

Güncel Tıp ve Sağlık Bilimleri Çalışmaları

Kavramlar, Araştırmalar ve Uygulamalar

Editörler

Sevda ELİŞ YILDIZ
Ebru KARADAĞ SARI



LIVRE DE LYON

2023

Sağlık Bilimleri

Güncel Tıp ve Sağlık Bilimleri Çalışmaları

Kavramlar, Araştırmalar ve Uygulamalar

Editörler

Sevda ELİŞ YILDIZ & Ebru KARADAĞ SARI



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Güncel Tıp ve Sağlık Bilimleri Çalışmaları

Kavramlar, Araştırmalar ve Uygulamalar

Editörler

Sevda ELİŞ YILDIZ & Ebru KARADAĞ SARI



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Güncel Tıp ve Sağlık Bilimleri Çalışmaları Kavramlar, Araştırmalar ve Uygulama

Editors • Prof. Dr. Sevda ELİŞ YILDIZ • Orcid: 0000-0002-3585-6648
Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI • Orcid: 0000-0001-7581-6109

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • March 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-543-4

copyright © 2023 by **Livre de Lyon**

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

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

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

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Sağlık; insan yaşamının devam ettirilmesinde, yaşam kalitesinin yükseltilmesinde ve korunmasında özel bir öneme sahiptir. Teknoloji ve bilim sayesinde sağlık alanı hızla gelişmiş ve gelişmeye de devam etmektedir.

“*Güncel Tıp ve Sağlık Bilimleri Çalışmaları: Kavramlar, Araştırmalar ve Uygulama*” isimli bu kitapta; farklı sağlık sorunlarını ve buna ilişkin geniş perspektifli çözüm yaklaşımlarını irdeleyen, sağlık bilimlerinde meydana gelen ilerlemeler ışığında ilgili alana hizmet veren araştırmacıların farklı alanlarda yaptığı sağlık ve tıp bilimleri temalı güncel çalışmalar bulunmaktadır. Bu kitabın amacı, farklı disiplinlerde yapılan çalışmaların bu alana ilgi duyan araştırmacılara ve okuyuculara aktarılarak gelecekte yapılacak bilimsel çalışmalara yol göstermek ve bu konuda yeni çalışmaların ortaya çıkarılmasını sağlamaktır.

Kitapta yer alan bilimsel/akademik çalışmaların sağlık alanında çalışan akademisyenlere ve okuyucularımıza yararlı olmasını temenni eder, katkı sağlayan değerli yazarlara, eserin bir araya getirilmesinde ve yayınlamasında, dizgi ve baskı aşamasında emeği geçen Livre de Lyon yayınlarına teşekkür ederiz.

Editörler

Prof. Dr. Sevda ELİŞ YILDIZ
Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI

İÇİNDEKİLER

	ÖNSÖZ	I
BÖLÜM I.	TOPIKAL İLAÇ FORMÜLASYONLARI VE UYGULAMALARI	1
	<i>Berna KAVAL & Ahmet Alper ÖZTÜRK</i> <i>Mustafa Sinan KAYNAK</i>	
BÖLÜM II.	KANSER İMMÜNOTERAPİSİNDE HLA'LARIN ÖNEMİ	29
	<i>GÖZDE ÖZTAN</i>	
BÖLÜM III.	ACİL SERVİSTE PALYATİF VE YAŞAM SONU BAKIM	55
	<i>Tuğba DUZCU</i>	
BÖLÜM IV.	OBEZ HASTALARDA ANESTEZİ RİSKLERİ	69
	<i>Serpil BAYINDIR</i>	
BÖLÜM V.	AŞİL TENDON PATOLOJİLERİ VE TEDAVİLERİ	79
	<i>Erhan BAYRAM</i>	
BÖLÜM VI.	AYAKTAN ELE PARMAK NAKLİ	91
	<i>Numan ATILGAN</i>	
BÖLÜM VII.	YETİŞKİNLERDE PROKSİMAL TİBİA KIRIKLARI	101
	<i>Nurullah ŞENER</i>	
BÖLÜM VIII.	GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI	109
	<i>Arzu YAVUZ</i>	
BÖLÜM IX.	SAKİNLEŞTİRİCİ DÖNGÜ TEORİSİNİN ANNE BEBEK VE ÇOCUK DAVRANIŞINA ETKİSİ	123
	<i>Esin ÇEBER TURFAN & Nesrin ÇÖREKÇİOĞLU</i>	
BÖLÜM X.	WATSON'IN İNSAN BAKIMI KURAMINA TEMELLİ HEMŞİRELİKTE MESLEKTAŞ İLİŞKİLERİNE YAKLAŞIM	135
	<i>Serap İLERİ</i>	
BÖLÜM XI.	ÇANAKKALE'NİN SAĞLIK VE SOSYAL GÖSTERGELERİ İLE DEMOGRAFİK DÖNÜŞÜM ANALİZİ: 2010-2020	161
	<i>Berna SERT & Sibel OYMAK YALÇIN</i>	

BÖLÜM I

TOPIKAL İLAÇ FORMÜLASYONLARI VE UYGULAMALARI

Topical Drug Formulations and Administration

**Berna KAVAL¹ & Ahmet Alper ÖZTÜRK²
Mustafa Sinan KAYNAK³**

¹(Öğr. Gör.) Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Köyceğiz SHMYO,
Eczane Hizmetleri Programı,
e-mail: bernakaval@mu.edu.tr
ORCID: 0000-0002-0746-7055

²(Doç. Dr.) Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji A.D.,
e-mail: aaozturk@anadolu.edu.tr
ORCID: 0000-0001-9596-0538

³(Doç. Dr.) Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji A.D.,
e-mail: msk@anadolu.edu.tr
ORCID: 0000-0003-2917-2407

1. Giriş

Terapötik sistemler, etkin maddenin insan vücuduna çeşitli anatomik yollarla (oral, parenteral, transmukozal, nazal, pulmoner, transdermal, intraosseöz vb.) verilebilmesini sağlarlar. Uygulama yolunun seçimi, istenen etki, hastalık ve mevcut formülasyona bağlı olarak yapılır. Etkin maddenin doğrudan hastalıktan etkilenen organa uygulanması, sistemik olarak veya hastalıklı organa hedefli olarak verilmesi de mümkündür. (1)

İlaç taşıyıcı sistemlerde aktif farmasötik bileşenlerin biyoyararlanımını iyileştirmek için birçok stratejik yenilik yapılmaktadır. Bugüne kadar, oral

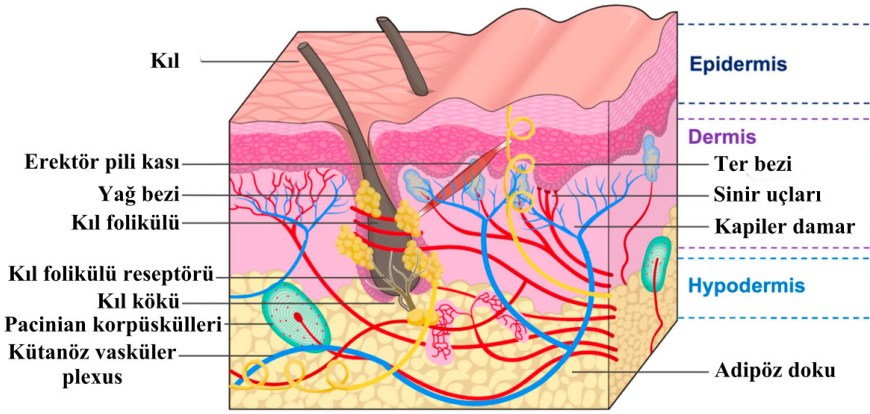
kullanılan dozaj şekilleri, dozaj formu çeşitliliği, ağrısız uygulama kolaylığı, hastanın kendi kendine uygulayabilmesi, yüksek güvenlik ve hasta uyuncu gibi avantajları nedeniyle etkin madde yönetimi için en çok tercih edilen uygulama yolu olmaya devam etmektedir. Bu avantajlara rağmen oral dozaj şekillerinin, gastrointestinal kanalda zayıf ilaç stabilitesi ve ilk geçiş metabolizmasına maruz kalma gibi bazı sınırlamaları vardır. Örneğin, midede enzimatik reaksiyon veya asidik ortama maruz kalma nedeniyle ilacın bozunma olasılığı bulunmaktadır. (2) Ayrıca, ilaçların bağırsak sıvısındaki çözünürlük sorunları ve bağırsak zarından geçirgenlikleri, ilaç emiliminde hız sınırlayıcı adımlar olarak hareket ederek düşük biyoyararlanıma neden olabilir. (3) Bu dezavantajlar, peptit veya protein bazlı ilaçların verilmesinde sürekli gözlenmektedir. (2) Bunun dışında, intravenöz enjeksiyon, %100'e kadar biyoyararlanım, doğru dozlama ve hepatik metabolizmadan kaçınma sağlayabildiği için, proteinli ilaçlar için en umut verici uygulama yollarından biri olarak belirlenmiştir. (4) Bununla birlikte, intravenöz uygulama yolunun bazı potansiyel dezavantajları olması şaşırtıcı değildir; invaziv bir uygulama yöntemi olması, ağrıya neden olması, düşük hasta uyuncu ve kesici tıbbi atıklarının bulunması hususları önemli maliyetlere sebep olmaktadır. (5,6) Bu dezavantajların bazılarının potansiyel olarak üstesinden gelmek amacıyla, transdermal yol bu yöntemlere alternatif olarak uygulanmaktadır. (6)

Transdermal olarak uygulanan ilaç taşıyıcı sistemler, deriyi ilaç uygulama yeri olarak kullanır. (7) Uygulanan ilaç derideki kan damarları yoluyla sistemik dolaşıma emilir. (8) Transdermal ilaç verme sistemleri hastalar için daha az invaziv olma (bazı yöntemler tamamen non-invazivdir), ilk geçiş metabolizmasından kaçınma, uygulama kolaylığı, uzman personele ihtiyaç duymama ve uygulama sıklığını azaltma potansiyeli gibi bazı avantajlar sunmaktadır. (9) Ek olarak, bu teknoloji hem hidrofilik hem de hidrofobik bileşikler olmak üzere farklı ilaç çeşitlerinin verilmesi için de kullanılabilir. Transdermal uygulamanın bahsedilen bu avantajları, araştırmacıların, özellikle deriden ilaç geçişini artırmak için stratum korneum (SC)'u değiştirme veya aşma konusunda, transdermal dozaj şekillerini geliştirmeleri için ilgiyi arttırmıştır.

2. Deri Anatomisi

Deri, vücudun dış ortamdan korunmasını sağlayan ilk savunma hattıdır. Yaklaşık 1.5-2.0 m² alana sahiptir ve yetişkin bir kişinin toplam vücut kütlelerinin %15'ini oluşturmaktadır. (10) En büyük organ olan deri, vücudu fiziksel,

mekanik ve kimyasal faktörler dahil olmak üzere dış etkenlerden koruma işlevi görür. (11) Ayrıca deri, insan vücudunu güneşten gelen ultraviyole (UV) radyasyondan da korur. (12) Derinin bir diğer önemli işlevi de termoregülasyon sistemi aracılığıyla homeostazın sürdürülmesidir. Terleme, deri tarafından gerçekleştirilen bir termoregülasyon mekanizmasıdır. (13) Deri ayrıca ksenobiyotikler, lipidler, sodyum klorür, üre, ürik asit ve amonyak gibi çeşitli maddelerin atılımından da sorumludur. (11,13) Bunların yanısıra, dermiste bulunan kılcıl kan damarları sayesinde hem lokal hem de sistemik uygulama yapılabilmektedir. (7) Cildin ayrıntılı anatomisi **Şekil 1.**'de sunulmuştur. Derinin en dış tabakası, vücudun neresinde olduğuna bağlı olarak yaklaşık 50–100 µm kalınlığında olan epidermistir. (8)



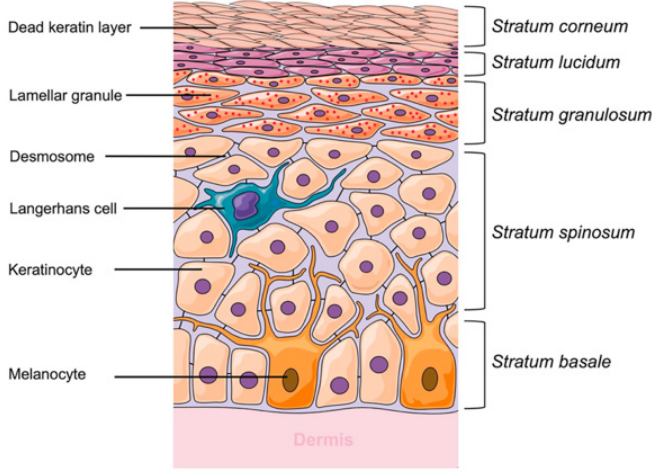
Şekil 1. Deri anatomisi (14)

Spesifik olarak, epidermis, cilt yenilenme mekanizmasında işlev gören beş farklı katmandan oluşmaktadır. (15) Epiderminin en yüzeysel tabakası olan SC, 15–30 korneosit hücre tabakasından oluşmakta ve 10–20 µm kalınlığa sahiptir. Bu katman her 4 haftada bir yenilenir. (16) SC, kornifikasyon adı verilen bir süreçte daha derin katmanlardaki ölü keratinosit hücrelerinden gelen keratin proteinlerinden oluşur. (17) Ayrıca, SC aynı zamanda seramidler (%30-40), kolesteroler, kolesterol esterleri, serbest yağ asitleri, skualen, mum esterleri ve trigliseritler gibi lipidlerden oluşur. (17,18) SC'un altında, şeffaf ve ince bir deri tabakası, yani stratum lucidum vardır. Stratum lucidum 2-3 kat keratinosit hücrelerinden oluşmakta ve sadece parmaklarda, avuç içlerinde ve ayak tabanlarında bulunmaktadır. (18) SC'un ölü korneositleri bu tabakadan çıkarılır.

Stratum lucidumun altındaki bir sonraki katman stratum granulosumdur. Bu tabakada hücreler ilk iki tabakaya göre daha kalın bir zara sahiptir. Granülozum, granüllerde bulunan bir protein yapısı olan keratohyalin birikmesiyle oluşan canlı hücrelerdeki granüllerden kaynaklanmaktadır. (16). Stratum granulosumun altındaki bir epidermal tabaka olan stratum spinosum, 8-10 kat keratinositten oluşur. (18) Hücreler arasında hücre bağlayıcıların, yani dezmozomların bulunması, bu tabakanın 'dikenli' tabaka (stratum spinosum) olarak adlandırılmasına neden olmaktadır. (19) Langerhans hücreleri olarak bilinen antijen sunan hücreler bu tabakada bulunur. (10) Bu dendritik hücreler, fagositoz yoluyla bakterileri veya ekzojen partikülleri ve hasarlı hücreleri yutma sorumluluğuna sahiptir. (20) Son olarak, epidermin en derin tabakası, birbirine bağlanan kolajen lifleri aracılığıyla doğrudan dermise temas eden stratum bazale'dir. Stratum bazale'de hücreler çoğalır ve üst epidermal katmanlarda bulunan keratinositler için birincil hücreler haline gelir. (21). Duyu sistemlerinin fonksiyonel bir hücresi olan Merkel hücresi ve melanositler bu tabakada bulunur. (21)

Epidermin altında bulunan, örtü sistemindeki ikinci deri tabakası dermistir. Dermiste papiller ve retiküler tabakalar olarak adlandırılan iki tabaka vardır. (11) Spesifik olarak, dermin papiller tabakasında adipositler, kan damarları ve lenfatik kılcal damarlar bulunur. (8) Retiküler tabaka, kollajen liflerinin yüksek içeriği nedeniyle papiller tabakadan çok daha yoğundur ve ona hareket halinde çalışması için esneklik sağlar. Dermal tabaka, fagositler, fibroblastlar, lökositler ve mast hücrelerinin varlığı nedeniyle immün fonksiyonda anahtar rol oynamaktadır. (22) Ayrıca, dermiste bol miktarda kıl folikülleri, yağ ve ter bezleri bulunmaktadır ve bunlar terleme ve sebum salgılama mekanizmalarında önemli bir rol oynamaktadır. (22)

Dermisin altında en derin deri tabakası olan hipodermis bulunur. Subkutan tabaka veya yüzeysel fasya olarak da bilinen hipodermis, deri, kas ve kemikler arasında bir bağlantı dokusu işlevi görür ve sonuç olarak bu tabaka proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardan zengindir. Ayrıca, hipodermisteki bol miktarda yağ dokusu, vücudu sıcak tutmak için ısı yalıtımı da sağlamaktadır. (23)

