da azaltabilir (Lamba & Quest, 2011).

Palyatif bakım, 2006 yılı Eylül ayında American Board of Emergency Medicine – (Amerika Acil Tıp Kurumu) tarafından bir yan dal uzmanlığı olarak

kabul edildi. Acil tıp uzmanları için de Education of Palliative and End of Life Care Project (EPEC – EM) isimli proje geliştirildi, palyatif bakım sertifikası ve eğitim programı uygulamaya konuldu (Lamba & Mosenthal, 2012). Türkiye’de ise şu ana dek palyatif bakıma dair bir uzmanlık ve ya yan dal uzmanlığı eğitimi bulunmamaktadır.



Kaynak: Meier D E (2011) Increased access to palliative care and hospice services: opportunities to improve value in healthcare. Milbank Quarterly, 89(3); 343-380.

Şekil 1. Palyatif Bakım Algoritması

SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünyada ve ülkemizdeki yaşlı nüfus her geçen yıl artmaktadır, bu artışa bağlı olarak hastaların tedavi arayışları da paralel bir biçimde artış göstermektedir. Palyatif bakım ihtiyacı olabilecek hastası olan birçok hasta yakını, gerek yetersiz bilgi nedeniyle, gerekse çaresizlik nedeniyle hastalarını son bir umutla acil servislere getirmektedir. Acil serviste yapılan tetkiklerinde akut gelişen patoloji saptanmayan ancak palyatif bakıma ihtiyaç duyan hastaların da sorunlarına çözüm olmak oldukça kıymetlidir. Kronik ya da terminal dönemde olup tedavi edilemez hastalıkları olan, ağrı yorgunluk gibi süregelen semptomları olan hastalarda semptomatik tedavi yaklaşımı hastaların geri kalan yaşamlarını daha huzurla geçirmesini sağlayacaktır.

Acil servise başvuran geriatrik hastaların palyatif bakım ihtiyacını belirlemek, hasta ve hasta yakınlarını palyatif bakım hakkında bilgilendirmek, acil servis yoğunluğu arasında tetkiklerinde anlamlı patoloji bulunamamış olsa bile hastaların sık sık palyasyon amaçlı gelişlerini göz önüne alarak palyatif bakım seçeneğini de akılda tutmak başlıca acil servis hekiminin görevlerindedir.

Özellikle yoğun acil servislere başvuran, mükerrer başvuruları olan ancak akut patoloji saptanamayan geriatrik hastalarda palyatif bakım hizmetleri akılda tutulmalıdır. Ülke çapında ise palyatif bakım merkezlerinin sayısı artırılmalı, halk palyatif bakım hakkında bilgilendirilmeli ve palyatif bakım sağlayıcı görevlilerin sayısı artırılarak palyatif bakım hizmetlerinin kalitesi artırılmalıdır.

KAYNAKÇA

- Koldaş, Z. L. (2017). Yaşlılık ve kardiyovasküler yaşlanma nedir. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 45(5), 1-4.
- Beğer, T., & Yavuzer, H. (2012). Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. *Klinik gelişim*, 25(3), 1-3.
- Gürer, A., ÇIRPAN, F. K., & ÖZLEN, N. A. (2019). Yaşlı bakım hizmetleri. *Sağlık Hizmetleri ve Eğitimi Dergisi*, 3(1), 1-6.
- Libow, L. S. (1990). From Nascher to Now Seventy-Five Years of United States Geriatrics. *Journal of the American Geriatrics Society*, 38(1), 79-83.
- Arbaje, A. I., Maron, D. D., Yu, Q., Wendel, V. I., Tanner, E., Boulton, C., ... & Durso, S. C. (2010). The geriatric floating interdisciplinary transition team. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(2), 364-370.
- Ellis, G., Gardner, M., Tsiachristas, A., Langhorne, P., Burke, O., Harwood, R. H., ... & Shepperd, S. (2017). Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane database of systematic reviews*, (9).
- Yıldız, S., & Bilgili, N. (2016). Acil servise başvuran yaşlı hastaların bireysel özellikleri ve başvurularının değerlendirilmesi. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1), 15-31.
- Kurumu, T. D. (2020). Türk dil kurumu sözlüğü. *Erişim adresi (08.06. 2020): www.tdk.gov.tr*.
- Özçelik, H., Fadıloğlu, Ç., Uyar, M., & Karabulut, B. (2010). Kanser hastaları ve aileleri için palyatif bakım. *İzmir: Üniversite Opset*.
- Bag, B. (2012). Almanya örneğinde sağlık sisteminde palyatif bakım uygulamaları. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi*, 27(3).
- Alliance, W. P. C., & World Health Organization. (2014). Global atlas of palliative care at the end of life. *London: Worldwide Palliative Care Alliance*.

Uslu, F. Ş., & Terzioğlu, F. (2015). Dünyada ve Türkiye’de palyatif bakım eğitimi ve örgütlenmesi. *Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi*, 4(2), 81-90.

Mert, H., & Barutcu, C. D. (2012). Kalp Yetersizliğinde Palyatif Bakım. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 11(2).

Bruera, E., Billings, J. A., Lupu, D., & Ritchie, C. S. (2010). AAHPM position paper: requirements for the successful development of academic palliative care programs. *Journal of pain and symptom management*, 39(4), 743-755.

Meier, D. E. (2011). Increased access to palliative care and hospice services: opportunities to improve value in health care. *The Milbank Quarterly*, 89(3), 343-380.

Bakanlığı, S. (2015). Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge. *Erişim: <http://shgm.saglik.gov.tr/TR,10004>*.

Kavşur, Z., & Sevimli, E. (2020) Türkiye’deki palyatif bakım hizmetlerinin bazı gelişmiş ülkeler ile karşılaştırılması. *Uluslararası Sosyal Bilimler Akademi Dergisi*, (4), 715-730.

<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslılar-2022-49667>

Loğoğlu, A., Ayrık, C., Köse, A., Bozkurt, S., Demir, F., Narcı, H., & Karaaslan, U. (2013). Acil Servise Başvuran Travma Dışı Geriatrik Olguların Demografik Özelliklerinin İncelenmesi. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 13(4).

<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=%C3%961%C3%BCm-ve-%C3%961%C3%BCm-Nedeni-%C4%B0statistikleri-2021-45715&dil=1>

Grudzen, C. R., Richardson, L. D., Morrison, M., Cho, E., & Sean Morrison, R. (2010). Palliative care needs of seriously ill, older adults presenting to the emergency department. *Academic Emergency Medicine*, 17(11), 1253-1257.

Lamba, S., & Mosenthal, A. C. (2012). Hospice and palliative medicine: a novel subspecialty of emergency medicine. *The Journal of emergency medicine*, 43(5), 849-853.

Mosenthal, A. C., & Murphy, P. A. (2003). Trauma care and palliative care: time to integrate the two?. *Journal of the American College of Surgeons*, 197(3), 509-516.

Lamba, S., & Quest, T. E. (2011). Hospice care and the emergency department: rules, regulations, and referrals. *Annals of emergency medicine*, 57(3), 282-290.

16. BÖLÜM

DİYABET HASTALARINA AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ KLİNİĞİNDE YAKLAŞIM

Uzm. Dt. Zülfikar KARABIYIK (Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi)

Balıkesir Ağız Diş Sağlığı Hastanesi

ORCID: 0000000343984567

GİRİŞ

Diabetes mellitus, kan glukoz seviyesinin kronik olarak yüksek olmasıyla karakterize bir bozukluktur. Dünyada yaklaşık olarak 463 milyon bireyi etkilediği düşünülmektedir. Her yıl diyabet tanısı konulan bireylerin sayısı dramatik olarak artmaktadır. 2030 yılında 578 milyon bireyi, 2045 yılında ise yaklaşık olarak 700 milyon bireyi etkileyeceği tahmin edilmektedir. Bu ön görülen dramatik artış sağlık sektörüne ekonomik olarak bir yük meydana getirmektedir. Diyabet, morbititesi ve morbititesi yüksek olan bir bozukluktur, erken tanısı ve tedavisi hastanın yaşamı yönünden önem arz etmektedir.