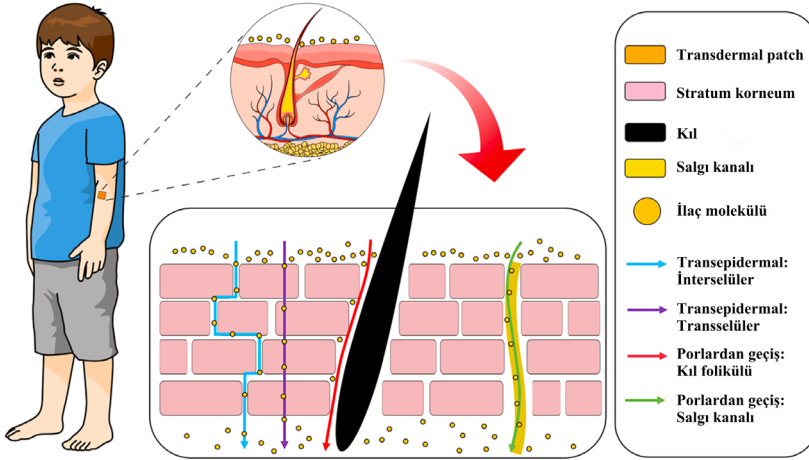


Şekil 2. Epidermis katmanları (14)

3. Deriden İlaç Absorbsiyonu

Deri, geniş yüzey alanı nedeniyle ilaç emilimi için potansiyeli yüksek bir bölgedir. (24,25) Cilt etkili bir bariyerdir ve hayati rolü, içinden bileşiklerin girişini veya çıkışını önlemektir. Bu bariyer işlevi herhangi bir nedenle bozulduğu zaman vücut sıvılarının kaybolmasına neden olur ve ayrıca yanık hastalarında ve çeşitli dermatolojik durumlarda görüldüğü gibi mikroorganizmaların vücuda giriş kapısı haline gelir. Bu nedenle cilt, vücudu hem biyolojik hem de kimyasal çeşitli çevresel saldırılardan korumada kilit bir rol oynar. (26) İlaç içeren dozaj formlarının cilde uygulanmasının ardından etkin madde deriye salınacaktır. Bununla birlikte, ilacın deri yoluyla emilmesi çok zordur, çünkü geçilmesi gereken ilk bariyer epiderminin yüzeysel tabakası SC'dur. (8) Stratum corneum neredeyse geçirimsizdir ve derinin bariyer işlevinden sorumludur. İlaçların emiliminde hayati bir rol oynar. Stratum corneum bu nedenle penetrasyon sürecinde hız sınırlayıcı adımdır. (17) Yapısal olarak SC, seramid lipid içeren bileşeniyle birlikte «tuğla ve harç» düzenlemesi olarak bilinen yoğun bir yapı oluşturan ölü keratinosit tabakasından oluşmaktadır. (27) SC'da bulunan keratinositlerin «tuğla» bileşeni olan asidik ve bazik ile nötr bir protein ürünü olan keratindir, «harç» ise lipitlerden oluşur. Keratinositler, korneodesmozomlar olarak adlandırılan glikoprotein dezmozomları ile birbirine bağlanır. Uygulanan ilaçların dolaşıma emilebilmesi için öncelikle bu moleküler yapı yoluyla deriye nüfuz etmesi gerekmektedir. (18,21)

Genel olarak, SC aracılığıyla deriden ilaç absorpsiyonu, **Şekil 2.**'de gösterildiği gibi, transepidermal ve porlardan geçiş olmak üzere iki yola ayrılabilir. İlk ve ana emilim yolu, transepidermal yol olarak bilinir. SC'un geniş yüzey alanı, transdermal yamadan gelen ilacın deri yüzeyine yayılmasına ve hücelere (interselüler) veya hücreler arasındaki boşluklara (interstisyel) nüfuz etmesine izin verir. (28) Transepidermal yol ayrıca transselüler ve hücreler arası olmak üzere iki alt yola ayrılabilir. Transselüler yolda, ilaçlar absorpsiyon işlemi sırasında SC hücrelerinden yayılır. Bu nedenle ilaçlar, lipid çift katmanlarından oluşan zarları geçmek zorundadır. (12) Bu yol, SC'un hücre zarlarındaki lipid kompleksinin hidrofobik özelliklerinden dolayı çoğunlukla hidrofobik ilaçlar tarafından kullanılmaktadır. (21) İkinci yol, ilaçların SC'de ikamet eden keratinositlerin hücreler arası boşluğunun lipid matrisinden difüze olması gereken hücreler arasıdır. (27) Hidrofilik bileşikler veya küçük moleküller, dermisteki vasküler kılcal damarlara ulaşmak için bu yolla taşınır. Hücreler arası yol, ilaç absorpsiyonu için baskın yoldur ve ilaç molekülünün hem lipid yapıda hem de suda yeterince çözünür olma dengesine bağlıdır. (29)



Şekil 3. Deriden ilaç absorpsiyonu (14)

Deriden ilaç absorpsiyonunun bir diğer yolu, derideki kıl folikülleri veya ter bezleri yoluyla ilaç verilmesi olarak tanımlanan porlardan geçiş (transpendageal)'dur. (23,29) Bu yol, polar veya iyonlaşabilen bileşiklerin taşınması için gereklidir. Moleküler boyutu ve farklı fizikokimyasal özellikleri nedeniyle epidermal hücrelerden geçme sorunları olan büyük makromoleküllerin

absorpsiyonu için kullanışlıdır. (9) Bununla birlikte, bu yolun kullanımı, transepidermal yol için mevcut olana kıyasla daha küçük emilim alanı (toplam cilt alanının ~%0.1'i) nedeniyle biraz sınırlıdır. (7)

İlacın formülasyondan, cilt bariyerini aşarak altta bulunan deri katmanlarına ve sistemik dolaşıma katılması, farmakokinetik kavramı ile tanımlanır. Formülasyonun fizikokimyasal özellikleri, ilacın salımını ve absorpsiyonunu dolayısıyla farmakokinetiğini etkilemektedir. İlaç konsantrasyonundaki zamana bağlı değişiklikler, dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenebilmektedir:

- Topikal formülasyonun kompozisyon ve yapısındaki değişiklikler
- Cilt bariyerinin bütünlüğündeki zamana bağlı değişiklikler
- Hastalığın durumu ve şiddeti
- Cilt bariyerinde bölgesel değişkenlik
- Aktif bileşenin etkisi
- Altta yatan canlı dokuların topikal preparatlara verdiği yanıt, perkütan absorpsiyonun artması veya gecikmesi ile sonuçlanabilir. (30)

Bu nedenle, araştırmacılar, SC'nin yapısını kimyasal, fiziksel olarak değiştirerek veya bu yöntemlerin kombinasyonlarını kullanarak cilt boyunca ilaç emilimini artırmak için yöntemler geliştirmişlerdir. (14) Topikal olarak uygulanan ilaçların perkütan absorpsiyonunu optimize etmek için formülasyonlarda iki strateji kullanılır. İlk strateji, stratum corneum'un fizikokimyasal özelliklerini etkilemeden deriye ilaç dağıtımını en üst düzeye çıkaran bir araç veya cihaz kullanmaktır, ikincisi, penetrasyon artırıcılar kullanmaktır. Bu penetrasyon artırıcılar deriye girer ve ilaç emilimini desteklemek için geri dönüşümlü olarak değiştirir. İdeal bir penetrasyon artırıcı, farmakolojik olarak inert, toksik olmayan, tahriş edici veya alerjik olmayan ve ilaç için uygun bir çözücü olmalıdır. (31)

4. Topikal Olarak Uygulanan İlaç Taşıyıcı Sistemler

Topikal ilaç taşıyıcı sistem, belirli bir ilacı deri ile temas ettiren ve etkin maddenin deriden absorpsiyon yoluyla hedef dokuya taşıyan formülasyon olarak tanımlanır. Formülasyonda kullanılan sıvağın kendisi soğutma veya yumuşatma gibi terapötik özelliklere sahip olabilir. Sıvağ, bir veya daha fazla inert, tıbbi olmayan ekspiyanndan oluşma eğilimindedir. Yardımcı maddelerin kombinasyonu alerjik, tahriş edici ve kozmetik açıdan kabul edilebilir sınırlar içerisinde olmalıdır. Formülasyon içerisine dahil edilen ve etkin madde ile aynı

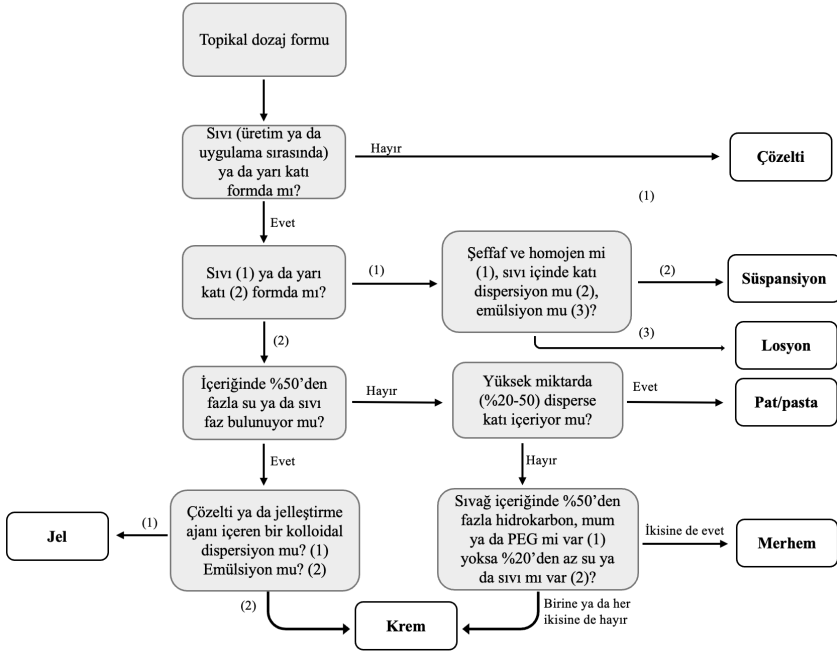
derecede önemli olan bu ekspiyanlar, etkin maddenin etkili dozunun SC'dan geçişinin kolaylaştırılmasını ve içerdiği bir veya daha fazla yardımcı maddesiyle bozulmamasını sağlayarak, ilacın yeterli miktarda salımına izin vermelidir. İlaç uygun olmayan bir dağıtım sistemine yerleştirilirse, müstahzarın etkinliği sınırlanacaktır. Zayıf ilaç-yardımcı madde etkileşimi, bir veya daha fazla yardımcı madde ile uyumsuzluğu veya formülasyondaki stabilite sorunu nedeniyle ilacın etkisini kaybetmesine yol açabilir. Etkin maddenin formülasyondaki bileşenlere geri dönüşsüz şekilde bağlanması, deriden emilimini engelleyebilir. Son olarak kullanılan sıvağ, tedavi edilmekte olan hastalıktaki derinin durumu için uygun olmayabilir. (30)

Yarı katı bir ilacın hasta tarafından topikal uygulanması genellikle çok ince bir tabaka halinde gerçekleştirilmelidir. Bunun nedeni, kalın katmanların hasta tarafından hoş gitmeyen yağlı bir his bırakması ve bunun sonucunda daha geniş bir yüzey üzerinde kontrolsüz bir emilime yol açmasıdır. (9)

Perkütan absorpsiyonun kinetiği ve derecesi formülasyon tarafından belirlenir. Bu da biyolojik tepkinin başlangıcını, süresini ve kapsamını etkilemektedir. Bu nedenle, etkin maddenin termodinamik aktivitesi ve genel formülasyon içinde çözülebilen etkin madde miktarı dahil olmak üzere spesifik parametreleri hesaba katmak için formülasyonun dikkatli bir şekilde oluşturulması gerekir. Ayrıca, formülasyonun cilt yüzeyindeki stabilitesi de değerlendirilmelidir. Formülasyonlar genellikle etkin maddenin deriden emilimini kolaylaştırmak için penetrasyon arttırıcılar içermektedir ve genel formülasyondaki penetrasyon arttırıcı yüzdesi, sıvağ ile stratum corneum arasındaki etkin maddenin partiyon katsayısına bağlı olarak belirlenmektedir. (32)

Klinik uygulamada, bir dermatolojik ajanın içeriği, primer ambalajdan çıkarıldıktan sonra (yapısal ve kimyasal olarak) önemli değişikliklere uğrayabilir. Cilde temas ettikten sonra, formülasyonun ilk yapısal matrisi, özellikle ürünün uygulanması sırasında değişecektir. Bu nedenle ilacın termodinamik aktivitesinin de değişmesi beklenebilir. (30)

Bir yarı katı ilaç taşıyıcı sistemin diğerinden ayırt edilmesi konusunda tanımların doğasında genellikle muazzam bir belirsizlik vardır. Örneğin, geleneksel olarak, su içinde yağ ve yağ içinde su emülsiyonları krem olarak kabul edilir. Ancak lanolin veya kolesterol gibi yağın su içinde veya suyun yağ içinde emülsiyonu olan hidrofilik maddeler merhem olarak kabul edilir. Topikal kullanım için araçlar monofazik, bifazik ve trifazik formlara ayrılabilir veya fiziksel duruma göre sınıflandırılabilir (**Şekil 4.**) (**Tablo 1. ve 2.**) (30).



Şekil 4. Topikal dozaj formlarının belirlenme algoritması (30)

Tablo 1. Fiziksel durumuna göre topikal dozaj formlarının sınıflandırılması (30)

Katı	Sıvı	Yarı katı
Toz	Losyon	Merhem
Aerosol	Liniment	Krem
Flaster	Çözelti	Pat
	Emülsiyon	Jel
	Süspansiyon	Supozituar
	Aerosol/Köpük	

Tablo 2. Faz durumuna göre topikal dozaj formlarının sınıflandırılması (30)

Monofazik	Bifazik	Trifazik
Toz	Krem	Köpük
Tentür	Merhem	
Çözelti	Pat	
Losyon		
Jel		
Yağ		

4.1. Merhemler

Merhem sıvağları, dört genel tipte sınıflandırılır:

- Hidrokarbon bazları (örn., petrol, mikrokristal mum, ceresin);
- Absorpsiyon bazları (ör. Yün yağı, balmumu);
- Emülsiyon/su ile çıkarılabilen bazlar (örn. Emülsifiye edici mum); veya
- Suda çözünür bazlar (örn. makrogoller 200, 300, 400). (33)

Merhemler, opak veya yarı saydam, viskoz ve yağlı bir dokuya sahiptir. Merhemler, okluzif özellikle bifazik ilaç taşıyıcı sistemlerdir, böylece transkutanöz su kaybını önler ve deride bulunan suyun cilt yüzeyinin altında tutulmasını sağlar. Cilde sürüldüğünde buharlaşmaz veya emilmezler. (34) Merhemler cildi yumuşatan, pürüzsüzleştiren ve kayganlaştıran güçlü bir yumuşatıcı etki gösterir, bu da onları kuru cilt koşullarında avantajlıdır. Deri üzerinde okluzif özelliğinden dolayı bir tabaka oluşturarak su ve ısı kaybını önlerler. (33) Bu okluzif etki aynı zamanda aktif ilacın penetrasyonunu artırır ve özellikle kalınlaşmış, likenleşmiş deride etkinliği artırır. (35) Merhemlerin yayılması kremlere, losyonlara ve solüsyonlara kıyasla genellikle daha zordur. (30) Yağlı yapıları bazı hastalar için kozmetik olarak çekici değildir, bu da özellikle kıllı deride uyumu sınırlayabilir. (8) Merhemler en etkili şekilde avuç içi ve ayak tabanı gibi tüysüz bölgelerde veya yıkanması zor olduğu için kısa veya seyrek saçlı deride kullanılır. (36) Yağlı ve yapışkan yapıları ve teri tutma yetenekleri nedeniyle ıslak, ağlayan dermatit, folikülit eğilimli kıllı alanlar veya sıcak havalar için uygun değildirler. Merhemler, çok az su içerdikleri veya hiç su içermedikleri için diğer araçlara göre daha az koruyucu madde gerektirir. (37,38)

4.2. Kremler

Yağ içinde su emülsiyonları (yağlı kremler), dağılan fazda su veya sulu bir çözeltilen ve sürekli fazda yağ veya yağlı malzemeden oluşmaktadır. Bu fazlar, su içinde yağ emülsiyonları (sulu kremler) için tam tersidir. Su ve yağ oranına bağlı olarak, kremler hafif yağlıdan yağsıza doğru değişmektedir. Suda çözünen ilaçlar genellikle suda yağ emülsiyonlarında formüle edilirken, yağda çözünen ilaçlar genellikle yağda su emülsiyonlarında formüle edilir. (8) Kremler opak ve viskozdur ve cilde sürüldüğünde buharlaşma veya emilme eğilimindedir. (34) Kremler yüzey eksüdası ile karışabildikleri için ısı kaybını geciktirmezler.

Merhemlere göre önemli ölçüde daha az yağlı, daha az viskoz ve daha fazla yayılabilir olmaları, bazı hastalar için kremleri daha çekici kılmaktadır. Bununla birlikte, daha az okluzif etkileri nedeniyle kremler, merhemlerden nispeten daha az nemlendiricidir. (39) Bu sebeple genellikle okluzif etkinin gerekli olmadığı durumlarda tercih edilir. Cilt üzerindeki yumuşatıcı, serinletici veya nemlendirici etkileri için yumuşak kremler de uygulanabilir. Kremler bu özellikleri sebebiyle, sıklıkla yağlı ve akıntılı cilt durumları için tercih edilmektedir. İnce bir görünüme sahip oldukları, cilt üzerinde daha kolay dağıldıkları, daha az yağlı oldukları ve cilde uygulama sonrasında çok az veya hiç iz bırakmadan sürülebildikleri için kullanıcı tarafından arzu edilirler. (34,40) Genellikle egzama veya sedef hastalığı bulunanlar gibi enfekte ve eksüdatif plaklar için seçilirler. (37) Kremler genel olarak yüz de dahil olmak üzere vücudun tüm bölgelerinde kullanılabilir ve özellikle fleksural ve genital bölgelerde etkilidir. (37)

4.3. Jeller

Jeller alkol veya su bazlı (hidrojel) olabilir ve karboksimetilselüloz (8) gibi bir jelleştirici madde ile yoğunlaştırılmış organik makromoleküllerin şeffaf preparatlarıdır. Jeller viskoz olma eğilimindedir ve sıcak ciltle temas ettiğinde sıvılaşarak bir soğutma hissi sağlar. (34) Leke bırakmayan veya arkasında yağlı bir doku bırakmayan ince bir film katmanı şeklinde kururlar. (37) Bu özellikler, jelleri kozmetik olarak uygun hale getirir, ancak zayıf okluziftirler ve genellikle hidrasyon sağlamazlar. (39) Jellerin hem uygulanması hem de yıkanması kolaydır. Özellikle yüz gibi yağlı bölgelerde ve ayrıca vücudun kıllı bölgelerinde kullanım için uygundur. (41) Bu nedenle seboreik dermatit ve sedef hastalığı gibi akne ve kafa derisi durumlarının tedavisi için çok uygundur. (37) Jellerin bir dezavantajı, ter yoluyla kolayca uzaklaştırılmalarıdır (8) ve alkol bazlı jeller, iltihaplı veya parçalanmış deriye uygulandığında batmaya ve tahrişe neden olabilir. (30,33)

4.4. Çözeltiler

Çözeltiler sulu, susuz veya hidroalkolik bir solvent içinde çözünen bir veya daha fazla çözünen maddeden oluşur. (39) Tamamen berrak, birbiri içinde çözünmüş iki veya daha fazla maddeden oluşur. Ayrıca solüsyonu viskozlaştırmak için bir jelleştirici madde içerebilirler. (34) Üretimi çok basittir ve kafa derisi gibi saçlı bölgeler de dahil olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerine kolayca uygulanabilir. (30) Sıvı olmaları, merhem ve kremlere kıyasla en

sürülebilir dozaj şekli olmasını sağlar. Bununla birlikte, çözeltiler dağınık olma eğilimindedir ve yumuşatıcı veya cildi koruyucu özellikler sağlamaz, sonuç olarak yalnızca marjinal cilt hidrasyonu sağlar. (39) Ayrıca, alkollerin varlığı nedeniyle, çözeltiler iltihaplı veya tahriş olmuş cilde uygulandığında batma hissi oluşturmaya yatkındır. (30,42)

4.5. Losyonlar

Losyonlar, ince partiküller halinde bulunan ve sıvı içerisinde çözünmez bir ilacın süspanse edildiği veya dağıtıldığı sıvı preparatlarıdır. Opak, ince ve yağlı olmayan bir dokuya sahiptirler. Losyonlar kolayca yayılır, ancak hafifçe kapatıcıdır, bu da onları en az güçlü topikal araç yapar. (8) Genellikle kremlerden daha az nemlendiricidirler. İçerisinde bulunan sulu faz buharlaşarak cilde serinletici etki sağladığı için eksüdatif dermatozların tedavisinde özellikle yararlı olabilir. (30,34) Losyonlar kıllı alanlara kolaylıkla uygulanabilir ve sıklıkla seboreik dermatit ve sedef hastalığı gibi kafa derisi durumlarının tedavisinde kullanılır. (37) Ayrıca uygulama kolaylığı nedeniyle geniş alanlarda da kullanılmaktadır. (8,30)

4.6. Köpükler

Köpükler, yağ, su ve organik çözücülerden oluşan trifazik preparatlarıdır. Matriks oda sıcaklığında stabil olmasına rağmen, ısıya dayanıklıdır ve vücut sıcaklığına yakın olan yaklaşık 32°C'de eriyerek hızla parçalanır. Formülasyonda bulunan uçucu bileşenler buharlaşarak ciltte minimum kalıntı kalmasını sağlar. (43) Kozmetik olarak zariftirler ve saç derisi gibi kıllı bölgelerde ve ayrıca yüz gibi yağlı bölgelerde kullanımlarını kolaylaştırırlar. (41) Ayrıca kıllı olmayan bölgelerde de etkilidir. (30) Köpükler kıl shaftından SC'ya nüfuz etme özelliğine sahiptir. Genellikle daha az yoğun olduklarından ve cilt yüzeyine uygulanmaları ve yayılmaları daha kolay olduğundan hastalıklı durumlarda önemli klinik etkileri vardır. Spesifik olarak, derinin aşırı derecede iltihaplı veya hassas olduğu bölgelerde köpük uygulaması birçok avantaj sağlar. (39) Bununla birlikte, köpük bazına bağlı olarak, uygulama, soyulmuş deride batma veya yanma ile sonuçlanabilir. (30,43)

4.7. Şampuanlar

Şampuan, yüzey aktif maddeler, temizleme maddeleri ve diğer çeşitli terapötik ve/veya kozmetik maddeler eklenmiş sulu bir çözeltilerdir. Temizlik

maddeleri cilt yüzeyini kir kalıntılarından arındırır ve kıl köklerinin temizlenmesine yardımcı olur.

Şampuanlar, tedavi amacıyla kafa derisi gibi sınırlı bir alanda veya tüm vücut yüzeyinde kullanılabilir. Şampuanların dezavantajı, topikal tedavi uygulanmadan önce kafa derisinin topikal bir temizleyici ile yıkanmasını gerektirmesidir. Uygulamada, aktif bileşenlerin uygun şekilde emilmesi ve derin hücre katmanlarında yeterli seviyelere ulaşması için şampuan birkaç dakika bekletilmelidir. Bu süre ürün seçimine, konsantrasyona, baz tipine ve cilt durumuna göre 5 ile 15 dakika arasında değişmektedir. (30)

4.8. Tırnak Cilaları

Tırnak cilaları, solventin buharlaşmasıyla kuruyan ve genellikle sert, dayanıklı bir yüzey oluşturarak kuruyan berrak veya renkli olabilen preparatlardır. Cilalar, özellikle tırnağa topikal terapötiklerin uygulanmasında kullanılır. (30)

5. Topikal Formülasyonlara Eklenen Eksipiyanlar

Topikal preparatların formülasyonu büyük bir beceri gerektirir. Tüm etkin maddelere ve kullanımlara uygun tek bir yaklaşım yoktur ve bu nedenle etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerine ve tedavi edilecek cilt bölgesine göre farklı yaklaşımlar gereklidir. (9,44,45) Topikal preparatların formülasyonuna dahil edilen, ‘eksipiyanlar’ olarak adlandırılan, bazı yaygın olarak kullanılan bazı bileşenler **Tablo 3.**’te gösterilmektedir. (46) Yardımcı maddeler tipik olarak bir topikal ürünün %90’ından fazlasını oluşturur. (9) Fizikokimyasal yapıları gereği, farklı topikal eksipiyan sınıfları, her bir formülasyonun işlevselliğini artırmak ve bazı zorlukların üstesinden gelmek için belirlenmiş amaçlar için özel olarak kullanılır. Formülasyon geliştiriciler, ilacın hedef konsantrasyona ulaşmasına izin vermek için çözünürlüğün iyileştirilmesi dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, belirli performans özelliklerine sahip ürünler geliştirmek için eksipiyan işlevlerinden yararlanmaya çalışır; ilaç salımının ve absorpsiyonunun kontrol edilmesi; hasta uyuncunu artırmak için ürünün genel estetiğini geliştirmek; cilt geçirgenliğinin ve/veya ilaç geçişinin iyileştirilmesi; ilaç ve formülasyon stabilitesinin iyileştirilmesi; mikrobiyal büyüme ve kontaminasyonun önlenmesi gibi amaçlarla eksipiyanları seçmekte ve formülasyona dail etmektedirler. (9,46)

Tablo 3. Topikal formülasyonlara eklenen ekspiyanlar (33,35,46-48)

Eksipyan	
Yağlı sıvağlar (Lipidler ve hidrokarbonlar)	Beyaz yumuşak parafin/petrolatum, Sıvı parafin, Lanolin, Balmumu, Karnauba mumu, Setil alkol, Izoheksadekan,
Kıvam arttırıcı/jelleştirici maddeler	Karbomer, Setil alkol, Stearik asit, Karnauba mumu, Hidroksietil selüloz, Guar zımkı, Ksantan zımkı, Jelatin, Magnezyum alüminyum silikat, Silika, Bentonit, Setil palmitat, Amonyum akriloildimetiltaurat
Silikonlar	Dimetikon Siklometikon
Hümektanlar (Polioller)	Gliserol, Sorbitol, Propilen glikol, Polietilen glikol, 1,2,6-hekzantriol, Triasetin
Çözücüler	Aritılmış su, Propilen glikol, Heksilen glikol, Oleil alkol, Madeni yağ/sıvı parafin, Propilen karbonat
Şelasyon ajanı	Etilen diamin tetraasetat

Emülgatörler	Gliserol monostearat, Setostearil alkol, Setil palmitat, Sorbitan monostearat, Polisorbat 20, Polisorbat 80, Polisorbat 60, Poloksamer, Emülsifiye edici balmumu, Sorbitan monooleat, Sodyum lauril sülfat, Propilen glikol monostearat, Dietilen glikol monoetil eter
Penetrasyon artırıcılar	Propilen glikol, Oleik asit, Izopropil miristat, Etanol, Polietilen glikol
Asitleştirici/alkalileştirici/tamponlayıcı maddeler	Sitrik asit, Laktik asit, Fosforik asit, Sodyum hidroksit
Antioksidanlar	Bütillenmiş hidroksianisol, Bütillenmiş hidroksitoluen, Tokoferol, Askorbil palmitat, Sodyum askorbil fosfat
Koruyucular	Benzoik asit, Propil paraben, Metil paraben, Üre, Sorbik asit, Potasyum sorbat, Benzalkonyum klorit, Fenil cıva asetat, Klorobutanol, Fenoksietanol

5.1. Yağlı Sıvağlar

Sertleştirici ajanlar (**Tablo 3.**), merhemler ve kremler gibi topikal yarı katı formülasyonlardaki ana yapıyı oluşturan yardımcı maddelerdir. Beyaz yumuşak parafin/petrolatum, sıvı parafin, lanolin, balmumu, karnauba mumu, setil alkol ve izoheksadekan dahil olmak üzere bir dizi doğal ve sentetik lipid ve hidrokarbon sertleştirici maddeler olarak formülasyonlara dahil edilir. Merhem ve kremlerde bulunan yüksek lipid içeriğine sahip topikal formülasyonlar, cilt üzerinde koruyucu okluzif bir bariyer oluşturur, zararlı maddelerden korur ve cildin nemli kalmasına yardımcı olur. (35) Sertleştirici maddeler aynı zamanda cildi yumuşatmak ve kayganlaştırmak için yumuşatıcı görevi görür. Sertleştirici ajanlar içeren topikal araçlar genellikle egzama ve sedef hastalığı gibi kuru ve iltihaplı cilt durumları için kullanılır. (9,35)

5.2. Kıvam Arttırıcılar/Jelleştirici Maddeler

Kıvam arttırıcılar (**Tablo 3.**), topikal araç viskozitesini, cilt retansiyonunu ve ilaç penetrasyonunu etkileyen önemli yardımcı maddelerdir. (33,35,48) Dört kıvam arttırıcı grup vardır: lipid kıvam arttırıcılar; doğal kıvam arttırıcılar; mineral kıvam arttırıcılar; ve sentetik kıvam arttırıcılar. Lipid kıvam arttırıcılar (örneğin, setil alkol, stearik asit, karnauba mumu) genellikle oda sıcaklığında katıdır, ancak sıvılaştırılabilir ve emülsiyonlara eklenebilir. Kendi viskozitelerini preparata kazandırarak etki gösterirler. Doğal kıvam arttırıcılar (örneğin, hidroksietil selüloz, guar sakızı, ksantan sakızı, jelatin), suyu emerek bunların şişmesine ve aracın viskozitesini artırmasına neden olan polimerlerdir. Mineral kıvam arttırıcılar (örneğin magnezyum alüminyum silikat, silika, bentonit) de doğaldır ve doğal kıvam arttırıcılar gibi viskoziteyi artırmak için suyu ve yağları emerler, ancak nihai emülsiyondan farklı bir sonuç üretirler. Son grup, sentetik kıvam arttırıcılar (örneğin, setil palmitat, amonyum akriloidimetiltaurat). Genellikle losyon ve kremlerde kullanılırlar. En yaygın sentetik kıvam arttırıcılar, suda şişen ve berrak jeller oluşturmak için kullanılabilen bir akrilik asit polimeri olan karbomerdir. (48)

5.3. Silikonlar

Silikonlar (**Tablo 3.**), nemin tutulmasına yardımcı olmak için yağsız okluzif görevi görür. (35,49) Ayrıca hastaların arzu ettiği pürüzsüz cilt yüzeyini oluşturmak için, pul pul dökülen korneositler arasındaki boşlukları dolduran yumuşatıcılar olarak da işlev görebilirler. Dimetikon ve siklometikon, topikal araç formülasyonlarında kullanılan en yaygın iki silikondur. (49)

5.4. Hümektanlar

Hümektanlar, ciltteki doğal nemlendirici faktöre (NMF) benzer şekilde davranan higroskopik maddelerdir. (50) Hümektanlar SC'a kolayca nüfuz eder ve dermiste bulunan nemi epidermise çekerek ya da atmosferik nem $>80\%$ olduğunda ortamdan suyu çekerek ve deride tutarak biyolojik süngerler gibi hareket eder. (48,51) Bazı hümektanlar ayrıca yumuşatıcı özelliklere sahiptir. (52) Pek çok hümektan, laktik asit, pirolidon karboksilik asit (PCA) ve amino asitler gibi NMF'yi oluşturan moleküllerle aynıdır (50). Gliserol, triasetin ve polioller gibi hümektanlar geleneksel olarak jeller gibi sulu bazlı formülasyonlara, kremler ve merhemlerle karşılaştırıldığında jellerin sahip olmadığı nemlendirici ve tıkayıcı etkiyi geliştirmek için dahil edilmiştir. (9)

5.5. Emülgatörler/Çözündürücüler

Emülgatörler (**Tablo 3.**), benzer olmayan maddelerin (yağ ve su gibi) ayrılmasını engelleyerek topikal araçların stabilitesinde önemli bir rol oynar ve böylece düzgün bir dokuya sahip homojen bir karışım üretir. (9,35,48) Emülgatörler tipik olarak suda veya yağda az/çok çözünürlük sağlayan polar (hidrofilik) ve polar olmayan (lipofilik) kısımlara sahiptir. Suda daha fazla çözünür olan emülgatörler genellikle suda yağ emülsiyonları oluştururlar, yağda daha fazla çözünür olan emülgatörler ise yağda su emülsiyonları oluşturur. (53) Emülgatör örnekleri arasında anyonik ve iyonik olmayan yüzey aktif maddeler, polisakkaritler ve gliseritler bulunur. (9)

Emülsifikasyonda, yüzey gerilimi teorisi olarak bilinen iki faz arasındaki arayüz geriliminin azaltılması da dahil olmak üzere bir dizi farklı kimyasal ve fiziksel işlem yer alır. Emülgatör, aynı zamanda, birbirini iten globüller oluşturan bir faz üzerinde bir film oluşturabilir. Bu itici kuvvet, onların dağılım ortamında asılı kalmasına neden olur ve itme teorisi olarak bilinir. Ek olarak, hidrokolloidler (örn. akasya, tragakanth) gibi emülgatörlerin yanı sıra polietilen glikol, gliserin ve diğer polimerler en sık kullanılan örneklerdendir. (53)

5.6. Çözücüler

Çözücüler (**Tablo 3.**), etkin maddenin çözünürlüğünü artırmak ve ilacın deriden emilimini kolaylaştırmak dahil olmak üzere birçok rol oynar. (35,48) Sulu jeller ve su içinde yağ emülsiyonları gibi sulu bazlı topikal formülasyonlar için, polioller (örn. polietilen glikol ve propilen glikol) ve alkoller (örn. etanol, izopropil alkol, benzil alkol), ilaç çözünürlüğünü iyileştirmek için dahil edilebilir. Çözücüler, çeşitli mekanizmalar yoluyla ilaç emilimini artırır. Topikal

uygulama yerinde, su, alkol ve itici gazlar (köpükler ve spreylerde kullanılır) gibi uçucu çözücüler buharlaşarak artan konsantrasyon nedeniyle artan ilaç emilimine yol açar. (35) Topikal araçlar söz konusu olduğunda, nispeten yüksek kaynama noktalarına sahip solventlerin dahil edilmesi, ilacın uygulama yerinde uzun bir süre boyunca çökmesini önlemeye yardımcı olabilir ve absorpsiyon sürecini kolaylaştırır. (54) Renklendirici ajanlar, koruyucular gibi ekspiyanları çözmek için preparatlara solventler de dahil edilir. (35)