Vücudumuzda meydana gelen metabolik olayların fizyolojik olarak devam etmesi için kan glukoz seviyesinin belirli aralıklarda tutulması gerekmektedir. Kan glukoz seviyesi, vücudumuzda birçok mekanizma tarafından fizyolojik aralıkta tutulmaktadır. Kan glukoz seviyesinin fizyolojik olarak dengede tutulmasında en önemli görevi pankreas üstlenmektedir. Pankreastan salgılanan insülin ve glukagon, kan şekerinin düzenlenmesinde primer göreve sahiptir. İnsülinin salgılanması ve etki mekanizmasındaki bozuklukların, diyabetin gelişmesindeki temel mekanizmalar olduğu bildirilmiştir. İnsülinin salgılanmasındaki bozukluklar (β hücrelerinin otoimmün parçalanması) tip 1 diyabetin gelişmesine neden olurken, insülinin etki mekanizmasındaki bozukluklar (insülin direnci) ise, tip 2 diyabetin gelişmesine neden olmaktadır.

Tip 1 diyabet daha çok genç bireylerde görülürken, tip 2 diyabet ise daha çok yaşlı bireylerde görülmektedir. Diyabet hastalarının büyük bir çoğunluğu (%90'ı) tip 2 diyabet hastasıdır. Diyabet birçok sistemi etkilemektedir; fakat genellikle morbitite ve mortalite kardiyovasküler ve renal sistemdeki bozuklara bağlı olarak meydana gelmektedir. Diyabette görülen mikrovasküler ve makrovasküler değişiklikler bu durumu açıklayabilir. Diyabet ve ilişkili komplikasyonların yönetiminde en önemli faktör diyabetin erken tanısıdır. Diyabet, uzun dönem semptomsuz ilerleyen metabolik bir bozukluktur. Prediyabet (gizli diyabet) ve semptom göstermeyen diyabet hastalarının önceden belirlenmesi diyabetle ilişkili komplikasyonları önleyerek hastaların yaşam kaliteleri artırabilir ve aynı zamanda diyabetle ilişkili olarak mortalite oranını düşürebilir (Kudiyirickal & Pappachan, 2015).

1. DİYABET HASTALARININ CERRAHİYE HAZIRLANMASI

Diyabet hastaları, yaklaşık olarak ameliyat yapılacak hastaların %10-15'lik kısmını oluşturmaktadır. Cerrahi tedavi uygulanmış diyabet hastalarında komplikasyon gelişme, mortalite meydana ve hastanede kalma riski, diyabet hastası olmayan bireylere göre yüksektir. Bu nedenle diyabet hastalarının preoperatif olarak iyi olarak değerlendirilmesi ve diyabetin kontrol altına alınması gerekmektedir. Hastanın preoperatif diyet rejiminin mümkün olduğunca küçük manipülasyonlar ile değiştirilerek ameliyata hazırlanması önem arz etmektedir. İnsülin kullanılarak kan şekerinin düzenlenmesi, mümkün olduğunca acil ameliyatlarda uygulanmalıdır (Barker vd., 2015).

Preoperatif ve perioperatif kan glukoz seviyesinin, ameliyatın başarı oranı etkilediği bildirilmiştir. Kan glukoz seviyesinin ameliyattan yaklaşık olarak bir hafta önce istenilen seviyeye getirilmesi önerilmektedir (Palermo & Garg, 2019). Yapılan çalışmalarda, yüksek preoperatif ve postoperatif kan glukoz seviyesinin, postoperatif dönemde respiratuar, üriner ve cerrahi bölge enfeksiyonlarında artışa neden olabileceği bildirilmiştir. Bu enfeksiyon artışının nedenleri arasında; yükselmiş kan şekeri; nötrofil fonksiyonunun bozulması, serbest radikaller, serbest yağ asitleri ve inflamatuar mediatörlerin meydana gelmesi sayılabilir. Ayakta ve yatan bireylerde, HbA1c değeri %8.5'in altında olduğunda elektif cerrahi yapılabilir; fakat üzerinde olduğunda elektif cerrahi ertelenmelidir (Barker vd., 2015)

Cerrahi ameliyatın stresi ve anestezi maddeleri (genel), karaciğer tarafından kana verilen glukozu ve periferik dokular tarafından alınan glukozu miktarını etkileyebilir. Stress; katekolamin, kortizol, glukagon ve büyüme hormonlarının miktarında artışa neden olabilir. Kortizol karaciğerden kana verilen glukoz miktarını ve metabolize edilen protein miktarını artırabilir. Katekolaminler, glukagon miktarını artırır ve β hücrelerinden insülin salınmasını engeller. Bu durum kanda glukoz seviyesinin artmasına neden olabilir (Duggan vd., 2017).

Ameliyat bölgesinin lokalizasyonunun ve ameliyatın invazivlik derecesinin kan glukoz seviyesinin artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Göğüs ve karın bölgesinde yapılan ameliyatlarda, hiperglisemin derecesinin ve süresinin periferik bölgelerde yapılan ameliyatlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Laparoskopik ameliyatlarda, insülin direnci ve hiperglisemi riskinin açık yapılan ameliyatlara göre daha az olduğu bildirilmiştir (Duggan vd., 2017)..

Anestezinin tipinin, cerrahi sırasında hiperglisemik durumu etkilediği bildirilmiştir. Genel anestezi altında tedavi edilmiş bireylerde hiperglisemi riski, epidural ve lokal anestezi altında tedavi edilmiş bireylere göre daha yüksektir. Bunun nedeni arasında genel anestezi maddelerinin katekolamin ve kortizol seviyelerini artırması düşünülebilir (Duggan vd., 2017).

1.1. Diyabet Hastalarının Preoperatif Olarak Yönetimi

Diyabet hastasının preoperatif olarak değerlendirilmesinde ilk adım detaylı bir anamnez alınmasıdır. Diyabetin türü, antidiyabetik tedavinin türü (oral antidiyabetik vs. insülin), diyabetin süresi, diyabet ile ilişkili olarak meydana gelen komplikasyonlar, mevcut olan komorbidite, diyabetin metabolik kontrolü (HbA1c), hipoglisemi hikayesi (sıklığı, derecesi, zamanı) hastadan sorgulanmalıdır. Hasta tarafından glukometre ile belirlenen kan şekeri değeri hastanın metabolik kontrolü ile ilgili olarak doğru bilgi vermeyebilir, fakat HbA1c değeri ise hastanın son 3-4 aydaki (uzun dönem) metabolik kontrolü ile ilgili daha doğru bilgi verebilir. HbA1c değerinin 7'den düşük olması hastanın diyabetinin kontrol altında olduğunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Yapılan bazı çalışmalarda, preoperatif olarak değerlendiren HbA1c değerinin, postoperatif dönemde meydana gelebilecek komplikasyonlar ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle işlem öncesi HbA1c değerinin, % 8.5-9'dan yüksek olması durumunda, cerrahi komplikasyonların intraoperatif ve postoperatif dönemde artabileceği bildirilmiştir, bu durumda elektif cerrahilerin

ertelenmesi gerektiği belirtilmiştir. HbA1c değerinin %5'ten düşük olması ise, şiddetli hipoglisemik durumun göstergesi olduğundan dolayı, ameliyatların ertelenmesi gerektiği bildirilmiştir. Bununla birlikte ameliyat öncesi yüksek cerrahi risk taşıyan diyabet hastalarında elektrokardiogram (EKG) alınmalıdır, hastaların açlık lipid ve elektrolit (sodyum, potasyum) seviye testleri, hepatik ve renal fonksiyon testleri preoperatif olarak değerlendirilmelidir .

Hastanın preoperatif dönemde, ameliyat öncesi günde ve ameliyat gününde antidiyabetik ilaçlarının düzenlenmesi hasta yönünden hayati önem arz etmektedir. Hastanın ameliyat öncesinde rutin öğününü alması gerektiği bildirilmiştir. Diyabet hastalarında, 6 saatlik açlık süresinin (katı gıdalar tüketmediği sürece) yeterli olacağı belirtilmiştir. Eğer hasta aspirasyon yönünden yüksek risk grubunda ise, açlık süresi uzatılabilir. Hastaya hipoglisemi önlemek için kullandığı ilaçları rutin olarak kullanması tavsiye edilir (Plermo & Garg, 2019).

Oral antidiyabetik ilaçlar, genel olarak yavaş etki gösterir bu nedenle uzun süreli bir antidiyabetik etki sağlar. Metformin; böbreklerden itrah edilen, biguanid grubu antidiyabetik ilaçtır. Metforminin, hemodinamik stabiliteyi bozduğu, renal perfüzyonu azalttığı ve bazı çalışmalarda laktik asidoza neden olduğu bildirilmiştir (Plermo & Garg, 2019). Bu nedenle cerrahiden 24-48 saat önce metforminin bırakılması gerektiği belirtilmiştir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA), hastahanedeki yatışı olan bireylerde de belirtilen nedenlerden dolayı metforminin kullanımını tavsiye etmemiştir (Moghissi vd., 2009).