5.7. Penetrasyon Arttırıcılar

Ciltte ilaç geçişini kolaylaştırmak için, penetrasyon arttırıcılar (**Tablo 3.**) olarak anılan, SC'un yapısını bozan yardımcı maddeler kullanılır. Penetrasyon arttırıcılar, üç ana mekanizmadan biriyle hareket edebilir: SC lipidinin yüksek düzeyde düzenli yapısını bozar; SC lipidi ile etkileşime girer; veya ilacın SC içerisine geçişini iyileştirmek. (54) Penetrasyon arttırıcılar doğası gereği SC bariyerine zarar verir. Sonuç olarak, ilacın istenmeyen sistemik absorpsiyonunu ve cilt tahrişini önlemek için penetrasyon arttırıcılar optimum konsantrasyonda seçilmeli ve kullanırken dikkatli olunmalıdır. (55)

Pek çok penetrasyon arttırıcı aynı zamanda çözücüdür (örn. propilen glikol, transkutol) ve ilacın SC'a ayrılmasını ve buradan geçişini kolaylaştırmaya yardımcı olmak için tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir. Propilen glikolün ayrıca paketlenmiş SC lipitlerinin hidrofilik bölgelerine entegre olduğu ve bu alanın ilaç için çözünürlüğünü arttırdığı düşünülmektedir. (56) Bununla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda (%10'un üzerinde) propilen glikol cildi tahriş edebilir. (44,57) Azonların ve dimetil sülfoksidin (DMSO) da lipit alanlarını bozduğu ve ilaçların SC'a geçişini iyileştirdiği bilinmektedir. Buna karşılık, uzun zincirli yağ asitleri (örn. oleik asit, linoleik asit), katmanlı çift tabakaların akışkanlığını artırmak için hidrofobik lipid kuyrukları arasına girer. (58) Sürfaktanlar ve deterjanlar ayrıca SC lipitlerini çözerek penetrasyon arttırıcılar olarak işlev görürler. (59)

5.8. Şelasyon Ajanları

Etilen diammin tetraasetat gibi şelasyon ajanları (**Tablo 3.**), bozulmayı en aza indirmek için metal iyonlarını bağlayarak topikal bir preparatın stabilitesini arttırmak için kullanılır. (33,56) Ayrıca raf ömrünü uzatan koruyucuların etkisini arttırabilirler. (48)

5.9. Asitleştirici/Alkalileştirici/Tamponlayıcı Ajan

Oksidasyon dışında, ilaçların stabilitesi pH'tan etkilenebilir. Bu nedenle tamponlayıcı maddeler (**Tablo 3.**), topikal preparatların pH'ını raf ömürleri boyunca korumak için kullanılır. (35,48,60) İlaçların yanı sıra bazı yardımcı maddelerin davranışı da pH'tan etkilenebilir. Örneğin, çoğu karbomer yaklaşık 6 pKa'ya sahiptir ve bu nedenle hidratlanmak ve bir jel oluşturmak için belirli bir pH değeri gerektirir. (60) Bu nedenle, bir karbomer içeren bir jel formülasyonunun viskozitesi, depolama sırasında pH'ta önemli değişiklikler meydana gelirse değişebilir. (9)

5.10. Antioksidanlar

Sulu çözelti halindeki birçok ilaç, bir antioksidan ilavesiyle önlenebilen oksidatif bozunmaya karşı hassastır. (9,35) Antioksidanların (**Tablo 3.**) kullanımı, özellikle tek kullanımlık veya steril ürünler için, bir çözeltide çözünmüş veya kapta bulunan oksijen miktarını azaltarak önlenebilir. Düşük seviyede peroksitler içeren Transcutol P gibi sabit yağlar, katı yağlar ve dietil eter bazlı bileşikler gibi topikal preparatlara belirli ekspanyanların dahil edilmesi de ilaç oksidasyonunu hızlandırabilir ve oksidasyona eğilimli ilaçlar için bundan kaçınılmalıdır. Antioksidanlar ayrıca, emülsiyon bazlı formülasyonlarda yaygın olan, doymamış sıvı ve katı yağları içeren topikal preparatlarda bozulmayı önlemek için sıklıkla dahil edilir. (60) Topikal formülasyonlarda yaygın olarak kullanılan antioksidan örnekleri arasında alkil galatlar, bütillenmiş hidroksianisol, bütillenmiş hidroksitoluen, askorbil palmitat, sodyum askorbil fosfat ve tokoferoller, kombinasyon halinde kullanıldıklarında veya edetik asit gibi metal şelatörlerin varlığında kullanıldıklarında çoğu sinerjistik etki gösterir. (9,47)

5.11. Koruyucular

Koruyucular (**Tablo 3.**), mikroorganizmaların kontaminasyonunu ve büyümesini önlemek için genellikle sulu jeller ve kremler gibi su içeren topikal araçlara dahil edilir. (9,33,48) Merhemler gibi sulu olmayan sistemlerde, mikroorganizmalar hayatta kalabilseler de bu tür koşullar altında nadiren çoğaldıklarından, antimikrobiyal koruyucuların dahil edilmesi yaygın değildir. Bir koruyucu, geniş mikroorganizma yelpazesine karşı etkili olmalıdır ve seçimi, formülasyonla uyumluluk, toksisite, tahriş potansiyeli ve aracın uygulanacağı bölge gibi birkaç faktöre göre seçilmelidir. (9,33) Preparat içindeki

diğer ekspiyanlar bir miktar antimikrobiyal aktiviteye sahip olabileceğinden, koruyucu konsantrasyonu da dikkate alınmalıdır. Yaygın olarak kullanılan bazı koruyuculara örnek olarak alkoller (ör. benzil alkol, etanol, fenoksietanol), hidrosibenzoatlar (tüm tuzları), fenoller (ör. klorkresol) ve kuaterner amonyum bileşikleri verilebilir. (33)

6. Deriden İlaç Geçişini Artıran Aktif Yöntemler

Bu aktif yöntemler, ilaç moleküllerinin deriye nüfuz etmesini arttırmak için derinin bariyer yapısını azaltacak ve/veya itici bir güç olarak hareket edecek ve/veya hareket edecek harici enerji üretilerek uygulanır. Bu teknolojilerdeki son gelişmeler, hassas mühendislik (biyomühendislik), bilgi işleme, kimya mühendisliği ve malzeme bilimlerindeki ilerlemelerin bir sonucu olarak meydana gelmiştir ve tüm bunlar istenen topikal terapötik etkiyi elde etmek için ilacın deriden geçişini sağlayan/arttıran aktif yöntemler veya cihazların üretilmesini sağladı. (36)

6.1. Ultrason (Sonoforez veya Fonoforez)

Ultrason, çözünen maddelerin transdermal iletimini arttırmak için ultrasonik enerjinin kullanılmasını içerir ve sıklıkla sonoforez veya fonoforez olarak da adlandırılır. Cilt geçirgenliğindeki artışın arkasındaki mekanizmanın, ultrasona maruz kaldığında hücreler arası lipidlerin içinde gaz boşluklarının oluşmasına ve bunun sonucunda derinin deri altı tabakasının bozulması ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu, SC'un lipid yapısını bozar ve böylece daha derin dokulara zarar vermeden cilt geçirgenliğini saatlerce artırır. Sonoforez, ultrason dalgalarının cilt epidermisindeki mikro titreşimleri uyarması ve topikal ajanları oluşturan moleküllerin genel kinetik enerjisini artırması ile oluşur. Hastanelerde deri yoluyla ilaç vermek için yaygın olarak kullanılır. (9)

6.2. Lazer Uygulaması ve Fotomekanik Dalgalar

Lazerler klinik terapilerde onlarca yıldır kullanılmaktadır; bu nedenle biyolojik zarlar üzerindeki etkileri iyi belgelenmiştir. Lazerler sıklıkla akne gibi dermatolojik durumların tedavisinde ve lazer ışınının hedef hücreleri kısa bir süre içinde (~300 ns) yok ettiği için 'cilt gençleştirme' amacıyla da kullanılır. Derinin lazer ışınına bu şekilde doğrudan ve kontrollü şekilde maruz kalması, altta bulunan epidermise önemli bir zarar vermeden SC'un ablasyonu ile sonuçlanır.

Derinin subkütan tabakasının bu yöntemle uzaklaştırılmasının ardından uygulanan lipofilik ve hidrofilik ilaçların emilimini arttığı gösterilmiştir. (9,61)

6.3. Elektroporasyon

Elektroporasyon, hücre zarının geçici olarak geçirgenliğini artıran kısa ve yoğun elektrik darbeleri uygulayarak hücreye ilaçların veya genlerin verilmesine yardımcı olmak için kullanılır, böylece başka şekilde hücre membranından geçemeyen moleküllerin geçişine izin verir. (36) SC'un elektrik direnci daha derin dokularinkinden çok daha büyük olduğu için, elektroporasyon sırasında uygulanan elektrik alanı başlangıçta SC'da yoğunlaşır. Bununla birlikte, SC lipit çift tabakalarının elektroporasyonu üzerine, stratum corneum direnci hızla ve dramatik bir şekilde düşer ve buna karşılık gelen elektrik alanı, duyuşal ve motor nöronları içeren daha derin dokulara daha büyük ölçüde dağılır. (14) Bu prosedür, taşınacak moleküller kemoterapötik bir ajan olduğunda 'elektrokemoterapi' veya taşınacak molekül DNA olduğunda 'gen elektrotransferi' olarak adlandırılır. (62)

6.4. İyontoforez

İyontoforez işlemi, elektrik akımı uygulanarak ilaçların deriye penetrasyonunu artırır. İlaç, ilaçla aynı yüke sahip bir elektrot altına uygulanır ve ilaca zıt yüklü bir dönüş elektrotu, vücut yüzeyindeki nötr bir bölgeye yerleştirilir (**Şekil 8**). Elektrik enerjisi, "benzer yükler birbirini iter ve zıt yükler çeker" ilkesini kullanarak iyonların cilt boyunca hareketine yardımcı olur (36,63-65) .

6.5. Radyo Frekansı

Cildin 100 kHz'e eşdeğer yüksek frekanslı alternatif akıma maruz kalmasını içerir, bu da lazer ışını kullanıldığında olduğu gibi deri üzerinde ısı kaynaklı mikro kanalların oluşumunu sağlar. İlaç verme hızı, cihazda kullanılan mikroelektrotların özelliklerine bağlı olarak, cihaz tarafından oluşturulan mikro kanalların sayısı ve derinliği ile kontrol edilir. (9)

6.6. Manyetoforez

Manyetoforez, manyetik alanın uygulanmasıyla biyolojik bariyerler boyunca ilaç geçirgenliğini artırır. Manyetoforezin, yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda gelişmiş transdermal ilaç emilimini sağladığı gösterilmiştir. (66,67)

6.7. Termal Ablasyon

Termal ablasyon, SC'da mikron boyutlu delikler oluşturmak için cilt yüzeyini seçici olarak ısıtır. Cilt yüzeyini mikrosaniyeler ile milisaniyeler arasında geçici olarak yüzlerce dereceye kadar ısıtmak, ısının aşağıdaki canlı dokulara yayılmasına izin vermeden cilt yüzeyine ısı transferini lokalize eder. (68) Bu sayede, dokuları hasar veya ağrıdan korur. Mekanik olarak termal ablasyon, SC'da suyun hızla buharlaşmasına sebep olabilir, böylece ortaya çıkan hacimsel genişleme cilt yüzeyindeki mikron ölçekli kraterleri yok eder. (69)

6.8. Mikrodermabrazyon

SC bariyerini uzaklaştırmanın son bir yolu, mikrodermabrazyon olarak adlandırılan zımpara kağıdı kullanarak aşındırmadır. Mikrodermabrazyon, kozmetik amaçlarla cilt dokusunu değiştirmek ve çıkarmak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Zımpara kağıdı kullanılarak cilt aşındırılarak etkin maddenin cilde uygulanması da kolaylaştırılmıştır. (14)

6.9. Bantla Sıyırma

Bantla sıyırma, cilt yüzeyine birkaç kez yapışkan bant uygulayarak yüzeysel SC katmanlarını çıkarmak için kullanılan bir tekniktir. SC'nin art arda gelen katmanlarının çıkarılmasıyla, ilacın deriye nüfuz etmesi iyileştirilebilir. Kullanılan basit ve ucuz yöntemle rağmen, böyle bir sistemin tekrarlanabilirliği düşüktür ve düzenli uygulamalar için elverişsizdir. (70)

6.10. Cilt Delme (Perforation) Cihazları

Bu cihazlar, mikroïğnelere benzeyen mikrofiber teknolojisinden faydalanılarak yapılmıştır. Bu, deliklerin oluşmasına yol açan cilt bariyerini kesen bıçak veya iğne benzeri yapıya sahiptir. Cildin bozulmasından sonra solüsyon, yama, jel, merhem vb. veya iyontofrez, elektroporasyon vb. dağıtım yöntemleri kullanılabilir. (36)

6.11. İğnesiz Enjeksiyonlar

Bu ilaç verme yöntemi ağrısızdır, sıvı veya katı ilaç partiküllerinin uygun ve kontrollü şekilde verilmesini sağlar. (36)

6.12. Cilt Germe Cihazları:

Bu topikal uygulamada, cihaz tarafından deriye çeşitli yönlerde gerginlik uygulanır, sonuç olarak deriden nüfuz etme artar ve uygulanan formülasyon veya cihazlar, ilacı cilde vermenin en kolay yolunu bulur. (36)

7. SONUÇ

Topikal ilaç uygulaması, dermatolojik tedavinin temel direğidir ve bir ilacı herhangi bir “eski krem” ile karıştırıp en iyisini ummaktan çok daha karmaşıktır. Topikal bir preparatın etkin maddeyi taşıma yeteneği, ilacın preparattan cilde ne kadar iyi penetre olduğuna bağlıdır. Ancak derinin fiziksel bir bariyer oluşturarak cildin yabancı maddelerin dış ortamdan girişini engellemeye yönelik işlevi, ilaç absorpsiyonunu da son derece zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, preparatların formülasyon tasarımı, etkin maddenin biyoyararlanımı ve sonuç olarak klinik etkinliği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Ek olarak, topikal preparatın seçimi, etkinliği, tedavinin sonuçlarını ve hasta uyuncunu önemli ölçüde değiştirebilen önemli bir karardır. Bu nedenle klinisyenler, egzama ve sedef hastalığı gibi dermatolojik durumların tedavisi için etkili tedaviler reçete ederken, mevcut topikal araçların bileşimi, amaçlanan kullanımları, cilt üzerindeki etkileri, avantajları ve dezavantajları hakkında temel bilgilere sahip olmalıdır.

Topikal ilaç uygulamasını ve etkinliğini iyileştirmek için kullanılan formülasyon teknolojisi, çevresel faktörlerden kaynaklanan cilt sorunları, sert kimyasallara sık sık maruz kalma, belirli ilaçların kullanımı ve yaşlanma nedeniyle kuru cildi iyileştirmek için kozmetik nemlendiricilerin etkinliğini artırmak için de kullanılmaktadır. Ek olarak, hümektanlar, egzama ve sedef hastalığı gibi çeşitli dermatolojik durumlar için birinci basamak tedavi stratejisi açısından çok önemlidir. Kaliteli bir nemlendirici, cildi pürüzsüz ve yumuşak yapmak, cildin nemini artırmak ve cildin estetik özelliklerini iyileştirmek gibi işlevsel cilt faydaları sağlayan hümektanlar, emoliyanlar ve okluzifler dahil olmak üzere bu bileşenlerin uygun bir karışımını içermelidir. Nemlendirici preparatın tipi genellikle uygulama yapılacak vücut bölgesi, cilt durumu ve hasta tercihi ile ilişkilidir. Nemlendiriciler aldatıcı bir şekilde basit görünebilir; bununla birlikte, klinisyenler ve hastalar tarafından yapılan seçimlerin cilt sağlığı ve iyileşmesi üzerinde önemli bir etkisi olabilir.

REFERANSLAR

1. Walters KA, Brain KR. Dermatological formulation and transdermal systems. *Dermatological and transdermal formulations*. CRC Press; 2002:337-418.
2. Marschütz MK, Bernkop-Schnürch A. Oral peptide drug delivery: polymer–inhibitor conjugates protecting insulin from enzymatic degradation in vitro. *Biomaterials*. 2000;21(14):1499-1507.
3. Dahan A, Miller JM, Amidon GL. Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs. *The AAPS journal*. 2009;11(4):740-746.
4. Patel A, Cholkar K, Mitra AK. Recent developments in protein and peptide parenteral delivery approaches. *Therapeutic delivery*. 2014;5(3):337-365.
5. Raj GM, Raveendran R. *Introduction to basics of pharmacology and toxicology: Volume 1: General and molecular pharmacology: Principles of drug action*. Springer; 2019.
6. McDonald TA, Zepeda ML, Tomlinson MJ, Bee WH, Ivens IA. Subcutaneous administration of biotherapeutics: current experience in animal models. *Curr Opin Mol Ther*. 2010;12(4):461-70.
7. Zaid Alkilani A, McCrudden MT, Donnelly RF. Transdermal drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*. 2015;7(4):438-470.
8. Ho CS, Lam C, Chan M, et al. Electrospray ionisation mass spectrometry: principles and clinical applications. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2003;24(1):3.
9. Brown MB, Martin GP, Jones SA, Akomeah FK. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug delivery*. 2006;13(3):175-187.
10. Kolarsick PA, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and physiology of the skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*. 2011;3(4):203-213.
11. Vestita M, Tedeschi P, Bonamonte D. Anatomy and Physiology of the Skin. *Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery*. Springer; 2022:3-13.
12. Dehdashtian A, Stringer TP, Warren AJ, Mu EW, Amirlak B, Shahabi L. Anatomy and Physiology of the Skin. *Melanoma*. Springer; 2018:15-26.
13. Nicol NH. Anatomy and physiology of the skin. *Dermatology nursing*. 2005;17(1):62-63.
14. Ramadon D, McCrudden MT, Courtenay AJ, Donnelly RF. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: Current trends and applications. *Drug Delivery and Translational Research*. 2022;12(4):758-791.

15. Karadzovska D, Brooks JD, Monteiro-Riviere NA, Riviere JE. Predicting skin permeability from complex vehicles. *Advanced drug delivery reviews*. 2013;65(2):265-277.
16. Böhling A, Bielfeldt S, Himmelmann A, Keskin M, Wilhelm KP. Comparison of the stratum corneum thickness measured in vivo with confocal Raman spectroscopy and confocal reflectance microscopy. *Skin Research and Technology*. 2014;20(1):50-57.
17. Goldstein AM, Abramovits W. Ceramides and the stratum corneum: structure, function, and new methods to promote repair. *International journal of dermatology*. 2003;42(4):256-259.
18. Hamanaka S, Suzuki A, Hara M, Nishio H, Otsuka F, Uchida Y. Human epidermal glucosylceramides are major precursors of stratum corneum ceramides. *Journal of Investigative Dermatology*. 2002;119(2):416-423.
19. Wickett RR, Visscher MO. Structure and function of the epidermal barrier. *American journal of infection control*. 2006;34(10):S98-S110.
20. Venus M, Waterman J, McNab I. Basic physiology of the skin. *Surgery (Oxford)*. 2010;28(10):469-472.
21. Matsui T, Amagai M. Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum. *International immunology*. 2015;27(6):269-280.
22. Nguyen AV, Soulika AM. The dynamics of the skin's immune system. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(8):1811.
23. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Experimental dermatology*. 2016;25(2):92-98.
24. Wening K, Breitkreutz J. Oral drug delivery in personalized medicine: unmet needs and novel approaches. *International journal of pharmaceutics*. 2011;404(1-2):1-9.
25. Groeber F, Holeiter M, Hampel M, Hinderer S, Schenke-Layland K. Skin tissue engineering—in vivo and in vitro applications. *Advanced drug delivery reviews*. 2011;63(4-5):352-366.
26. Godin B, Touitou E. Transdermal skin delivery: predictions for humans from in vivo, ex vivo and animal models. *Advanced drug delivery reviews*. 2007;59(11):1152-1161.
27. Michaels A, Chandrasekaran S, Shaw J. Drug permeation through human skin: theory and in vitro experimental measurement. *AIChE journal*. 1975;21(5):985-996.

28. Barbero AM, Frasch HF. Transcellular route of diffusion through stratum corneum: results from finite element models. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2006;95(10):2186-2194.

29. N'Da DD. Prodrug strategies for enhancing the percutaneous absorption of drugs. *Molecules*. 2014;19(12):20780-20807.

30. Weiss SC. Conventional topical delivery systems. *Dermatologic therapy*. 2011;24(5):471-476.

31. Tadicherla S, Berman B. Percutaneous dermal drug delivery for local pain control. *Therapeutics and clinical risk management*. 2006;2(1):99.

32. Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nature reviews Drug discovery*. 2004;3(2):115-124.

33. De Souza A, Strober B. Principles of Topical Therapy. Chapter 214. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed; Goldsmith, LA, Katz, SI, Gilchrist, BA, Paller, AS, Leffell, DJ, Wolff, K, Eds*. 2012:2643-2651.

34. Buhse L, Kolinski R, Westenberger B, et al. Topical drug classification. *International journal of pharmaceuticals*. 2005;295(1-2):101-112.

35. Danby SG, Draelos ZD, Gold LFS, et al. Vehicles for atopic dermatitis therapies: More than just a placebo. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022;33(2):685-698.

36. Tadwee IK, Gore S, Giradkar P. Advances in topical drug delivery system: A review. *Int J of Pharm Res & All Sci*. 2012;1(1):14-23.

37. Hughes J, Rustin M. Corticosteroids. *Clinics in dermatology*. 1997;15(5):715-721.

38. Ghadially R, Halkier-Sorensen L, Elias PM. Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992;26(3):387-396.

39. Rosen J, Landriscina A, Friedman AJ. Principles and approaches for optimizing therapy with unique topical vehicles. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. 2014;13(12):1431-1435.

40. Berth-Jones J. Principles of topical therapy. *Rook's Textbook of Dermatology, Ninth Edition*. 2016:1-51.

41. Del Rosso J, Friedlander SF. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(1):S50-S58.

42. Mayba JN, Gooderham MJ. A guide to topical vehicle formulations. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2018;22(2):207-212.

43. Huang X, Tanojo H, Lenn J, Deng CH, Krochmal L. A novel foam vehicle for delivery of topical corticosteroids. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(1):S26-S38.
44. Kircik L, Bikowski J, Cohen DE, Draelos ZD, Hebert A. Formulation development, testing, and approval. *Pract Dermatol*. 2010:1-16.
45. Surber C, Smith EW. The mystical effects of dermatological vehicles. *Dermatology*. 2005;210(2):157-168.
46. Barnes TM, Mijaljica D, Townley JP, Spada F, Harrison IP. Vehicles for Drug Delivery and Cosmetic Moisturizers: Review and Comparison. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2012.
47. Benson HA. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Current drug delivery*. 2005;2(1):23-33.
48. Chang R-K, Raw A, Lionberger R, Yu L. Generic development of topical dermatologic products: formulation development, process development, and testing of topical dermatologic products. *The AAPS journal*. 2013;15(1):41-52.
49. Draelos ZD. The science behind skin care: moisturizers. *Journal of cosmetic dermatology*. 2018;17(2):138-144.
50. Greive K. Cleansers and moisturisers: The basics. *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association*. 2015;23(2):76-81.
51. Caussin J, Rozema E, Gooris GS, Wiechers JW, Pavel S, Bouwstra JA. Hydrophilic and lipophilic moisturizers have similar penetration profiles but different effects on SC water distribution in vivo. *Experimental dermatology*. 2009;18(11):954-961.
52. Loden M. The clinical benefit of moisturizers. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005;19(6):672-688.
53. de Villiers M. Surfactants and emulsifying agents. *A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice, JE Thompson, Editor, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia*. 2009;251
54. Moser K, Kriwet K, Kalia YN, Guy RH. Enhanced skin permeation of a lipophilic drug using supersaturated formulations. *Journal of controlled release*. 2001;73(2-3):245-253.
55. Haque T, Talukder MMU. Chemical enhancer: a simplistic way to modulate barrier function of the stratum corneum. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2018;8(2):169.
56. Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Advanced drug delivery reviews*. 2012;64:128-137.

57. Lessmann H, Schnuch A, Geier J, Uter W. Skin-sensitizing and irritant properties of propylene glycol: Data analysis of a multicentre surveillance network (IVDK*) and review of the literature. *Contact dermatitis*. 2005;53(5):247-259.

58. Jain A, Panchagnula R. Transdermal drug delivery of tricyclic antidepressants: effect of fatty acids. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*. 2003;25(6):413-422.

59. Jakasa I, Verberk MM, Bunge AL, Kruse J, Kezic S. Increased permeability for polyethylene glycols through skin compromised by sodium lauryl sulphate. *Experimental dermatology*. 2006;15(10):801-807.

60. Hadgraft J. Skin deep. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. 2004;58(2):291-299.

61. Jacques SL, McAuliffe DJ, Blank IH, Parrish JA. Controlled removal of human stratum corneum by pulsed laser to enhance percutaneous transport. Google Patents; 1988.

62. Yang S. New medical technique punches holes in cells, could treat tumors. *UCBerkeley News*. 2007:1.

63. Sloan JB, Soltani K. Iontophoresis in dermatology: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1986;15(4):671-684.

64. Dixit N, Bali V, Baboota S, Ahuja A, Ali J. Iontophoresis-an approach for controlled drug delivery: a review. *Current drug delivery*. 2007;4(1):1-10.

65. Priya B, Rashmi T, Bozena M. Transdermal iontophoresis. *Expert opinion on drug delivery*. 2006;3(1):127-138.

66. Huczko A, Lange H, Calko E. Fullerenes: experimental evidence for a null risk of skin irritation and allergy. *Fullerene Science and Technology*. 1999;7(5):935-939.

67. Sahle FF, Gebre-Mariam T, Dobner B, Wohlrab J, Neubert RH. Skin diseases associated with the depletion of stratum corneum lipids and stratum corneum lipid substitution therapy. *Skin pharmacology and physiology*. 2015;28(1):42-55.

68. Hartmann A. Back to the roots—dermatology in ancient Egyptian medicine. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2016;14(4):389-396.

69. Lin TJ. Evolution of cosmetics: Increased need for experimental clinical medicine. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*. 2010;2(2):49-52.

70. Morrow D, McCarron P, Woolfson A, Donnelly R. Innovative strategies for enhancing topical and transdermal drug delivery. *The Open Drug Delivery Journal*. 2007;1(1)

BÖLÜM II

KANSER İMMÜNÖTERAPİSİNDE HLA'LARIN ÖNEMİ

The Importance of HLA's in Cancer Immunotherapy

GÖZDE ÖZTAN

*(Öğr.Gör.Dr.) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp
Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı
E-mail: gozdeoztan@istanbul.edu.tr
ORCID: 0000-0002-2970-1834*

1. Giriş

Doğal öldürücü (NK) hücreler, tümörle ilişkili antijenlere önceden maruz kalmaya gerek kalmadan kanser hücrelerine karşı güçlü sitotoksik tepkilere aracılık edebilen doğuştan gelen bağışıklık hücreleridir. NK hücreleri, birkaç efektör işlevine aracılık edebilir ve en iyi bilineni, perforin ve granzimler içeren granüllerin salınması yoluyla veya ölüm reseptörüne bağlı bir şekilde hastalıklı hücrelerin öldürülmesidir. NK hücreleri, aralarında öldürücü immünoglobulin benzeri reseptörler (KIR'ler) ve NKG2A ailesinin aktive edici ve inhibe edici üyeleri olan HLA sınıf I ligandları ile etkileşime giren çeşitli reseptörleri ifade eder. HLA ligandları gibi, KIR genleri de oldukça polimorfiktir. Bu nedenle, birçok farklı protein varyantı ve haplotip mevcuttur ve KIR repertuarları ayrıca kopya sayısı varyasyonu ile şekillenir. Aktive edici KIR'ler, HLA sınıf I ile etkileşime girebilir, örneğin; HLA-C ile KIR2DS1 ve KIR2DS2 ve HLA-C*05:01 ile KIR2DS4'dür. Ancak diğer aktive edici KIR'lerin birçoğu için ligandlar belirsizliğini korumaktadır. İnhibitör KIR (iKIR) ailesi üyeleri, ligand etkileşimi üzerine onları KIRxDLx olarak adlandıran bir inhibitör sinyal kaskadına yol açan uzun bir hücre içi domaini ifade eder ve iKIR'lar tipik olarak HLA sınıf I moleküllerini tanıır (1).

Bazı tümör tiplerine karşı adaptif immün yanıtları aktive etmek için immün kontrol noktası inhibitörlerinin (ICI) kullanımı, kanser terapötiklerinde

büyük bir ilerleme sağlamıştır. ICI uygulamasının kanserlerin sonuçları üzerindeki önemli etkisine rağmen, otolog tümöre özgü bir bağışıklık tepkisinin yetersiz olmasının bir sonucu olarak, ICI ile tedaviler şu anda tümörlerin çoğunu yok etmekte başarısız olmaktadır. Edinilmiş bir bağışıklık tepkisinin gelişmesi için, hücre içi proteinler proteoliz yoluyla peptitlere işlenir. Antijenik peptitler, daha sonra peptit antijenini, antijeni hücre yüzeyinde sunacak olan bir reseptöre taşıyan taşıyıcılara yüklenir. Bu reseptörler, genetik olarak, majör histokompatibilite kompleksi lokusu (MHC) olarak adlandırılan, oldukça tekrarlayan DNA dizilerinden oluşan bir kromozom 6 bölgesi tarafından kodlanır. İnsan popülasyonunda MHC lokusu, insan lökosit antijeni (HLA) sınıf I ve sınıf II moleküllerini kodlayan çok sayıda polimorfik gen içerir. Yaygın olarak tümör transformasyonu sürecinde biriken genetik hatalı mutasyonlardan türetilen mutasyona uğramış peptitler (neo-peptitler), HLA sınıf I ve sınıf II reseptörlerine yüklenir ve kanser hücrelerinin yüzeyinde sunulur (2).

Farklı tümörlerde görülen aynı HLA değişikliği fenotipi, farklı mekanizmaların bir kombinasyonu ile üretilebilir. Aynı fenotipte HLA değişikliğinden sorumlu iki veya daha fazla mekanizma sıklıkla gözlenebilir. Tam veya kısmi HLA değişikliklerine yol açan mekanizma, hücre yüzeyinde HLA sentezi, montajı, taşınması veya ekspresyonu için gerekli herhangi bir adımda meydana gelebilir. Defektler, sitokin tedavisi ile düzeltilebilen transkripsiyon seviyesinde gen mutasyonu veya düzenleyici gibi yapısal bir kusuru temsil edebilir. Normalde, habis hücrelerde HLA sınıf I'in toplam kaybının gerçekleşmesinde iki yapısal kusur gereklidir. Bunlar; $\beta 2m$ geninin bir kopyasında mutasyon ve ikinci alelde heterozigotluk (LOH) kaybıdır. Birkaç antijen işleme mekanizması (APM) bileşeninin koordineli aşağı regülasyonu da bu fenotipe neden olabilir. Fenotip II veya HLA haplotipinin kaybı, 6. kromozomun bir kopyasının veya HLA-A, HLA-B ve HLA-C genlerini içeren bir DNA fragmanının kaybı nedeniyle LOH ile ilişkilidir. Bugüne kadar analiz edilen hemen hemen tüm tümör tiplerinde tanımlanmıştır. 6. kromozomdaki LOH, HLA sınıf I defektinin altında yatan çok sık görülen bir mekanizmadır. Bu fenotipin altında yatan mekanizmalar da değişiklik gösterir. Kromozom 6'nın geniş bir genomik bölgesinin delesyonu (HLA genlerini içerir), toplam kromozom 6 delesyonu, kromozomal ayrılmama veya mitotik rekombinasyon, HLA sınıf I haplotip kaybına katkıda bulunan faktörler olarak tanımlanmıştır (3).

Kanser tedavisi olarak kullanılabilen çeşitli immünoterapi biçimleri vardır. İmmünoterapinin en eski şekli, interferon gibi proinflamatuvar sitokin uygulaması

şeklinde. Daha sonra, monoklonal antikora dayalı olarak immün kontrol noktası inhibitörleri geliştirilmiştir. Bu immün kontrol noktası inhibitörleri, günümüzde en yaygın kullanılan immünoterapidir. İmmünoterapinin diğer biçimleri, adaptif hücre transferi ve onkolitik virüs aşısıdır. Adaptif hücre transferi, tümör neo antijenlerini tanıyabilen sitotoksik T hücreleri veya NK hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin izolasyonu veya mühendisliğine dayanır. Daha sonra, adaptif hücreler ex vivo olarak genişletilir ve ardından hastalara aşılanır. İnfüze edilen öldürücü hücrelerin kanser hücrelerini tanıması ve onlara saldırması beklenir. Onkolitik virüs aşısı, virülans geni delesyona uğramış bir şekilde tasarlanmış virüse dayanmaktadır. Onkolitik virüsün tümöre uygulanması, tümör enfeksiyonunu tetikleyecek ve bu daha sonra pozitif inflamatuvar yanıt ile hücre lizisine yol açacaktır. Tüm immünoterapi modlarının etkinliği, her hastanın içsel ve dinamik tümör mikro ortamına bağlıdır. Herhangi bir immünoterapi, yalnızca güçlü tümör tanıma yanıtı ve tümör saldırısı ortaya çıkarsa etkili olacaktır. Sitokin bazlı immünoterapi, interferon dendritik hücre olgunlaşmasını artırır, T helper 1 farklılaşmasını destekler, NK hücrelerin sitotoksik fonksiyonunu artırır ve tümör MHC sınıf I ekspresyonunu artırır (4).

İmmünoterapiyle elde edilen başarının çoğu, önceden var olan antitümör immün tepkilerinin, immün kontrol noktası inhibitörleri tarafından somatik mutasyonla ilişkili neoantijenlere doğru serbest bırakılmasından kaynaklanmaktadır. Bağışıklık sisteminin de novo kanser hücrelerine yönlendirme girişimleri de başarılı olmuştur, ancak büyük ölçüde tümörle ilişkili antijenleri (TAA'lar) hedeflemeye dayanmaktadır. Bu tür hedefler, bazen genetik amplifikasyonun bir sonucu olarak kanser hücrelerinde tipik olarak aşırı eksprese edilse de, çeşitli normal dokulardaki ekspresyonları, büyük "hedef içi, tümör dışı" toksisitelere neden olabilir. Kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücreleri, immün hücre yeniden yönlendirmesine izin veren ve B hücresi maligniteleri olan hastalarda dikkate değer klinik yanıtlar üreten, gelişmekte olan bir immünoterapötik ajan sınıfıdır. CAR T hücre terapileri büyük ölçüde CD19 gibi TAA'lara karşı geliştirilmiştir. B hücresi olmayan maligniteler için CD19'a benzer uygun hedeflerin yokluğunda, tümör üzerinde özgülüğü artırmak için kombinatoriyal antijen tanıma yeteneğine sahip CAR T hücreleri geliştirilmiştir (5).