İnsülin sekresyonunu stimüle eden (sulfonilüreler) ve meglitinide grubu ilaçların, cerrahi gününde aç bırakılmış hastada hipoglisemi meydana getirebileceğinden dolayı, ameliyatın sabahında alınmaması tavsiye edilmiştir. Eğer hasta ameliyat öncesi bu grup ilaçları almışsa ameliyat ertelenmemelidir, intraoperatif olarak hasta değerlendirilmelidir ve gerektiğinde IV olarak glukoz infüzyonu yapılmalıdır. Alfa glukozidaza inhibitörlerinin ise, öğünlerden sonra glukoz absorpsiyonunu azalttığı bilinmektedir. Hastanın ameliyat sonrası normal gıda alma rutinine başladığı zaman bu grup ilaçları almaya başlamalıdır, operasyon öncesi bırakılmalıdır. GLP-1 agonistleri, gerekli olduğu düşünülürse, ameliyat gününde alınabilir. DDP-4 inhibitörleri ameliyat öncesi aç bırakılan bireylerde hipoglisemik durum meydana getirmediklerinden cerrahi günü kullanılabilir (Plermo & Garg, 2019).

Uzun etkili insülin (glargine) genellikle günde 1 defa kullanılmaktadır. Uzun

etkili insülin kullanan bireylerde ameliyattan önceki gün öğleden sonra günlük dozun % 60-87'si alınır. Bu durumda uzun etkili insülin kullanan bireylerde ameliyat esnasında hipoglisemi riskini azaltır (Plermo & Garg, 2019)..

Preoperatif dönemde hasta aç olduğundan dolayı hipoglisemi gelişme riski vardır. Bu nedenle risk grubundaki diyabet hastalarının (kan glikoz seviyesi sürekli değişen diyabet hastaları, intensif antidiyabetik tedavi altında olan bireyler, hipoglisemi hikayesi olan bireyler) belirlenmesi gerekmektedir. Hastanın yanında glukoz tableti vs. taşınması gerektiği ve aç olduğu zaman aralığında hipoglisemi geliştiğinde kullanması gerektiği bildirilmiştir. Bu durumun ameliyatın ertelenmesine neden olmadığı belirtilmiştir. Elektif cerrahilerden 2 saat öncesine kadar glukoz ile zengin sıvıların tüketilebileceği belirtilmiştir. Genel anestezi öncesinde hasta hipoglisemi geçirmişse I.V olarak 3-9 mg glukoz verilir, ameliyata devam edilebilir. Eğer hastada şiddetli hipoglisemi gelişmişse elektif cerrahi ertelenmelidir (Plermo & Garg, 2019).

Ameliyat öncesinde oral antidiyabetik ajanın kullanılmaması, uzun dönem glikemik kontrolün olmaması, ameliyat öncesi meydana gelen stress, preoperatif dönemde hiperglisemiye neden olabilir. Ameliyat öncesi meydana gelen hiperglisemik durum, hızlı etki gösteren insülin kullanımıyla normoglikemik seviyeye getirilebilir. Hiperglisemik durum meydana gelmesi ameliyatın ertelenmesine neden bir faktör olarak düşünülmemelidir. Kan şekeri düzenlenebiliyorsa hasta ameliyata alınabilir, fakat kan şekeri düzenlenemiyorsa elektif cerrahiler en az 12 saat ertelenmelidir, acil ameliyatlarda ise, I.V olarak verilen insülin ile kan şekeri normoglikemik seviyeye getirilir, hasta ameliyata alınır (Plermo & Garg, 2019).

1.2. Diyabet Hastalarının İntraoperatif Olarak Yönetimi

İntraoperatif dönem, hastanın ameliyat odasına gelmesiyle başlar ve servise çıkmasıyla son bulur. İntraoperatif dönemde, hastanın kan glukoz ve elektrolit konsantrasyonu normal sınırlar dahilinde tutmak amaçlanır. Ameliyatı yapan doktor, anestezi uzmanına yaklaşık olarak ameliyatın ne kadar süreceği hakkında bilgi vermelidir. Anestezi uzmanı ameliyat süresini düşünerek glukoz konsantrasyonu normal sınırlar dahilinde tutmak için antidiyabetik ajan dozajını ayarlar. İnsülin, perioperatif olarak hiperglisemik durumu kontrol etmede kullanılan en doğru ajandır. İntraoperatif dönemde, hipotermi ve periferik vazokonstriksiyon meydana geldiğinden dolayı subkütan verilen insülin

subkütan bölgeden absorbe edilmez, bu nedenle insülinin I.V olarak verilmesi tavsiye edilmiştir (Plermo & Garg, 2019).

Tip 1 diyabet hastalarında tip 2 diyabet hastalarına göre genel olarak daha düşük dozlarda insülin gerekir. Eğer hastanın ameliyat öncesi aç kalma süresi kısa, diyabeti kontrol altında ve cerrahiden sonra kan şekerini düzenleyebiliyorsa, genel olarak insülin kullanımına gerek kalmaz. İntraoperatif olarak sıvı takviyesi, postoperatif dönemde dehidrasyonu önleyebilir. Eğer hastada düşük kan şekeri konsantrasyonu yoksa ve hiperglisemiyi meyillik varsa sıvı takviyesi glukoz içermemelidir. Diyabet hastalarında ringer laktat kullanımının önemli derecede kan şekerini yükseltmediği bildirilmiştir. Eğer hastada uzun süreli bir açlık bekleniyorsa, glukoz içeren sıvı takviyesi yapılabilir. İnsüline bağlı olarak gelişen hipokalemiyi önlemek için elektrolit takviyesi gerekebilir (Plermo & Garg, 2019).

Hipoglisemi sıklıkla intraoperatif periyotta meydana gelir. Anestezi altında hipoglisemik durum farkedilmeyebilir. Bu nedenle hasta anestezi altındayken kan glukoz seviyesi sıklıkla değerlendirilmelidir. Glukoz seviyesi 70 mg/dl'den düşükse, insülin infüzyonu durdurulmalıdır. Hasta 5-10 dakika sonra tekrar değerlendirilmelidir. Gerekliyse 3-9 gram IV olarak hipertonic glukoz verilmelidir. Art arda yapılan iki ölçümde kan glukoz seviyesi 100 mg/dl'den fazlaysa insülin infüzyonuna tekrar başlanılmalıdır (Plermo & Garg, 2019).

İntraoperatif olarak hiperglisemi (≥ 180 mg/dl) durumunda minör cerrahilerde (ayakta veya kısa tedavilerde), subkütan olarak insülin infüzyonu yapılarak hiperglisemik durum düzeltilebilir major cerrahilerde ise IV olarak insülin infüzyonu gerekebilir. Art arda yapılan iki subkütan insülin infüzyonu hiperglisemik durumu düzeltmiyorsa, IV olarak insülin infüzyonuna başlanması gerektiği bildirilmiştir. Hiperglisemi durumunda, hızlı etkili insülin kullanımı önerilmiştir (Plermo & Garg, 2019).

Anestezi tekniğinin, hastanın hipoglisemik ve hiperglisemik durumunu etkilediği bildirilmiştir. Bu nedenle hastanın diyabet dışında diğer sistemik hastalıkları göz önünde bulundurularak anestezi tekniğinin doğru bir şekilde seçilmesi gerekmektedir. Çoğu IV olarak verilen genel anestezi induksiyon ajanının kan şeker seviyesi üzerine önemli bir etkisi olmadığı bildirilmiştir, ancak etomidat istisnadır. Etomidatın kortizol sekresyonunu baskıladığı ve kan glukoz seviyesini daha az artırdığı bildirilmiştir. Yüksek dozlarda benzodiyazepin (doza bağlı olarak) ACTH sekresyonu azalttığı, büyüme hormonu sekresyonu artırdığı

ve sempatik stimülasyonu azalttığı bildirilmiştir. Diğer taraftan; halotanın ve izofluranın insülin üretimi azalttığı ve doza bağlı olarak hiperglisemi meydana getirebileceği bildirilmiştir (Plermo & Garg, 2019).

Anestezinin türü de kan glukoz seviyesi üzerine etki etmektedir. Genel anestezi maddeleri genel olarak hiperglisemik duruma neden olmaktadır. Epidural ve lokal anestezi de ise, katekolamin salınımını inhibe edilerek, kanın şeker seviyesinin normoglisemik aralıkta tutulduğu belirtilmiştir. Diyabet hastalarında genel olarak nöromusküler anestezi güvenlidir. Eğer hastada nöropati ve hipotansiyon hikayesi varsa, periferik sinir anestezisinden sonra nöropati gelişme riski vardır. Eğer diyabet hastalarında gastroperez varsa ve yüksek aspirasyon riski varsa hasta hızlı bir şekilde intübe edilmelidir (Plermo & Garg, 2019).