Bu bölümde, HLA'lar tarafından antijen sunum mekanizmaları, HLA-sunumlu peptitlerin tanımlanmasındaki en son gelişmeler ve HLA'ya bağımlı ve bağımsız adaptif immünoterapilerin özellikleriyle kanser immünoterapi yöntemleri ele alınmıştır.

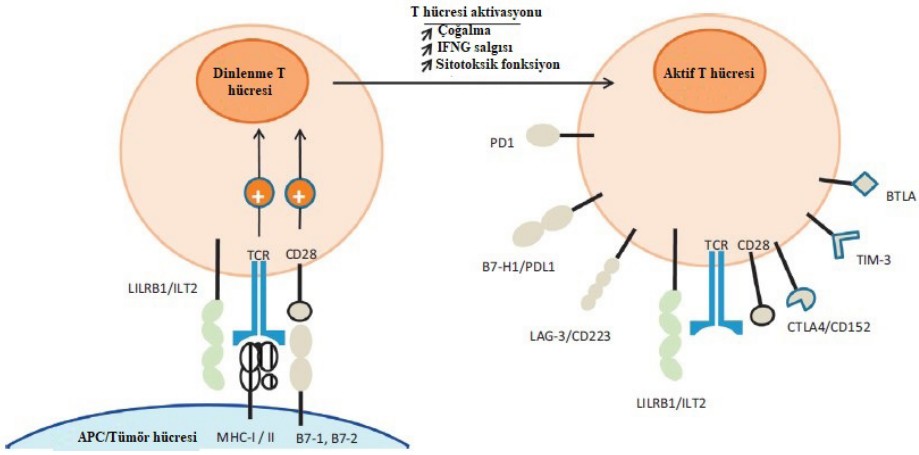
2. Kanser İmmünoterapisi

Kanser bir genom hastalığıdır ve çok sayıda nokta mutasyonun biriktiği ve tümörün ilerlemesi sürecinde yapısal değişikliklerin meydana geldiği genomik bir istikrarsızlık ile karakterize edilir. Etkili bağışıklık yanıtları, kötü huylu hücreleri yok edebilir veya fenotiplerini ve işlevlerini bozabilir. Kanser hücreleri, antijen sunum mekanizmasındaki kusurlar, negatif düzenleyici yolakların yukarı regülasyonu gibi çok sayıda mekanizma geliştirmiştir. Kötü huylu hücreleri ortadan kaldırmak için doğal savunmaları güçlendirmeyi amaçlayan immünoterapi, kanser tedavisi için önemli bir atılımdır ve onkoloji alanında devrim yaratmıştır. Çok sayıda kanser türü, sınırlı yanıt oranlarına ve belirsiz altta yatan mekanizmalara rağmen, immünoterapiye sürekli klinik yanıtlar göstermiştir. Bağışıklık hücreleri, immünoterapinin hücresel temelleridir; bu nedenle, tümör mikro çevresi (TME)'deki immün infiltrasyonu anlamak, yanıt oranlarını iyileştirmenin ve immünoterapi ile kanser tedavisi için yeni terapötik stratejiler geliştirmenin anahtarıdır. Tümör-bağışıklık ekosistemi oldukça karmaşık olmasına ve heterojen bir hücre koleksiyonundan oluşmasına rağmen, tek hücreli teknolojiler TME'nin diseksiyonu için güçlü araçlar olarak ortaya çıkmıştır (6).

Tümör kaçış mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalara dayalı olarak geliştirilen kanser immünoterapileri, antitümör immün yanıtı yeniden aktive etmek ve kaçışa yol açan yolların üstesinden gelmek için immün sistemi manipüle eder. Kanser immünoterapisine yönelik erken yaklaşımlar, immün hücre fonksiyonunu etkilemek için sitokinleri hedef almıştır. Örneğin, yüksek dozlu interlökin 2 (IL-2) ve interferon (IFN) α -2b, birden fazla aşağı yönlü etkiye yol açar ve ilerlemiş melanom ve renal hücreli karsinom gibi kanser türlerini tedavi etmek için kullanılmıştır. Daha sonra, bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri (ICI'ler), adaptif hücre tedavisi, onkolitik virüsler ve kanser aşılıları dahil olmak üzere, bağışıklık sisteminin birçok yönünü manipüle etmeye yönelik terapötik yaklaşımlar araştırılmıştır (7).

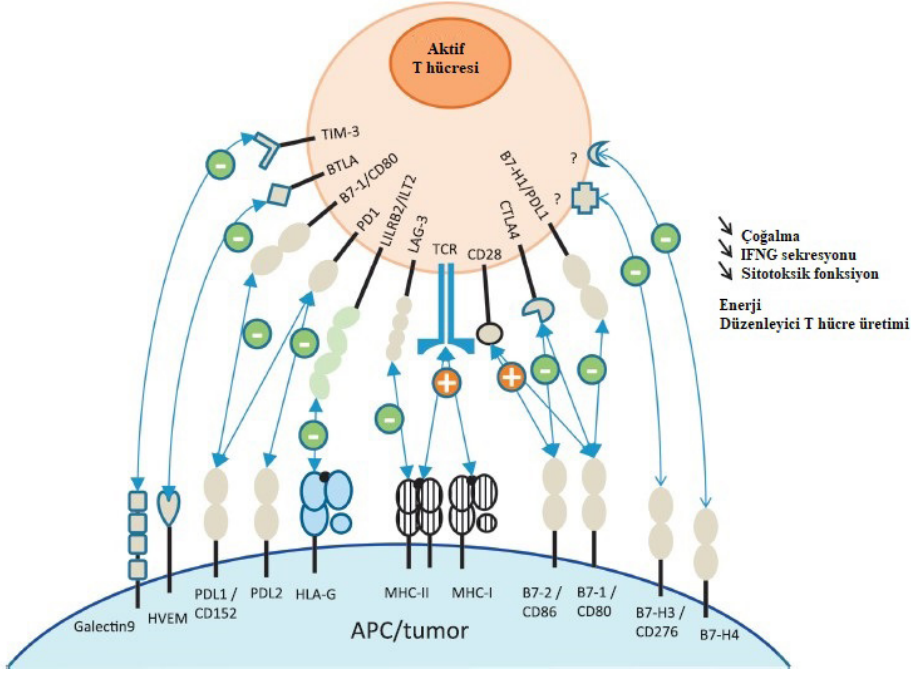
Tümörler hayatta kalmak ve çoğalmak için, onları antitümör bağışıklığından koruyan aktif bağışıklık kaçış stratejilerini benimser. Antitümör bağışıklık etkinliğini eski haline getirmek için bağışıklık kaçış mekanizmaları baypas edilmeli, geçersiz kılınmalı veya iptal edilmelidir. Mevcut kanser immünoterapi stratejileri çoğunlukla T-hücresi aracılı antitümör bağışıklığını geri kazanmayı amaçlamaktadır. T hücre aracılı bağışıklık, antijene özgü hücrelerin klonal seçimi, aktivasyon, proliferasyon ve doğrudan efektör fonksiyonunun

yürütülmesi olmak üzere çok sayıda adımı içerir. Her adım, uyarıcı ve inhibe edici sinyaller arasındaki bir denge ile düzenlenir. Bağışıklık kontrol noktaları, bağışıklık tepkilerine ince ayar yapmak için yardımcı uyarıcı yolları fizyolojik olarak dengeleyen engelleyici yollardır. Başka bir deyişle, bağışıklık kontrol noktaları, bir bağışıklık tepkisini durdurabilen normal bağışıklık sinyalleridir. İnhibitör reseptörleri ve bunların ligandlarını içerirler. Bunlardan biri varsayılan bir hedef hücre tarafından ifade edilir ve diğeri efektör hücreler, özellikle T hücreleri tarafından ifade edilir (Şekil 1 ve Şekil 2) (8).



Şekil 1: T Hücresi Aktivasyonunda Bağışıklık Kontrol Noktası Reseptörlerinin Yukarı Regülasyonu

ILT2 haricinde, çoğu bağışıklık kontrol noktası reseptörü, dinlenme T hücresi yüzeyinde bulunmamaktadır. T hücresi aktivasyonu, TCR:MHC ve CD28:B7 birleşmesinden gelen birleşik sinyaller tarafından başlatılır. Bu proliferasyona, proinflatuar sitokin ekspresyonunun yukarı regülasyonuna, CD8+ hücrelerinde sitotoksikite olan efektör hücre fonksiyonunun kazanılmasına ve CD4+ T hücreleri için yardım sağlanmasına yol açar. Aktive edilmiş T hücreleri, efektör T hücreleridir. Bağışıklık kontrol noktası reseptörlerini eksprese ederler ve bu nedenle tümör hücreleri tarafından veya mikro çevre içinde eksprese edilen ligandlar tarafından inhibisyona duyarlı hale gelirler. APC = antijen sunan hücre; IFNG = interferon-gamma (8).



Şekil 2: T Hücresi İnhibisyonuna Yol Açan Kontrol Noktası Proteinlerinin Olası Birleşmesi

Bağışıklık kontrol noktası protein reseptörlerinin (aktive edilmiş T hücreleri tarafından eksprese edilen) bağışıklık kontrol noktası ligandları (APC veya tümör hücreleri tarafından eksprese edilen) tarafından bağlanması üzerine, aktive edilmiş T-hücresi fonksiyonları (burada gösterilen proliferasyon, IFNG salgılaması ve sitotoksik fonksiyon) inhibe edilir. Ayrıca, bağışıklık kontrol noktası sinyali, T hücresi enerjisini ve antitümör bağışıklığının daha fazla inhibisyonuna katkıda bulunan düzenleyici T hücrelerinin farklılaşmasını indükleyebilir (8).

Normal fizyolojik koşullar altında, bağışıklık kontrol noktası yolları, kendi kendine toleransın sürdürülmesi, normal fizyolojik bağışıklık tepkilerinin süresinin ve gücünün modülasyonu ve sağlıklı dokulardaki yan hasarın en aza indirilmesi için çok önemlidir. Bu nedenle, tümör hücreleri tarafından bağışıklık kontrol noktası moleküllerinin aşırı ekspresyonu, kanser mikro çevresinde tümöre özgü T hücresi bağışıklığını büyük ölçüde etkiler. Bu, tümör hücrelerini eliminasyon için etkili bir şekilde işaretler ve bu nedenle tümörün ilerlemesini ve metastazı yeniden şekillendirebilir (8).

Adaptif Hücre Transferi (ACT), spesifik yüzey belirteçlerini eksprese eden tümör hücrelerini yok etmek için tümöre reaktif bağışıklık hücrelerinin kullanılması konseptine dayanan bir kanser tedavisi olarak geliştirilmiştir. T hücresi popülasyonu, bu tip kesin hücre bazlı immünoterapi için önemli bir adaydır. Genel olarak, T-hücre transfer tedavisi için iki strateji vardır. İlk olarak, tümör infiltre edici lenfositler (TIL'ler) bir hastanın tümöründen izole edilir ve örneğin IL-2 gibi T hücre aktive edici sitokinlerle ex vivo olarak genişletilir. Yeniden etkinleştirilen TIL'ler daha sonra, T hücrelerinin tümör hücrelerine karşı aktivasyonunu genişletmek ve teşvik etmek için sitokinlerle birlikte aynı hastaya yeniden infüze edilir. Bu yaklaşımı kullanmanın ana sınırlamalarından biri, kanser hastalarının çoğunun, radyoterapi veya kemoterapiden sonra zaten lenfotükenmiş olması ve ex vivo genişleme için yetersiz T hücresi popülasyonuna neden olmasıdır.

İkincisi, izole edilmiş otolog T hücreleri, tümör hücrelerini belirli bir belirteçle tanıyan CAR'ları ifade edecek şekilde tasarlanmıştır. CAR'lar, hem antijene özgü tek zincirli değişken fragmanın (scFv) hücre dışı alanına hem de CD28 ve/veya CD137 gibi kostimülör reseptörün hücre içi alanına sahiptir. Birkaç klinik çalışma, ICB veya ACT tedavisinden sonraki prognoz ile TIL'lerin sayısı ve aktivitesi arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (9).

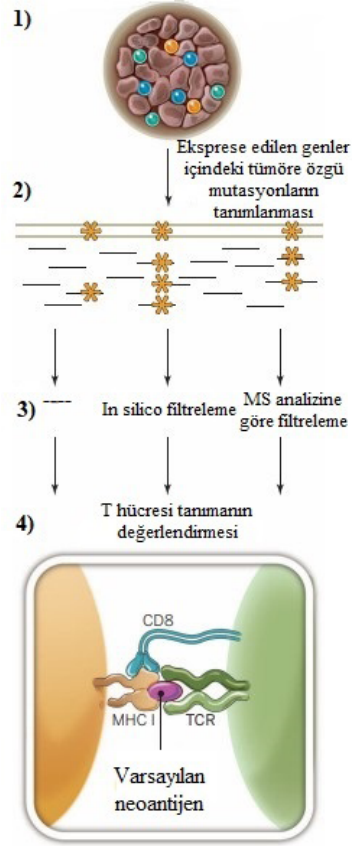
2.1. Neoantijenler ve hücre tedavisi

Neoantijenler, çoklu genetik ve epigenetik sapmalardan kaynaklanır. Neoantijenlerin iyi karakterize edilmiş kaynakları, somatik yanlış algılama ve indel mutasyonları veya gen füzyonları gibi diğer genomik yeniden düzenlemelerdir. Çerçeve kayması neoantijenlerinin, insan kodlama genomundaki dizilere benzer olmaması nedeniyle, yanlış algılananlardan daha immünojenik olduğu kanıtlanabilir ve şu anda aktif araştırma altındadır. Gen füzyonlarından türetilen neoantijenler, son zamanlarda immünojenisite testini geçmiştir ve mutasyon yükü düşük olduğunda özel bir öneme sahip olabilir. Somatik mutasyonların doğru tespiti, bu değişikliklere dahil olan neoantijenleri tanımlamak için esastır. Kanser hücrelerinde geniş bir potansiyel neoantijen kaynakları yelpazesine rağmen, immünolojik önemi olan genomik olarak kodlanmış antijenlerin seçim süreci iyi oluşturulmuştur. Kanser genomlarından neoantijenleri tahmin etmek için birçok hesaplamalı pipeline'lar geliştirilmiştir. Sıralama okumalarının kalite kontrolü, referans genoma hizalama, temel kalite yeniden kalibrasyon ve kalıcı yeniden hizalama, somatik mutasyonları çağırma için normal ve

tümör dizilimlerinin karşılaştırılmasını içeren Illumina kısa okumalı dizileme platformu tarafından tümörün ve eşleşen normal DNA numunelerinin tam ekzom veya genom dizilimi ile HLA allel tiplmesi, neoantijenleri çağırmak için HLA alleli ve mutasyona uğramış epitop afinitesinin değerlendirilmesi ve varsayımsal neoantijenleri kapsayan DNA somatik mutasyonlarının karşılık gelen mutasyona uğramış peptit dizilerine dönüştürülmesi basamaklarından oluşmaktadır (10).

İnsan tümörlerindeki mutasyonların büyük bir kısmı hastalar arasında anlamlı frekanslarda paylaşılmamakta ve bu nedenle hastaya özel olarak kabul edilebilmektedir. Bu nedenle, varsayılan mutasyondan türetilmiş neoantijenlere karşı T hücreleri reaktivitesini sorgulamaya yönelik teknolojilerin, tek bir tümörün genomuna dayanması gerekir. Derin dizileme teknolojilerinin gelişmesiyle, tek bir tümörün genomunun protein kodlayan kısmında (ekzom) bulunan mutasyonları görece olarak kolaylıkla belirlemek ve böylece potansiyel neoantijenleri tahmin etmek mümkün hale gelmiştir. Bu farklı çalışmalarda neoantijenleri tanımlamak için kullanılan teknolojik pipeline önemli ölçüde değişmiştir ve muhtemelen daha fazla optimizasyon mümkündür (Şekil 3). Bir tümörün mutasyonel profilini tek bir biyopside incelemenin sınırlamaları kabul edildiğinde, tümörün kendisinin genetik analizi sağlam bir süreç olarak kabul edilebilir. Spesifik olarak, daha önce başka yollarla tanımlanan neoantijenlerin analizine dayalı olarak, kanser ekzom dizilemesinin yanlış negatif oranı düşüktür. Neoantijenlerin büyük çoğunluğu, kapsamın yeterli olduğu ekzonik dizi içinde meydana gelir (11).