1.3. Postoperatif Dönemde Diyabet Hastalarının Yönetimi

Major bir ameliyat geçirmiş diyabet hastasının oral olarak beslenmeye başlaması postoperatif dönemde 4 saati geçmektedir, fakat minör bir cerrahi geçirmiş diyabet hastası ise 4 saat daha az bir sürede oral olarak beslenmeye başlayabilir. Eğer hasta uzun dönem açlığı tolere edemiyorsa parenteral olarak beslenmeye başlanmalıdır. Enteral olarak beslenmenin avantajları arasında, postoperatif dönemde daha az enfeksiyon geliştiği, mide-bağırsak sisteminin erken dönemde fonksiyona başlaması ve hastanın hastanede kalış süresinin azalması sayılabilir (Plermo & Garg, 2019).

Hastanın postoperatif dönemde; ağrısının azaltılması ve antiemetik ajanlar yardımıyla en erken dönemde normal diyetine dönmesi önem arz etmektedir [36]. Klinikte en sık kullanılan antiemetik ajan deksametazondur. Hiperglisemiye neden olabilir. İlk doz deksametazonun droperidol ile birlikte kullanılması önerilmiştir. Deksametazon kullanımından sonraki ilk 4 saatlik periyotta, her saat aralığında hastanın kan şekerinin değerlendirilmesi tavsiye edilmiştir (Plermo & Garg, 2019).

Postoperatif dönemde ağrı kontrolünün iyi olmaması özellikle diyabeti kontrol altında olmayan bireylerde hiperglisemi meydana getirebilir. Sıklıkla kullanılan analjezik ajanların kandaki glukoz konsantrasyonunu etkilemediği yapılan yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Lokal anestezinin de, postoperatif dönemde ağrının azaltılmasında önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir

(Plermo & Garg, 2019).

Ameliyattan kısa bir süre sonra kapiller glukoz seviyesi değerlendirilmelidir. Major ameliyatlardan sonraki ilk 4 saatlik dönemde kan glukoz konsantrasyonu her saat diliminde düzenli bir şekilde değerlendirilmesi tavsiye edilmiştir. 4 saatlik dönem sonrasında kan glukoz seviyesi 2 saatlik periyotlarda, hasta stabilize olduktan sonra ise, 4-6 saatlik periyotlarda kan glukoz seviyesinin değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Postoperatif dönemde kan glukoz konsantrasyonunun 140-180 mg/dl arasında olması hedeflenmektedir. Fakat bu durum ameliyatta gelişen komplikasyonlar, hastanın komorbiditesi gibi bazı faktörlerden etkilenebilir. Bu durumda hedeflenen kan glukoz konsantrasyonu 180-220 mg/dl'dir (Plermo & Garg, 2019).

Postoperatif dönemde ameliyat öncesinde veya ameliyat sırasında kullanılan insüline bağlı olarak postoperatif dönemde hipoglisemi gelişebilir. Regular insülin kullanımından 3-4 saat sonra hipoglisemi gelişirken, hızlı etki gösteren insülin kullanımında bu süre yaklaşık olarak 1.5 saattir. Hastaların postoperatif dönemde kan şeker konsantrasyonunun doğru bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Kan glukoz konsantrasyonu ≤ 70 mg/dl ise ve oral beslenme için kontrendikasyon yoksa 15 mg şeker bir su bardağı su içinde çözünerek hastaya verilmelidir. Eğer gerekliyse hipertonic IV glukoz verilebilir. Eğer hasta hipoglikemik ve oral beslenme için kontrendikasyon varsa, IV olarak glukoz infüzyonu yapılmalıdır ya da subkütan glukagon verilebilir (damar yolu açık değilse) (Plermo & Garg, 2019).

Ameliyat sonrasında hastada meydana gelen stress ve anestezi maddelerinin etkisiyle diyabet hastasında hiperglisemi gelişebilir. Kan şeker konsantrasyonu ≥ 180 mg/dl'den fazla ise insülin infüzyonu yapılmalıdır, insülin tedavisi ile birlikte kan şeker konsantrasyonu 180-250 mg/dl aralığında ise hasta ketoasidoz yönünden değerlendirilmelidir. Dehidrasyon düzeltilmelidir, hızlı etki insülin başlanılmalıdır. Hasta gıdaları mide bulantısı ve kusma olmadan oral yolla alabiliyorsa insülin tedavisi sonlandırılmalı, ameliyat öncesi rejime geçilmelidir. Hasta hastaneden taburcu olmadan önce kapiller glukoz konsantrasyonu değerlendirilmelidir. Glukoz konsantrasyonu ≤ 180 mg/dl ise, hasta ayakta tedavi edilir, taburcu edilir, fakat glukoz konsantrasyonu ≥ 180 mg/dl'den fazla ise hızlı etkili insülin infüzyonu yapılır, hasta taburcu edilmez. Glukoz konsantrasyonu ≥ 300 mg/dl'den fazla ise, IV olarak insülin infüzyonu yapılır, hastanın taburcu olması kontrendikedir (Plermo & Garg, 2019).

2. DİYABETİN KEMİK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Diyabet hastalarında kemik iyileşmesinin geç olduğu bilinmektedir. Bu durumun nedenleri arasında kallusun geç meydana gelmesi ve geç maturasyonu düşünülmektedir. Diyabet hastalarında kemik iyileşmesinde meydana gelebilecek komplikasyonlar arasında; kırık hattının geç iyileşmesi, kırık hatların tam birleşmemesi, kırık fragmanların dislokasyonu ve psedöartroz sayılabilir. Tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında kemiğin iyileşme potansiyelinde düşüş olduğu bildirilmiştir. Tip 1 diyabet hastalarında kemikte daha çok kantitatif değişiklikler görülürken, tip 2 diyabet hastalarında ise daha çok kalitatif değişiklikler meydana gelmektedir (Retzepe & Donos, 2010). AGE'nin, kolajen çarpaz bağlanma oranı artırdığı ve sentezini bozduğu bildirilmiştir, bu durum kemiğin biyomekanik özelliğini değiştirerek daha kırılğan bir yapıya dönüştürdüğü yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. İnsülin yetersizliği, hiperglisemi ve oksidatif stress tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında kemik iyileşmesi üzerine negatif etki gösteren en önemli parametrelerdir (Jiao vd., 2015).

Diyabet hastalarında kemiğin formasyonunu ve rezorbsiyonunu gösteren biyobelirteçlerde değişiklikler gözlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda paratiroid hormonun (PTH) tip 2 diyabet hastalarında kemik rezorbsiyonuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Diyabet hastalarında kemik resorpsiyonun bir biyobelirteci olan s-CTX (Serum C Telo peptide Cross-Link Type 1) seviyesinde düşüş gözlenmiştir (Marin vd., 2018).

Diyabetin vaskülarizasyon üzerine olan etkileri bilinmektedir. Kırık iyileşmesinde ilgili bölgenin kan perfüzyonu kritik bir önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalarda AGE'nin vasküler kalsifikasyona neden olarak kan damarlarında sertleşmeye ve kan damarında perfüzyonunun bozulmasına neden olduğu bildirilmiştir. HbA1c değeri > %7 olması, operasyonun uzun sürmesi ve hastada periferik nöropati varlığı kemik iyileşmesini negatif yönde etkileyen faktörler arasında sayılabilir (Jiao vd., 2015).

Yapılan çalışmalarda hastaların kullandığı antidiyabetik ilaçların kemik metabolizması üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. *Pioglitazone*, grubu antidiyabetik ilaçların kırık riskini artırdığı bildirilmiştir. Biguanid grubu (metformin) grubu ilaçların ise, osteoblast diferansiyasyonunu artırarak kırık riskini azalttığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonistlerinin (GLP-1RA) ise, osteojenik etkileri bilinmektedir

(Jiao vd., 2015).

İnsülin direkt olarak osteoblastlar üzerine etki ederek proliferasyonlarını artırır, apoptozlarını ise inhibe eder. İnsülin, hücrelere glukoz girişini ve kolajen sentezini artırır. İnsülin kondrosit proliferasyonunu, differansiyasyonunu ve ekstraselüler matris formasyonunu artırır. İnsülinin sistemik olarak verildiğinde kemiğin iyileşme potansiyelini artırdığı bildirilmiştir. Bunun ile birlikte yapılan bazı hayvan çalışmalarında lokal olarak verilen insülinin erken dönem kemik iyileşmesini artırdığı fakat, geç dönemde kemik iyileşmesi üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (Marin vd., 2018).