Tümör materyali, eş anlamlı olmayan somatik mutasyonlar için analiz edilir. Mevcut olduğunda, eksprese edilen genlerdeki mutasyonlara odaklanmak için RNA dizileme verileri kullanılır. Tanımlanan

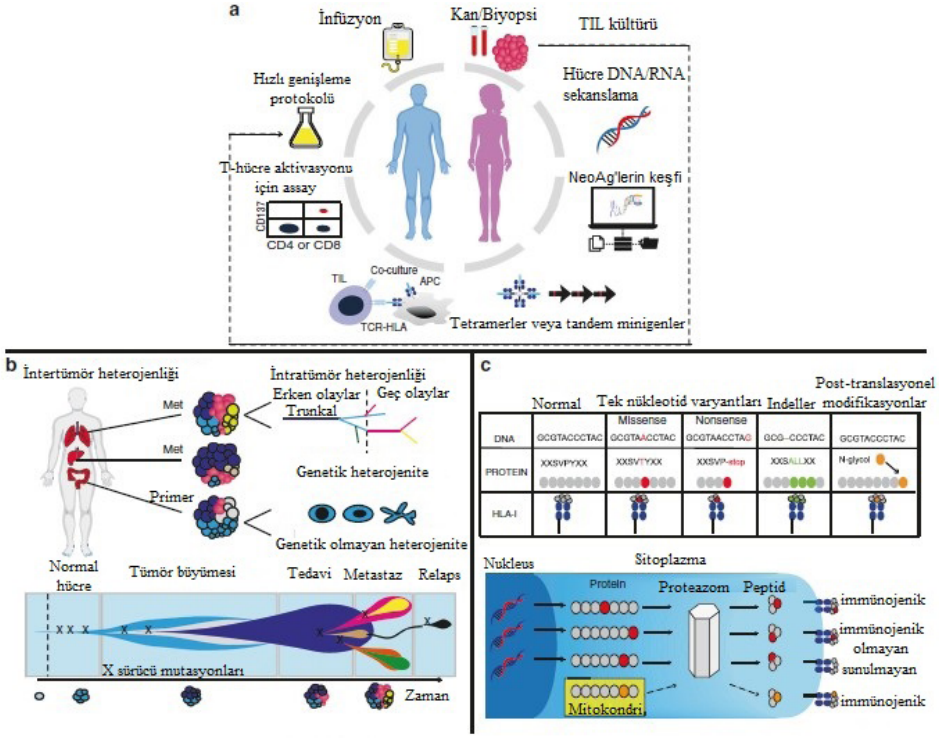


Şekil 3. Neoantijenlerin Kanser Ekzom Tabanlı Tanımlanması

eş anlamlı olmayan mutasyonlardan herhangi birini içeren peptit uzantıları, in silico olarak üretilir ve filtrelenmeden bırakılır, tahmin algoritmalarının kullanımı yoluyla filtrelenir veya kütle spektrometresi verilerinde MHC ile ilişkili neoantijenleri tanımlamak için kullanılır. Ortaya çıkan peptit-MHC kompleksi üzerindeki mutasyonların etkisinin modellenmesi ek bir filtre olarak kullanılabilir. Ortaya çıkan epitop kümeleri, hem CD8+ hem de CD4+ T hücre popülasyonları içinde MHC multimer bazlı ekranlar veya fonksiyonel tahliller yoluyla fizyolojik olarak meydana gelen neoantijene özgü T hücresi tepkilerini belirlemek için kullanılır (11).

Kansere karşı hücresele bağışıklık tepkisi, büyük ölçüde, spesifik olarak kanser/testis antijenlerini (CTA) veya immünojenik neoepitopların ekspresyonuna yol açan somatik genomik değişikliklerden türetilen kanser neoantijenlerini hedefleyen T hücrelerine bağlıdır. HLA sınıf I veya HLA sınıf II moleküllerine bağlanan bu mutant peptitler, sağlam ve dayanıklı bir bağışıklık tepkisi oluşturma yeteneğine sahiptir ve yüksek mutasyonel ve tahmin edilen neoantijen yükü, tümöre sıızan lenfositler-adaptif hücre tedavisi (TIL-ACT) ile tedavi edilen melanom hastalarında gelişmiş progresyonsuz ve genel sağkalım ile önemli ölçüde ilişkilidir. Genomik ve hücresele immünoterapinin kombinasyonu, somatik değişikliklerin tanımlanmasına ve aşılama, adaptif TIL transferi veya tasarlanmış T hücreleri ile terapi için hedefler olarak kullanılabilir potansiyel neoantijenlerin tahminine izin verir (12).

Neoantijene yönelik hücre tedavisi için pipeline, Şekil 4a'da sunulmaktadır. Aynı hasta içindeki farklı kanserli lezyonlardan veya aynı tümör içindeki farklı bölgelerden çok bölgeli biyopsi örneklerinden TIL'lerin genişlemesi, tek bir zaman noktasında tümör içi heterojenliğin daha doğru bir görüntüsünü verebilir (Şekil 4b) ve bu nedenle, herhangi bir kanserde tümör hücrelerinin önemli bir bölümünü hedefleyen TIL terapilerinin daha başarılı tasarımını mümkün kılar. Somatik eş anlamlı olmayan mutasyonlar tarafından kodlanan yalnızca birkaç neoantijen aslında immünojeniktir. Bu nedenle, immünojenik antijen arayışını, eş anlamlı olmayan mutasyonların ötesinde farklı genomik değişiklik kategorilerini içerecek şekilde genişletmek esastır. Tek nükleotid varyantları (SNV'ler), çerçeve kaymalarına, kromozom değişikliklerine ve ek varyantlarına neden olan eklemeler ve delesyonlar (indeller) potansiyel olarak neoantijenler üretebilir (Şekil 4c) (12).



Şekil 4: Hücre Terapisini Kullanarak Kanser Neoantijenlerini Hedefleme

Şekil 4a) Ototolog hücre transferinde otolog tümör infiltrate edici lenfositlerin kullanılması.

Rezeke edilen numune, 7-10 gün boyunca IL-2’de ayrı ayrı büyütülen çok sayıda tümör fragmanına bölünür. “Spesifik olmayan” TIL tedavisi (kesikli çizgi) için, bireysel kültürler daha sonra hastalara yeniden infüzyondan önce hızlı bir genişletme protokolüne taşınır. Neoantijen-TIL tedavisi, mutasyonların ekspresyonunu kontrol etmek için RNA dizilimi kullanılmadan önce, tümöre özgü mutasyonları tanımlamak üzere tümör hücrelerinden ve sağlıklı hücrelerden ekzomik veya tüm genom DNA’sının dizilenmesini içerir. Mutasyona uğramış her amino asidi kodlayan minigenler veya peptitler, bir hastanın HLA’sı bağlamında sunulmak üzere hastanın otolog antijen sunan hücrelerinde (APC’ler) sentezlenir ve eksprese edilir. Tümör tanımadan sorumlu bireysel mutasyonlar, aynı kökenli hedef antijen tanımaya yanıt olarak 41BB/CD137 (CD8+ T hücreleri) gibi bir T-hücre kostimülasyonunun analiz edilmesiyle tanımlanır.

Şekil 4b) Klonal popülasyonların genetik ve genomik heterojenliği ve evrimi.

Üst panel: Farklı dokuların tümörleri arasında genetik ve fenotipik varyasyonlar gözlenir (tümörler arası heterojenite). Bir tümör içinde subklonal çeşitlilik gözlemlenebilir (tümör içi heterojenite, tümör klonlarının farklı renkleri). Tümör oluşumunda erken meydana gelen klonal değişiklikler, filogenetik ağacın mavi gövdesi ile temsil edilir (trunkal mutasyonları); sonraki değişiklikler, tümörün bazı bölgelerindeki (ağacın açık mavi ve pembe dalları) tümör hücreleri tarafından paylaşılabilir veya dallanmış bir kanser evrim modelinde tümörün yalnızca bir bölgesinde (ağacın sarı dalları) bulunabilir. Tümör alt klonları, genetik olmayan heterojenite nedeniyle diferansiyel gen ekspresyonu da gösterebilir. Alt sıra: Eşsiz klonlar (farklı renklerle temsil edilir), en yeni tek bir ortak ata hücresinin neslinde biriken sürücü mutasyonlarının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Devam eden doğrusal ve dallanma evrimi, bireysel olarak hastalık nüksetmesi ve metastaz bölümlerine yol açabilen çoklu eşzamanlı alt klonlarla sonuçlanır.

Şekil 4c) HLA sınıf I ligandları için potansiyel neoantijenlerin kaynakları gösterilmektedir. Tümörlerde, mutasyona uğramış veya anormal şekilde ifade edilen proteinler, proteazom aracılığıyla peptitlere işlenir. Peptidlerin çapraz hazırlama yetenekleri, mitokondrideki lokalizasyonları da dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından modüle edilebilen protein stabilitesi gibi genetik olmayan faktörlerle de bağlantılıdır. Bu peptitler, HLA sınıf I moleküllerine yüklenebilir ve peptit sekansı veya T-hücre reseptörü (TCR) sekansları dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak bir CD8+ T hücre tepkisi ortaya çıkarabilir veya çıkarmayabilir. Genel olarak, tek nükleotid varyantlarından türetilen neoantijenlerin çoğu, immünojenisitesini, doğrudan T-hücre temasında yer alan değiştirilmiş amino asitler yoluyla kazanır (12).

Mutasyondan türetilen neoantijenler, tümörü normal hücrelerden ayırır. T hücreleri, HLA'nın sunduğu mutasyonları algılayabilir, tümör hücrelerini öz-olmayan olarak tanıyabilir ve onları yok edebilir. Terapötik olarak, immünoterapi antikoru, neoantijenlere yönelik hedeflenen T-hücresi sitotoksitesini artırarak bağışıklık sisteminin virülansını artırabilir. Neoantijen aşıları, aşı ile kodlanmış mutasyonları tanıyan hasta-endojen T hücrelerini aktive etmek için dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler aracılığıyla hareket eder. ACT tedavisi ile mutasyon hedefleyen T hücrelerinin infüzyonu, tümör hücrelerini tanıyan ve öldüren sitotoksik T hücrelerinin sayısını ve sıklığını doğrudan artırır. Mutasyon neoantijenleri, tümör kontrolü için kritik

öneme sahiptir: T hücreleri, hem farelerde hem de insanlarda tümör hücreleri üzerindeki MHC alellerine bağlı mutant peptitleri tanır ve tümör mutasyon yükü, anti-CTLA4 ve anti-PD1 tedavisine tümör tepkisini tahmin eder. Bir anti-PD1-terapi immünoterapisi olan pembrolizumab'a dirençli hale gelen tümörler, genellikle interferon-reseptör-ilişkili Janus kinazlar ve antijen sunan protein beta-2-mikroglobulin dahil olmak üzere immün-ilişkili genlerde mutasyonlar içerir; terapötik aktiviteye neoantijen sunumu ve tanınması aracılık eder. Mutant KRAS neoantijenlerini tanıyan T hücreleri keşfedilmiştir; bu T hücrelerinin transferi, çoklu lezyonlarda tümör gerilemesine ve ardından HLA lokusu sunan peptidin genetik olarak delesyonundan sonra ayrı bir lezyonda kaçışa yol açmıştır (13).

2.2. Katı Kanser İmmünoterapisini Hedefleyen HLA-G/ILT'ler

İnsan lökosit antijeni-G (HLA-G), immün baskılayıcı özelliklere sahip, klasik olmayan bir MHC sınıf I molekülüdür. HLA-E, HLA-F ve HLA-H'yi de içeren HLA-sınıf I molekülleri grubuna aittir. HLA-G molekülleri, farklı reseptörlerle etkileşime girer; bunların en önemlileri, hem miyeloid hem de lenfoid kökenli çok çeşitli bağışıklık hücrelerinde bulunan immünooglobulin benzeri transkript (ILT)2 ve ILT4'tür. Özellikle, ILT2 temel olarak β 2M ile ilişkili HLA-G1 ve HLA-G5'i tanır ve monositler, B ve T lenfositler, NK ve dendritik hücreler (DC) ve ayrıca miyeloid türevli baskılayıcı hücreler (MDSC)'ler üzerinde eksprese edilir. Ayrıca ILT4, HLA-G2 ve HLA-G6 izoformlarının yanı sıra β 2M içermeyen HLA-G1 ve HLA-G5'i de tanır ve esas olarak monositler, nötrofiller, DC ve MDSC'lerde bulunur. HLA-G, tümör ilerlemesi, bağışıklık kaçışı ve metastatik yayılmadaki kritik rolü nedeniyle bir bağışıklık kontrol noktası (IC) molekülü olarak önerilmiştir. HLA-G'nin diğer IC moleküllerini, özellikle PD-1 ve CTLA-4'ü içeren bir immünosupresif döngünün parçası olduğu belirlenmiştir. HLA-G/ILT2 etkileşiminin hedeflenmesiyle paralel olarak PD-1 ve CTLA-4'ün ligandları ile etkileşimini bloke etmeyi amaçlayan yeni immünoterapötik stratejiler, anti-tümör immün tepkisinin kurtarılmasını büyük ölçüde artırabilir (14).

Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri (ICI'ler), kanserler için umut verici bir immünoterapi haline gelmiştir. Bir neoantijen olan HLA-G, biyolojik fonksiyonları ve klinik önemi, malignitelerde kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve ileri katı kanser immünoterapisi için "anti-HLA-G stratejisi" ile erken klinik deneyler başlatılmıştır. Yeni bir ICI olarak HLA-G'nin mekanizması, HLA-G'nin

immün hücre taşıyan inhibitör reseptörleri, immüoglobulin benzeri transkript ILT-2 ve ILT-4'ü bağlayabilmesidir. HLA-G/ILT-2/ILT-4 (HLA-G/ILT'ler) sinyali, kapsamlı bağışıklık baskılanmasını sağlayabilir, tümör büyümesini ve hastalık ilerlemesini teşvik edebilir. Kanser hücreleri tarafından bağışıklıktan kaçınma için başarılı bir şekilde uygulanan bir strateji, klasik HLA sınıf I ve II antijenlerinin, enfekte olmuş hücreleri T hücresi tanımasından gizlemek için bozulmasıdır; bu arada, kanser hücreleri tarafından HLA-G ekspresyonunun anormal induksiyonu, konakçı anti-tümör bağışıklık sistemini oldukça savunmasız hale getirir. HLA-G/ILT etkileşimini hedef alan ICI'lerin gelişimi, kanser immünoterapisi için umut verici olsa da, HLA-G/ILT'lerin durumu hakkında bilgilerin çoğu, gelecekteki temel ve klinik araştırmalar için son derece gereklidir (15).

ILT2, sitoplazmik kuyruğunda dört tandem Ig benzeri hücre dışı alana ve dört immünoresptör tirozin bazlı inhibitör reseptör motifine (ITIM) sahiptir. T ve NK hücreleri söz konusu olduğunda, HLA-G:ILT2 etkileşiminin alloproliferasyonu inhibe ettiği, sitokin sekresyonunu değiştirdiği ve sitotoksik T lenfositlerin (CTL'ler), uterus NK hücrelerinin ve periferik kan NK hücrelerinin antijene özgü sitolitik fonksiyonlarını inhibe ettiği bildirilmiştir. ILT2 ekspresyonu ayrıca tümör immün kaçıışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, HLA-G:ILT2 güçlü bir bağışıklık kontrol noktasıdır ve anti-tümör tedavilerinde potansiyel yeni bir hedef oluşturur. iNKT hücreleri, özellikle inhibitör reseptörler olmak üzere çoğunlukla NK hücreleri ile ilişkili belirteçleri eksprese eden T hücreleri oldukları için hem NK hem de T hücreleri ile ilişkilidir. İnsan NK hücrelerinin ve klasik T hücrelerinin, ILT2 reseptör ekspresyonu yoluyla HLA-G tarafından inhibe edildiği gösterildiğinden, iNKT hücrelerinin, tümör hücrelerinin kendileri tarafından veya yakın zamanda keşfedilen HLA-G-pozitif DC-10 tolerojenik DC alt kümesi gibi antijen sunan hücreler tarafından eksprese edilecek olan HLA-G'ye duyarlı olabileceği düşünülmüştür (16).

3. HLA Sınıf I ve HLA Sınıf II Yapı ve Fonksiyonları

HLA hem somatik hem de bağışıklık hücrelerinde eksprese edilir. HLA molekülleri, T hücresi proliferasyonunu ve farklılaşmasını aktive etmek veya inhibe etmek için bir dizi sinyali tetiklemek üzere dahili olarak işlenmiş hücresel antijenleri T lenfositlerine sunar. HLA molekülleri, HLA-I ve HLA-II olmak üzere iki tipe ayrılır. HLA-I, somatik, kanser ve bağışıklık hücreleri dahil olmak üzere tüm çekirdekli hücrelerde eksprese edilir ve CD8+T hücrelerini aktive

etmek için hücre peptitleri sunar. HLA-II ise antijen sunan hücrelerde eksprese edilir ve CD4+ yardımcı veya düzenleyici T hücrelerinin aktivasyonuna aracılık eder. HLA molekülleri, 6.kromozomun kısa kolunda 21.lokusta (6p21) bulunan HLA gen kompleksi tarafından kodlanır. HLA lokusu sadece poligenik değil, aynı zamanda çok polimorfiktir ve her lokus birden fazla alele sahiptir (17).