2.1. Diyabetin Osseointegrasyon Üzerine Etkisi

Dental implant tedavisi parsiyel ve total dişsizlikte güncel tedavi seçeneğidir. Diş hekimliğinin gelişmesi ile birlikte implant tedavisi sadece sistemik olarak sağlıklı bireylerde tedavi seçeneği olmaktan çıkmıştır. Sistemik hastalığı olan bireylerde dental implant tedavisi başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Diyabet hastalarında periodontal hastalık riskinin arttığı ve buna bağlı olarak diş kaybı sıklıkla görülmektedir. Diyabet hastalarının diş kaybına bağlı olarak oluşan edentulizm, yaşam kaliteleri önemli derecede etkilemektedir. Çiğneme fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak bu hastaların diyet türü değişebilir ve glikemik kontrolü etkilenebilir. Diyabet hastalarının çiğneme fonksiyonunun mümkün olan optimal seviyeye getirilmesinin (mümkünse implant destekli sabit protezler ile) diyabetin kontrolünde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Marin vd., 2018).

Osseointegrasyon, yapısal ve fonksiyonel olarak kemik ve implantın arasında yumuşak doku oluşmadan kontağın oluşmasıdır. Dental implant tedavisinin başarısında, implant ile kemiğin osseointegrasyonu önemli bir yere sahiptir. Osseointegrasyonun başarısında birçok faktör etkilidir. Bu faktörlerden bazıları implantla (yüzeyi, dizaynı), bazıları ise sistemik durumlarla ilişkilidir (Zhou vd., 2019). İmplant yerleştirildiğinde ve üst yapısı yapıldığında implant etrafı kemikte remodelling meydana gelmektedir. Meydana gelen remodeling patterni kısa ve uzun dönemde implantın survival oranını etkilemektedir. İmplant etrafında oluşan remodeling, ve osseointegrasyon sistemik hastalıklardan (diyabet) etkilenebilir ve implantın başarısını etkileyebilir (Marin vd., 2018).

Hipergliseminin, osseointegrasyon üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (De

Morais vd., 2009). Ekstraselüler matrikste bulunan integrin alfa 5 beta 1 ve fibronektin, osteoblastların implant yüzeyine atışmanında önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Ratlarda yapılan çalışmalarda kronik hipergliseminin fibrobnektin ve integrin alfa 5 beta 1 moleküllerinin sentezlenmesini baskılayarak implantların kemiğe osteointegrasyonunu bozduğu bildirilmiştir. Ratlarda yapılan başka bir çalışmalarda ise; AGE ürünlerin osseointegrasyonu inhibe ederek kemik-implant yüzeyinde biyomekanik problemlere neden olduğu bildirilmiştir. AGE ürünleri, kolajenin yapısını değiştirerek osteoblastların ekstraselüler matrikse adezyonunu azaltabilir ve osseointegrasyon sürecini etkileyebilir (Retzepi & Donos, 2010).

HbA1c değeri ile implant etrafında komplikasyon (sondlama kanama, periimplant kemik kaybı) gelişmesi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Diyabetin kontrol altına alınması implant etrafında oluşabilecek problemleri minimuma indirebileceği belirtilmiştir (Oates, 2009). Yapılan bazı çalışmalarda ise, glikemik kontrolü iyi olmayan bireylerde de implant tedavisinin başarılı olduğu belirtilmiştir (Ghirdalini, 2016).

Diyabet hastalarında kemik iyileşme kapasitesi azaldığından dolayı osseointegrasyon süreci riske girebilir. İmplant yüzeyinin modifiye edilerek osseointegrasyon sürecinin daha öngörülebilir seviyeye getirilebileceği bildirilmiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda SLA (asitle modifiye edilmiş) yüzeyin, HA (hidroksiapatit) ve pürüzsüz yüzeyli (machine surface) implantlara göre diyabet hastalarında osseointegrasyon sürecini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Erdogan vd., 2010).

2.2. Diyabetin İleri İmplant Cerrahi İşlemleri Üzerine Etkisi

Diyabet hastalarında periyodontal hastalık sonucu diş kaybı çok sıklıkla görülmektedir. Diş kaybına bağlı olarak ilgili bölgede vertikal ve horizontal olarak kemik kaybı görülebilir. İmplant tedavisinin diyabet hastalarında uygulanabilmesi için ileri cerrahi tekniklerinin (kemik augmentasyonu veya sinüs tabanı yükseltme) uygulanması gerekebilir. İleri cerrahi teknikler ile implant uygulamasında risk faktörlerinin çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastanın sigara kullanması, ağız hijyeninin durumu, glikemik kontrol, ne kadar süredir diyabet hastası olduğu/diyabetin türü, mikroalbümin değeri, kan lipid değeri, açlık kan şekeri değeri, HbA1c değeri konvansiyonel implant cerrahisinde olduğu gibi sorgulanmalıdır. HbA1c değerinin %7'nin

altında olmasının (glikemik kontrolün olması), hastanın sigara kullanımını azaltmasının ve ağız hijyen motivasyonunu sağlamanın implant ve uygulanacak ileri cerrahi işlemin başarısını artıracığı hastaya anlatılmalıdır. Yapılan çalışmalarda belirtilen risk faktörleri doğru olarak yönetildiğinde diyabetik ve non-diyabetik bireylerde yapılan implant/ileri cerrahi işlemlerin başarısında farklılık olmadığı bildirilmiştir. Diyabeti kontrol altında olmayan bireylerde ise; kemik *remodelling* süreci bozulduğundan dolayı bu hastalarda kemik augmentasyonu önerilmemektedir. Hipergliseminin erken dönemde greft konsolidasyonunu etkilediği bildirilmiştir. Yapay olarak diyabet oluşturulmuş hayvan çalışmalarında politetrafloroetilen membran (PTFE) kullanılarak yapılan yönlendirilmiş doku rejenerasyonu olgularında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Erdogan vd., 2010).

SONUÇ

- Diyabet, dünya genelinde birçok bireyi etkilemektedir, gelecek yıllarda ise; daha fazla insanı etkileyip, daha fazla morbitite ve mortaliteye neden olacağı bildirilmektedir.
- Diyabetik bireylerin genel olarak artışı, diş hekimliği (Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi) kliniğinde diyabetli bireylerle karşılaşılması olasılığını artırmaktadır.
- Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniğinde, diyabet tanısı konmamış bireylerin risk faktörlerinin ve ağız bulgularının değerlendirilmesi yapılmalıdır; hastanın diyet modifikasyonu yapması, sedentar yaşamı bırakması hastaya anlatılmalıdır, risk grubunda düşünülen bireyler tıp hekimine yönlendirilmez.
- Diyabet hastalarının, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniğinde preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde doğru bir şekilde yönetilmesi hasta açısından hayati bir önem taşımaktadır.
- Diyabet hastası olan bireyler periodontal hastalık gelişme açısından risk altındadır ve dişlerini erken kaybetmesi söz konusudur.
- Diyabet hastalarının diş kaybı nedeniyle çiğneme fonksiyonları bozulabilir ve bu durum diyabet hastalarının diyetinin bozulmasına neden olabilir ve hastanın glikemik kontrolünü etkileyebilir.

- Diyabet hastalarında metabolizma bozukluğuna bağlı olarak kemik *turnover*'ı bozulabilir, kemik iyileşmesini geciktirebilir ve dental implant osseointegrasyon sürecini etkilebilir.
- Diyabet hastalarında (diyabet kontrol altında ise), dental implantlar kontrendike değildir.
- Yapılan çalışmalarda, diyabet hastalarında risk faktörleri doğru bir şekilde değerlendirildiğinde, dental implantların diyabet hastalarında (diyabeti kontrol altındaysa) sistemik olarak sağlıklı olan bireyler kadar başarılı olabileceği bildirilmiştir.
- Yapılan hayvan çalışmalarda yüzey aktif implantların (SLA yüzey), *machine* yüzey ve hidroksiapatit yüzeyli implantlara göre diyabetik bireylerde osseointegrasyon sürecini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir.
- Diyabet hastalarında implant osseointegrasyon sürecinin uzun olabileceği ve bu nedenle implant üstü protezin daha geç sürede yapılmasının uygun olacağı bildirilmiştir.

KAYNAKÇA

- Barker, P., Creasey, P. E., & Dhatariya, K. (2015). Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Working Party. Perioperative management of the surgical patient with diabetes 2015 [published correction appears in *Anaesthesia*. 2019; 74 (6): 810]. *Anaesthesia*, 70(12), 1427-1440.
- De Morais, J. A. N. D., Trindade-Suedam, I. K., Pepato, M. T., Marcantonio Jr, E., Wenzel, A., & Scaf, G. (2009). Effect of diabetes mellitus and insulin therapy on bone density around osseointegrated dental implants: a digital subtraction radiography study in rats. *Clinical oral implants research*, 20(8), 796-801.
- Duggan, E., Carlson, K., & Umpierrez, G. (2017). Metabolic consequences of surgical stress. *Anesthesiology*, 126(3), 1-14.
- Erdogan, Ö., Charudilaka, S., Tatlı, U., & Damlar, I. (2010). A review on alveolar bone augmentation and dental implant success in diabetic patients. *Oral Surgery*, 3(4), 115-119.
- Ghiraldini, B., Conte, A., Casarin, R. C., Casati, M. Z., Pimentel, S. P., Cirano, F. R., & Ribeiro, F. V. (2016). Influence of glycemic control on peri-implant bone healing: 12-month outcomes of local release of bone-related factors and implant stabilization

- in type 2 diabetics. *Clinical implant dentistry and related research*, 18(4), 801-809.
- Jiao, H., Xiao, E., & Graves, D. T. (2015). Diabetes and its effect on bone and fracture healing. *Current osteoporosis reports*, 13, 327-335.
- Kudiyirickal, M.G. and Pappachan, J.M. (2015) Diabetes Mellitus and Oral Health. *Endocrine*, 49, 27-34.
- Marin, C., Luyten, F. P., Van der Schueren, B., Kerckhofs, G., & Vandamme, K. (2018). The impact of type 2 diabetes on bone fracture healing. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 6.
- Moghissi, E. S., Korytkowski, M. T., DiNardo, M., Einhorn, D., Hellman, R., & Hirsch, I. B. & Umpierrez, GE (2009). American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes care*, 32(6), 1119-1131.
- Oates, T. W., Dowell, S., Robinson, M., & McMahan, C. A. (2009). Glycemic control and implant stabilization in type 2 diabetes mellitus. *Journal of dental research*, 88(4), 367-371.
- Palermo, N. E., & Garg, R. (2019). Perioperative management of diabetes mellitus: novel approaches. *Current diabetes reports*, 19, 1-7.
- Retzepi, M., & Donos, N. (2010). The effect of diabetes mellitus on osseous healing. *Clinical oral implants research*, 21(7), 673-681.
- Zhou, W., Tangl, S., Reich, K. M., Kirchweger, F., Liu, Z., Zechner, W., ... & Rausch-Fan, X. (2019). The Influence of Type 2 Diabetes Mellitus on the Osseointegration of Titanium Implants With Different Surface Modifications—A Histomorphometric Study in High-Fat Diet/Low-Dose Streptozotocin-Treated Rats. *Implant dentistry*, 28(1), 11-19.

Zülfikar KARABIYIK, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi

1991 yılında Erbaa/Tokat'ta doğdu. İlk ve ortaokulu Erbaa Fevzi Çakmak İlköğretim Okulunda tamamladı. Lise öğrenimini Tosya Anadolu Öğretmen Lisesinde tamamladı. 3 yıl Boğaziçi Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği Bölümünde okudu. Daha sonra Azerbaycan Tıp Üniversitesi'nde Diş Hekimliği Fakültesini bitirdi. 2019 yılında DUS'u kazanarak Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi anabilim dalında uzmanlık eğitimime başladı. 2023 yılında Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi unvanını aldı. Balıkesir Ağız, Diş Sağlığı Hastanesi'nde görevime devam etmektedir.

17. BÖLÜM

DOĞUM SONU MENTAL HASTALIKLARDAN POSTPARTUM PSİKOZ

Arş.Gör. Dr. Semra YILMAZ

Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü

smr_bydk02@hotmail.com

ORCID: 0000 0002 8569 2696

GİRİŞ

Doğumdan sonraki 12 ay olarak tanımlanan doğum sonu dönem, kadınlar için hem fizyolojik hem de psikososyal açıdan önemli değişimlerin yaşandığı bir dönemdir. Doğum sonu dönemde mental sağlık, psikolojik, biyolojik, sosyal ve çevresel faktörlerin dinamik ve karmaşık bir etkileşimi ile etkilenmektedir (Osborne ve ark, 2018; Perry ve ark, 2021). Bu zaman dilimi, savunmasızlığın ve mevcut ruh sağlığı sorunlarının başlama veya şiddetlenme riskinin arttığı bir dönemdir (Meltzet-Brodt ve ark, 2018). Antik çağlardan beri not edilen doğum sonu psikozu literatürde ilk vaka olarak MÖ 400’de Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Doğum sonu psikoz 1000 kadından 1-2’sini etkileyen ciddi bir mental sağlık durumudur. Nadir görülmekle birlikte oldukça tehlike arz eden doğum sonu psikoz anne, bebek ve aile sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Doğum sonu psikoz yaşayan kadınların intihar düşüncesi ve intihar girişimi riski diğer doğum sonu mental hastalıklara göre daha yüksektir (Orsolini ve ark, 2016; Osborne ve ark, 2018; Akyüz Çim, 2017). Doğum sonrası psikoz, perinatal psikiyatrik bozuklukların hem en tehlikeli hem de en az anlaşılandır. Genel olarak perinatal psikiyatrik bozukluklarla ilgili damgalama

ve uygun tedavi yerlerinin olmaması, sağlık profesyonelleri tarafından gözden kaçabilmektedir (Jones ve ark, 2014).

1. DOĞUM SONRASI PSİKOZU HAZIRLAYICI FAKTÖRLER

Doğum sonrası psikozun nedeni bilinmemekle birlikte, bir dizi tetikleyici faktörün bir kombinasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Doğum sonrası psikoz ilk kez on dokuzuncu yüzyıl psikiyatristleri tarafından enfeksiyon, pre-eklampsi, hipertansiyon veya diğer tıbbi problemler nedeniyle ters giden gebelikler ile ilişkili olarak ortaya çıktığı ifade edilmiştir. Doğum sonrası psikoz için bilinen risk faktörleri içerisinde bipolar bozukluk kişisel öykü, bipolar bozukluk aile öyküsü, önceki doğum sonrası psikoz öyküsü, ilk gebelik ve uykusuzluk gelmektedir (Osborne, 2018; VanderKruik ve ark, 2017).

1.1. Obstetrik Faktörler

Doğum şekli, bebeğin cinsiyeti ve gebelik veya doğum komplikasyonları gibi çeşitli obstetrik faktörler doğum sonrası psikozla ilişkili olarak araştırılmıştır ancak elde edilen sonuçların tutarsız olduğu belirtilmektedir (Perry ve ark, 2021). Tüm obstetrik faktörler arasında yalnızca ilk doğum sonrası psikozun başlangıcı ile güvenilir bir şekilde ilişkilendirilmiş olup, primiparite doğum sonu psikoz için yüksek bir risk grubu olarak ifade edilmektedir (Di Florio ve ark, 2014; Perry ve ark, 2021). Bu yüksek riskin nedeni, ilk kez çocuk sahibi olmanın oluşturduğu psikososyal stresin yanı sıra açıklanamayan biyolojik faktörler ile kaynaklı olabileceği şeklinde açıklanmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda, birden fazla gebelik geçirmiş olan kadınlarda da bu riskin olduğu belirtilmektedir (Blackmore ve ark, 2013).

Preeklampsinin klinik özellikleri ve risk faktörleri, güçlü primiparite ve doğum sonu psikoz ile örtüşmektedir. Bununla birlikte, şimdiye kadarki kanıtlar yetersiz olmakla birlikte doğum sonu psikoz ile Preeklampsi arasında artmış bir risk olduğu belirlenmiştir (Bergink ve ark, 2011; Bergink ve ark, 2015).

1.2. Psikolojik ve Sosyal Faktörler

Doğum sonrası depresyonun tetiklenmesinde psikolojik ve sosyal faktörlerin önemli olduğu gösterilmiştir. Ancak psikososyal faktörlerin doğum sonrası psikozun tetiklenmesinde daha az rolünün olduğu ifade edilmektedir (Perry ve ark, 2021). Doğum sonu psikoz için en güçlü risk faktörü kişisel bir bipolar bozukluk öyküsüdür. Bipolar bozukluğu olduğu bilinen doğum yapmış kadınların %20-30'unda doğum sonrası psikoz görülmektedir (Di Florio ve ark, 2014). Yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, doğum sonu psikoz ile başvuran kadınların %33'ünde önceden psikiyatrik öykünün olduğu ve bunların üçte birine önceden bipolar bozukluk teşhisi aldığı saptanmıştır. Bu nedenle, doğum sonu psikoz tanısı alan bir kadının aksi kanıtlanana kadar bipolar bozukluk olarak kabul edilmesi gerektiği ifade edilmektedir.(Blackmore ve ark, 2013).

1.3. Aile Öyküsü/Genetik Faktörler

Doğum sonu psikozun patofizyolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığı ifade edilmektedir. Psikoz riskine katkıda bulunan belirli genler tanımlanmamakla birlikte, ailede doğum sonu psikotik dönemlerin yaşandığına kanıtlar olduğu gösterilmiştir (Jones ve ark, 2020). Doğum sonu psikozlu kişilerin genellikle doğum sonu psikoz geçmişi veya ilgili akıl sağlığı sorunları olan aile üyelerinin olduğu ifade edilmektedir. Bu durumun genetik bir bağlantısı olabileceği düşünülmektedir (Perry ve ark, 2021). Doğum sonu psikoz geçmişi olan kişiler için, daha sonraki doğumlardan sonra tekrar psikoz olma olasılığı %30 ila %50 arasında olduğu ifade edilmektedir (Gilden ve ark, 2020; Perry ve ark, 2021).

1.4. Diğer Tıbbi Durumlar

Doğum sonu psikoz, otoimmün ve enflamatuar hastalıklar, elektrolit dengesizlikleri, vitamin eksiklikleri (B1 ve B12) ve tiroid bozukluklar ile de ortaya çıkabilmektedir (Bergink ve ark, 2013). Yapılan bir çalışmada, otoimmün tiroiditi olan kadınların %19'unda doğum sonu psikoz görülürken olmayan kadınlarda bu oran %5 olarak tespit edilmiştir (Bergink ve ark, 2011). Doğum sonrası psikozu olan kadınlarda, sağlıklı doğum yapmış kontrollerle karşılaştırıldığında, proinflatuar T-yardımcı hücreler tip 1 ve 17 ve düzenleyici T-hücrelerinin sitokin düzeylerinde değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu durum enflamatuar si-

tokinlerin doğum sonrası psikozlu kadınlarda daha düzensiz bir şekilde işleve görmesi ile açıklanmıştır (Kumar ve ark, 2017).

1.5. Uyku Yoksunluğu

Uyku bozukluğu ile doğum sonrası psikoz arasında bir ilişki olduğu varsayılmaktadır. Uyku yoksunluğunun, doğum sonu psikozun gelişmesi ile ilişkili olabilmektedir. Uyku yoksunluğu ile doğum sonunda görülen manik veya psikotik dönemler ile arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (Lewis ve ark, 2018).

1.6. Hormonal Değişiklikler

Doğum sonrası psikiyatrik bozuklukların etiyolojisi için doğumdan sonraki 24 saat içinde östrojen ve progesterondaki ani düşüş cazip bir neden olarak gösterilse de sağlıklı kadınlar ile psikiyatrik semptomlar yaşayan kadınlar arasında hormon düzeyleri arasında çok az farklılıklar olduğu ifade edilmektedir (Schiller ve ark, 2015; Lewis ve ark, 2018). Doğum sonrası psikoz oluşumunda prolaktinin rolünü inceleyen çalışmalar, prolaktin inhibitörlerinin, doğum sonrası dönemde psikoz riskini potansiyel olarak artırdığını göstermiştir (Snellen ve ark, 2016). Ancak, doğum sonrası hormonal bozukluklar ile psikoz arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yetersiz olup, daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmektedir.

2. DOĞUM SONRASI PSİKOZUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE PROGNOZU

Doğum sonrası psikozun belirtileri kendine özgü ve benzersizdir. Doğum sonrası psikoz ayırt edilmesi en zor psikiyatrik durumdur. Tipik olarak başlangıç belirtileri ani olup, doğumdan sonraki ilk iki hafta içinde ortaya çıkmaktadır. Literatürde sıklıkla ayırt edici klinik özellikler tanımlanmıştır. Bunlar bilinç bulanıklığı, konfüzyon, duyarsızlaşma, uykusuzluk, sinirlilik, sanrılar veya halüsinasyonlar gibi anormal düşünce içeriklerinin oluşumu, depresyon veya ajitasyon şeklinde anormal ruh hallerinin görülmesidir. Yine bilinçte hezeyan, kafa karışıklığı, kendisi veya çocuk ile ilgili tuhaf sanrılarda görülmektedir. Erken görülen uyarı semptomları içerisinde uykusuzluk, kaygı, sinirlilik veya duygudurum dalgalanmaları yer almaktadır (Valdimarsdottir ve ark, 2009; VanderK-

ruik ve diğerleri, 2017; Schofield ve ark, 2014; Osborne ve ark, 2018).

Doğum sonrası psikozda prognoz ve iyileşme karmaşık bir süreç olarak tanımlanmakla birlikte, hastalık süresinin 40 gün olduğu ve kadınların en az bir hafta boyunca psikoz, mani veya şiddetli depresyon belirtileri göstermediğinde remisyona girdiği kabul edilmektedir (Forde ve ark, 2020; Bergink ve ark, 2015). Akut dönemlerin kısa süreli olmasına rağmen, semptomlar uzun süre devam edebilmektedir. Nitekim doğum sonrası psikozu yaşayan kadınların 9 aylık takiplerinde %74 oranında iyi fonksiyonel iyileşmeler gösterdikleri belirlenmiştir (Burgerhout ve ark, 2017). Nispeten bu iyi bir prognoza rağmen, zihinsel ve duygusal esenlikle ilgili zorlukların hastalığın akut fazından sonra da devam edebileceği açıkça görülmektedir.

3. DOĞUM SONRASI PSİKOZUN YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

Doğum sonrası psikoz, hastanede yatarak tedavi gerektiren bir psikiyatrik acil durumdur. Doğum sonrası psikoz, hem intihar hem de bebek öldürme oranlarının yüksek olmasıyla ilişkili olduğundan, psikozun yönetimi ve tedavisi en güvenli ve hızlı bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

3.1. Farmakolojik Tedavi

Doğum sonrası psikozun nadir olması ve psikiyatrik acil bir durum olmasının yanı sıra tedavilerle ilgili sonuçların küçük gözlemsel çalışmalardan elde edilmesinden dolayı rehberlerin ve standardizasyonunda eksiklik ve yetersizliklere neden olmaktadır. Tüm bunlara rağmen semptomların şiddeti göz önüne alındığında, postpartum psikozda her zaman farmakolojik tedavinin gerekli olduğu ifade edilmektedir (Doucette ve ark, 2010). Farmakolojik tedavi de antipsikotikler, mood stabilizatörleri, hormonterapi, antidepresanlar ve elektrokonvulsif tedavi kullanılmaktadır. Doğum sonrası psikoz için tedavi önerileri;

- Benzodiazepin
- Antipsikotik
- Semptom remisyonu sağlandıktan sonra benzodiazepin ve antipsikotik dozlarının azaltılması
- Lityum monoterapisine 9 ay boyunca devam edilmesi

- Gelecekteki gebeliklerde, gebelik sırasında veya doğumdan hemen sonra profilaktik olarak Lityum monoterapisine başlanmasıdır (Bergink ve ark, 2015).

3.2. Psikososyal Destekler

Doğum sonrası psikozun kontrolü ve iyileşme için psikososyal destek önemlidir. Semptomları olan ve remisyondaki kadınlarda iyileşmeyi desteklemeye yardımcı olması için psikoterapötik teknikleri etkinlikler ile birlikte kullanımının daha yararlı olacağı ifade edilmektedir (Bergink ve ark, 2015). Psikolojik müdahale için doğum sonrası psikozda özgü tedavi rehberliği yetersiz olmakla birlikte, NICE (National Institute for Health and Care Excellence), bireysel, grup veya aile müdahaleleri şeklinde bilişsel psikolojik tedavileri en az 16 seans şeklinde bire bir olarak sunulmasını önermektedir. Bu amaçla videolu geri bildirimler, bireysel müdahaleler, sosyal beceri eğitimleri, sanat terapileri veya grup terapileri kullanılmaktadır. Ayrıca uykusuzluk hastalığının belirgin bir özelliğidir ve uyku problemlerine yönelik müdahaleler şiddetli veya kronik uyku sorunu olan kadınlar için önem arz etmektedir. Anne-bebek etkileşimini geliştirmek için tasarlanmış özel geri bildirimler psikososyal destek açısından önemlidir.

3.3. Anne ve Çocuk Güvenliği

Doğum sonrası psikozun en korkutucu yönü, intihar ve bebeğe zarar verme oranları yüksek olduğu için hastanın kendisi veya çocuk için bir tehlike olup olmadığının belirlenmesidir (Osborne ve ark, 2018). Psikiyatrik hastalığı olan kadınlar mükemmel anneler olabilir ancak doğum sonrası psikozu olan anneler kasıtlı olarak veya ihmal yoluyla kendilerine ve çocuklarına zarar verme tehlikesiyle karşı karşıya kalmaktadır (Osborne ve ark, 2018). Bu noktada kadınların anne-bebek ilişkisindeki zorlukları çözmek adına sözel etkileşim, duygusal duyarlılık ve fiziksel bakım sağlamak gerekmektedir. Anne-bebek ilişkisini iyileştirmek için daha fazla müdahale gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak anne, bebek ve aile refahı için yeterli desteğin sağlanabilmesi için doğum sonrası dönemde kadınların ruh sağlığı deneyimlerinin daha iyi anlaşılması zorunludur. Kadınların kimlik duygusuna meydan okuyan yaşam değiştiren bir deneyim olarak tanımlanan doğum sonrası psikozdan kurtulma

adına güveni yeniden inşa etme, profesyonel destek alma, aile işleyişini kolaylaştırma ve zamanında iyileşmeyi bir süreç olarak kabul etme temaları düzenlenmiştir (Heron ve diğerleri, 2012). Doğum sonrası psikoz çok yönlü olarak kavramsallaştırılmalı ve psikoz semptomlarını azaltılmasının yanı sıra kadınlarda benlik saygısı oluşturmak, annelik güvenini geliştirmek ve ilişkileri yeniden gözden geçirmek yoluyla kişisel ve sosyal iyileşme sağlanması gerekmektedir. Sağlık Profesyonellerinin perinatal dönem boyunca anne-bebek temasını sürdürmesi ve kadınların ihtiyaç duydukları bakımı almalarını sağlaması doğum sonu psikozlu kadınların keşfedilmesinde, kontrolünde ve pozitif iyileşmesinde rolü oldukça önemlidir. Bu doğrultuda;

- Bilinen bipolar bozukluğu olan kadınların risk altında olduğunun unutulmaması,
- Kadının veya ailesinde bipolar bozukluk öykünün değerlendirilmesi,
- Primipar kadınların yüksek risk altında olduğunun unutulmaması,
- Uyku bozukluğu ve yoksunluğu olan kadınların doğum sonu dönemde izlenmesi,
- Doğum sonu dönemde kadının kendisine veya çocuğuna zarar verme düşüncelerinin belirlenmesi,
- Doğum sonu psikozun psikiyatrik bir acil durum olduğunun göz önünde bulundurulması
- En kısa sürede psikiyatrik değerlendirme yapılması ve tedavinin başlanması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

National Health Service. Postpartum psychosis. <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/post-partum-psychosis/>. Erişim Tarihi: 26.01.2023.

Meltzer-Brody, S., Howard, L. M., Bergink, V., Vigod, S., Jones, I., Munk-Olsen, T., Honikman, S., & Milgrom, J. (2018). Postpartum psychiatric disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18022.

Jones I, et al., Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. (2014). *Lancet*, 384(9956): p. 1789–99.

Jones, I. (2020). Postpartum psychosis: an important clue to the etiology of mental ill-

- ness. *World Psychiatry*, 19(3), 334.
- Kamperman AM, et al., Phenotypical characteristics of postpartum psychosis: A clinical cohort study. (2017). *Bipolar Disord*, 19(6): p. 450–457.
- Meltzer-Brody S, et al., Obstetrical, pregnancy and socio-economic predictors for new-onset severe postpartum psychiatric disorders in primiparous women. (2017). *Psychol Med*, 47(8): p. 1427–1441.
- Blackmore ER, et al., Reproductive outcomes and risk of subsequent illness in women diagnosed with postpartum psychosis. (2013). *Bipolar Disord*, 15(4): p. 394–404.
- Di Florio A, et al., Mood disorders and parity - a clue to the aetiology of the postpartum trigger. (2014). *J Affect Disord*, 152-154: p. 334–9.
- Bergink V, et al., First-onset psychosis occurring in the postpartum period: a prospective cohort study. (2011). *J Clin Psychiatry*, 72(11): p. 1531–7.
- Bergink V, et al., Immune system dysregulation in first-onset postpartum psychosis. (2013). *Biol Psychiatry*, 73(10): p. 1000–7.
- Bergink V, et al., Treatment of psychosis and mania in the postpartum period. (2015). *Am J Psychiatry*, 172(2): p. 115–23.
- Bergink V, et al., Prevalence of autoimmune thyroid dysfunction in postpartum psychosis. (2011). *Br J Psychiatry*, 198(4): p. 264–8.
- Bergink V, et al., Pre-eclampsia and first-onset postpartum psychiatric episodes: a Danish population-based cohort study. (2015). *Psychol Med*, 45(16): p. 3481–9.
- Lewis, K. J., Di Florio, A., Forty, L., Gordon-Smith, K., Perry, A., Craddock, N., ... & Jones, I. (2018). Mania triggered by sleep loss and risk of postpartum psychosis in women with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 225, 624-629.
- Schiller CE, Meltzer-Brody S, and Rubinow DR, The role of reproductive hormones in postpartum depression. (2015). *CNS Spectr*, 20(1): p. 48–59.
- Valdimarsdottir U, et al., Psychotic illness in first-time mothers with no previous psychiatric hospitalizations: a population-based study. (2009). *PLoS Med*, 9. 6(2): p. e13.
- Schofield CA, et al., Symptoms of the anxiety disorders in a perinatal psychiatric sample: a chart review. (2014). *J Nerv Ment Dis*, 202(2): p. 154–60.
- Osborne, L. M. (2018). Recognizing and managing postpartum psychosis: a clinical guide for obstetric providers. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 45(3), 455-468.
- VanderKruik, R., Barreix, M., Chou, D., Allen, T., Say, L., & Cohen, L. S. (2017). The global prevalence of postpartum psychosis: a systematic review. *BMC Psychiatry*,

17(1), 1-9.

- Gilden, J., Kamperman, A. M., Munk-Olsen, T., Hoogendijk, W. J., Kushner, S. A., & Bergink, V. (2020). Long-term outcomes of postpartum psychosis: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(2), 10750.
- Burgerhout, K. M., Kamperman, A. M., Roza, S. J., Lambregtse-Van den Berg, M. P., Koorengel, K. M., Hoogendijk, W. J. G., Kushner, S. A., & Bergink, V. (2017). Functional Recovery After Postpartum Psychosis: A Prospective Longitudinal Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(1), 122–128.
- Forde, R., Peters, S., & Wittkowski, A. (2020). Recovery from postpartum psychosis: a systematic review and metasynthesis of women's and families' experiences. *Archives of Women's Mental Health*, 23(5), 597-612.
- Akyüz Çim, E. F. Postpartum psikoz. (2017). *Van Tıp Dergisi* 24(2): 131-134.
- Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Recommendations. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/Recommendations-for-research> Published: 17 December 2014. Erişim Tarihi: 26.01.2023.
- Doucet, S., Jones, I. R., Letourneau, N. L., Dennis, C. L. (2010). Interventions for the prevention and treatment of postpartum psychosis: a systematic review. *Archives of Women's Mental Health*, 14 (2), 89-98.
- Lewis, K. J., Foster, R. G., & Jones, I. R. (2016). Is sleep disruption a trigger for postpartum psychosis?. *The British Journal of Psychiatry*, 208(5), 409-411.
- Snellen, M.; Power, J.; Blankley, G.; Galbally, M. Pharmacological lactation suppression with D 2 receptor agonists and risk of postpartum psychosis: A systematic review. (2016). *R. Aust. N. Zeal. J. Obstet. Gynaecol*, 1–5.
- Perry, A., Gordon-Smith, K., Jones, L., & Jones, I. (2021). Phenomenology, epidemiology and aetiology of postpartum psychosis: a review. *Brain sciences*, 11(1), 47.
- Kumar, M.M.; Venkataswamy, M.M.; Sathyanarayanan, G.; Thippeswamy, H.; Chandra, P.S.; Mani, R.S. Immune system aberrations in postpartum psychosis: An immunophenotyping study from a tertiary care neuropsychiatric hospital in India. (2017). *J. Neuroimmunol*, 310, 8–13.