HLA sınıf I ve II kompleksinin bileşenlerini kodlayan genlerin transkripsiyonu, etkili bir edinilmiş bağışıklık yanıtı elde etmek için bu moleküllerin kritik rolüne göre sıkı bir şekilde düzenlenir. Edinilmiş bir bağışıklık tepkisine aracılık etmenin yanı sıra, HLA sınıf I molekülleri, NK hücrelerinin inhibitör öldürücü hücre immünoglobulin benzeri reseptörlerinin ligandları olarak hizmet ettiklerinden, doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde de önemli bir rol oynarlar. Çekirdekli sağlıklı hücrelerin çoğunluğu HLA sınıf I moleküllerini eksprese ettiğinden, inhibitör KIR'ler, NK hücrelerinin HLA sınıf I moleküllerini eksprese eden normal hücrelere saldırmamasına neden olurken, HLA sınıf I moleküllerinin ekspresyonunu azaltan enfekte olmuş hücrelerin ve tümör hücrelerinin ortadan kaldırmasını sağlamaktadır. Yapısal olarak HLA sınıf I molekülleri, α ağır zincir ve β 2-mikroglobulin (β 2-m) hafif zincir olmak üzere iki polipeptit zincirinden oluşan heterodimerlerdir. β 2-m alt birimi polimorfik değildir ve insan kromozom 15'te kodlanmıştır. Aksine, zincir polimorfiktir ve kodlama genlerinin lokusuna göre HLA-A, HLA-B ve HLA-C olarak sınıflandırılan HLA sınıf I genleri tarafından kodlanır (18).

HLA sınıf I moleküllerinin aksine, HLA sınıf II molekülleri genellikle yalnızca profesyonel antijen sunan hücreler (B hücreleri, makrofajlar, DC'ler, Langerhans hücreleri), timik epitel ve aktive edilmiş (ancak dinlenmeyen) T hücrelerinde bulunur. Diğer tüm çekirdekli hücrelerde, HLA sınıf II antijen ekspresyonu IFN γ tarafından indüklenebilir. HLA sınıf II molekülleri, CD4+ T hücrelerine eksojen olarak türetilmiş antijen peptitlerini sunarak doğal T hücrelerinin aktifleştirilmiş T hücrelerine geçişini destekler. Ayrıca HLA sınıf II molekülleri, B hücrelerinin, makrofajların ve T hücrelerinin fonksiyonlarını düzenler. 6. kromozom kümesinin HLA-DP, HLA-DQ ve HLA-DR lokuslarındaki genler tarafından kodlanırlar. HLA sınıf II molekülleri, 2 yüksek polimorfik polipeptitten ve zincirlerinden oluşur. Zincirin sadece 2 alanı polimorfik olmayan bir bölgedir. CD4+ T hücresi ko-reseptörünün bağlanma bölgesini oluşturur (18).

HLA-G, birçok bağışıklık fonksiyonunu düzenleyen, klasik olmayan bir MHC sınıf I molekülüdür. Fizyolojik HLA-G ekspresyonu, amniyotik hücreler, eritroid öncüleri ve sitotrofoblastlar gibi fetal dokularla ve yetişkinlerde

immün ayrıcalıklı organlarla sınırlıdır. Tümörlerdeki ektopik ekspresyon, habis hücreler tarafından immün sürveyanstan kaçmak için kullanılan bir stratejiye işaret edebilir. HLA-G'nin zara bağlı ve çözünür olmak üzere iki formu vardır. Çözünür ve zara bağlı izoformların yapısı C-terminalinde farklılık gösterir. Ekstrasellüler domain ve intrasitoplazmik kuyruk, salgılanan izoformlarda kısa bir hidrofilik kuyruk ile değiştirilir. Bu farklılıklar, proteolitik olarak bölünmüş HLA-G izoformlarını, salgılanan HLA-G izoformlarından ayırt etmek için bir belirteç görevi görebilir. HLA-G, farklı hücreleri inhibe ederek toleransı indükler ve bu fonksiyona, hem çözünür hem de zara bağlı HLA-G'nin inhibe edici reseptörlere bağlanması aracılık eder. Literatürde HLA-G'nin çeşitli kanser türlerinde prognozu belirlemede önemli bir faktör olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (19).

4. HLA tarafından antijen sunumu

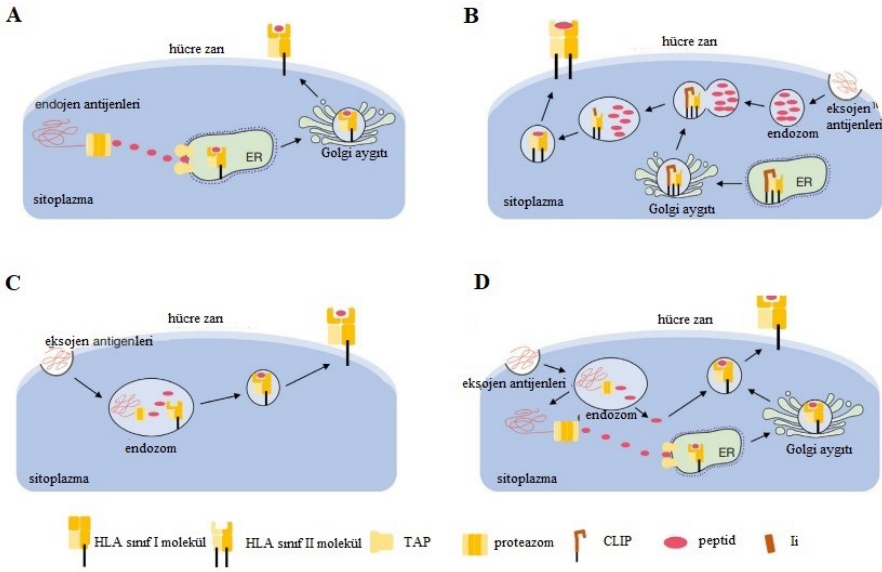
CD8+ T hücreleri, antikanser bağışıklığının birincil araçlarıdır ve CD8+ T hücre yanıtının modülasyonu, kanseri tedavi etmek için immünoterapinin merkezi bir odak noktası olmuştur. CD8+ T hücreleri, tümör hücreleri üzerindeki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) veya insan lökosit antijen sınıf I molekülleri tarafından sunulan antijenik peptitleri spesifik olarak tanıdığına, aktive olurlar ve tümör hücrelerini öldürürler. Tümör bölgesinde inhibitör sinyallerin varlığı nedeniyle, tümöre özgü T hücreleri genellikle işlevsizdir. Bu sinyallerin ICI ile ortadan kaldırılması, hastaların sadece bir kısmında olmasına rağmen, T hücrelerinin yeniden canlanmasına ve klinik etkinliğe yol açar. HLA-I tarafından kanser reddi antijenlerinin sunumu, ICI ve iNeST dahil olmak üzere antitümör CD8+ T hücre yanıtlarını uyarmayı amaçlayan immünoterapilerin başarısı için çok önemlidir ve HLA-I sunumunun tümörlerde ne ölçüde kusurlu olduğunu anlamak gereklidir. Etkili bir antitümör yanıtı ortaya çıkarmak için, antijen sunumunun iki farklı olayda başarılı olması gerekir. İlk olarak, kanser neoantijenleri, çoğunlukla dendritik hücreler (DC) olmak üzere profesyonel antijen sunan hücreler tarafından alınmalı ve saf CD8+ T hücrelerinin hazırlanması için çapraz sunulmalıdır. İkincisi, neoantijenlerin, hazır CD8+ T hücreleri tarafından tanınması ve öldürülmesi için tümör hücreleri tarafından doğrudan sunulması gerekir. Tümörler, bu iki adımda antijen sunumunu azaltmak ve immün tanımadan kaçmak için DC fonksiyonunun baskılanması ve antijen işleme ve sunum mekanizmasına (APM) müdahale ederek tümör hücreleri tarafından HLA-I ekspresyonunun aşağı regülasyonu dahil olmak üzere birçok

mekanizma geliştirir. HLA-I sunumunun tam aşağı regülasyonu, tümörler için bağışıklık tanımıyla önlemek amacıyla çekici bir kaçış mekanizması olarak görünse de, bağışıklık sistemi HLA-I sunumunun kaybını izlemek için önemli bir kontrol noktasına sahiptir (20).

Majör doku uygunluk kompleksi sınıf II (MHC-II), profesyonel antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan ve CD4+ yardımcı T hücrelerine kısa antijen peptitleri gösteren bir glikoprotein kompleksidir. Dendritik hücreler ve B hücreleri gibi insan antijen sunan hücreler, antijenlerin CD4+ T hücrelerine sunumu için büyük ölçüde HLA-II ile bağlantı halindedir. MHC-II'nin bu insan formu, tümör hücreleri de dahil olmak üzere diğer birçok insan hücre tipi tarafından koşullu olarak ifade edilebilir. İnsan hücreleri üzerindeki bu HLA-II molekülleri tarafından antijen sunumu, alfa ve beta zincirlerinin kombinasyonları yoluyla karşılık gelen heterodimerik proteinleri kodlayan kromozom 6 üzerinde üç lokus (DR, DQ ve DP) içerir. Endojen ve eksojen antijenik peptitlerin bu tür HLA-II sunumu, çeşitli patojenlere karşı güçlü bağışıklık tepkileri için gereklidir ve otoimmünite ve antitümör bağışıklığı açısından büyük öneme sahiptir. Örneğin; kütle spektrometrisi (MS) tabanlı çalışmalar, lenfoma ve melanom hücrelerinin HLA-II bağlamında somatik olarak mutasyona uğramış kanser peptitleri (neoantijenler) sunduğunu göstermiştir. Neoantijenlerin CD4+ T hücre tanınması, çeşitli insan tümör tiplerinde ve hayvan modellerinde yaygın olarak gözlemlenir; bu, HLA-II ile kısıtlanmış neoantijenlerin kanser immünoterapisi için potansiyel klinik öneminin altını çizer. Ek olarak, HLA-II tarafından sunulan neoantijenler, aşılınmış hastalardan alınan T hücrelerinde güçlü antitümör tepkileri ortaya çıkarır. HLA-II ile sunumun güvenilir bir şekilde tanımlanması, aşı adaylarına öncelik vermemizi ve potansiyel olarak immün terapilere yanıt verenleri belirlememizi sağlayacaktır (21).

HLA'lar, bağışıklık sisteminin tümör hücrelerini tanınmasını kolaylaştırmak için tümör antijenlerini T hücrelerine sunar. HLA moleküllerinin antijen peptitlerini bağlama ve bunları hücre zarında sunma sürecine antijen sunumu denir. Antijen sunumunun üç farklı yolu özetlenmiştir (Şekil 5). Tüm bu süreçler, tümör gelişimi sırasında meydana gelir ve immünoterapilere verilen yanıtlara aracılık eder. Endojen antijenler, proteazomlar tarafından sitoplazmada kısa peptitlere parçalanır ve bu kısa peptitler, antijen işleme ile ilgili taşıyıcı protein (TAP) yoluyla sitoplazmadan endoplazmik retikulum (ER) lümenine aktarılır (Şekil 5A). HLA sınıf II molekülleri, açık bağlanma oluklarına göre genellikle 13-25 kalıntı uzunluğundaki peptitleri bağlar. Eksojen antijenler endositoz veya fagositoz ile alınır ve endozomda peptitlere bölünür. HLA sınıf

II molekülleri ER'de sentezlenir ve burada üçüncü bir zincir olan değişmez zincir (Ii) ile eşleşirler (Şekil 5B). Bu etkileşim endojen peptitlerin MHC sınıf II yarığına yüklenmesini engeller. Ii, HLA sınıf II'yi hücreler aracılığıyla geç bir endozomal MHC sınıf II bölmesine (MIIC) yönlendirir. Ii, proteolitik olarak sınıf II ile ilişkili Ii peptidi (CLIP) adı verilen kısa bir peptit halinde MIIC'de bölünür ve bu peptitlerin sınıf II yarığına bağlanmasını bloke etmeye devam eder. DC'ler gibi belirli antijen sunan hücreler, eksojen antijenleri HLA sınıf I molekülleri ile işleme ve sunma yeteneğine sahiptir. Bu işleme çapraz sunum denir. Çapraz sunum sırasında, hücre dışı proteinler veya hücre birikintileri, endositoz veya fagositoz yoluyla DH'ler tarafından içselleştirilir ve ayrıca peptitlere indirgenir ve HLA sınıf I molekülleri üzerinde sunulur. Çapraz sunum için bildirilen vakuolar yolak ve sitozolik yolak olmak üzere başlıca iki yolak vardır (Şekil 5C) (22).



Şekil 5: Antijen Sunumunun Üç Farklı Yolağı

(A) Endojen antijenler çoğunlukla HLA sınıf I moleküler yolaklarla sunulur; (B) eksojen antijenler çoğunlukla HLA sınıf II moleküler yolaklarla sunulur; (C) eksojen antijenler vakuolar yolak ve sitozolik yolak dahil olmak üzere HLA sınıf I molekülleri tarafından çapraz sunulabilir (22).

Tüm MHC II alt tiplerinde olduğu gibi HLA-DR molekülünün iyi bilinen bir işlevi, antijen sunumuna katılmaktır ve bu nedenle bu molekül, profesyonel

antijen sunan hücrelerde (DC'ler, makrofajlar ve B hücreler) yüksek oranda ifade edilir. HLA-DR'nin NK hücreleri üzerindeki fonksiyonel rolü ilginçtir ve halen tartışmalıdır. Bir yandan, NK hücrelerinde HLA-DR ekspresyonu, artan IFN γ üretimi, yüksek proliferatif aktivite ve degranülasyon hızı gibi belirli özelliklerle ilişkilidir. Öte yandan, bu alandaki en eski çalışmalardan başlayarak, birkaç araştırma grubu, HLA-DR+ NK hücrelerinin belirli antijenleri yüzeylerinde işleyip sunma ve sonuç olarak spesifik T hücrelerinin aktivasyonunu ve çoğalmasını uyarma yeteneğini göstermiştir. Adaptif benzeri NK hücrelerinde son zamanlarda artan HLA-DR ekspresyonu tespit edilmiştir (23).

5. HLA-bağımlı immünoterapi

Bir hücrenin yüzeyinde HLA moleküllerine bağlı peptidlerin sunumu, bağışıklık sisteminin antijen sunum mekanizmasının çekirdeğini içerir. HLA ile sunulan peptitlerin tamamı, immünopeptidom olarak adlandırılır. HLA sınıf I veya sınıf II molekülleri, peptitleri sırasıyla CD8+ veya CD4+ T hücrelerine sunar ve böylece habis veya enfekte hücrelerin yok edilmesini tetikleyebilir. Antijenlerin HLA'ya bağımlı sunumunun temel avantajı, bu antijenlerin aynı zamanda hücre içi proteinlerden kaynaklanabilmesi ve yüzey proteinleriyle sınırlı olmamasıdır. Bu nedenle, potansiyel hedeflerin sayısı oldukça yüksektir ve bu da yeni antijenlerin tanımlanmasını kolaylaştırır. Peptit hedeflerinin HLA allotip kısıtlaması, geniş çapta uygulanabilir immünoterapi yaklaşımlarının geliştirilmesine ilişkin bir sınırlamayı temsil eder ve çeşitli HLA kısıtlamalarına sahip peptitlerin kombinasyonunu veya hasta (grup)-bireyselleştirilmiş yaklaşımları gerektirir. Peptit, DNA/RNA veya dendritik hücre aşılama yaklaşımları gibi çeşitli stratejiler, tümöre özgü T hücresi epitoplarını hedeflemek için geliştirilmiştir. Bu çalışmalar, bu tür aşılama yaklaşımlarının T-hücre tepkilerini indükleyebildiğini ve sadece küçük yan etkilerle iyi tolere edildiğini açıkça göstermiştir (24).

İnsan lökosit antijen sınıf I (HLA-1) molekülleri, CD8+ T hücrelerine ve doğal öldürücü hücrelere hücre içi kendi kendine peptit olmayan fragmanlar gösterir ve bu nedenle, malign hücreler ile konakçı bağışıklık sistemi arasındaki arayüzde kritik bir rol oynar. İmmün kontrol noktası blokajının (ICB) antitümör aktivitesi büyük ölçüde CD8+ T hücreleri ve bir dereceye kadar NK hücreleri ile HLA-1 etkileşimine bağlıdır. Her bir HLA-1 lokusu, sınırlı miktarda peptid fragmanını bağladığından, HLA-1 lokus homozigotluğu, CD8+ T hücrelerine ve NK hücrelerine sunulan neoantijenlerin sayısını sınırlar ve potansiyel olarak tümör immünojenitesini azaltır. Benzer şekilde, tümör hücreleri

üzerindeki HLA-1 lokuslarındaki heterozigote kaybı, tümör infiltrate eden lökositler üzerindeki artmış PD-L1 boyaması ile ilişkisi nedeniyle bir immün kaçış mekanizması olabilir. Artan PD-L1 ekspresyonundan potansiyel immün kaçış, HLA ekspresyonu aşağı regülasyonu olan kanser hastalarındaki kötü klinik sonuçları açıklayabilir. Ayrıca HLA-1'e bağlı immün aktivite, otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar durumlarla da bağlantılıdır ve bu, ICB'den immün bağlantılı olumsuz olayların (irAE'ler) gelişiminin arkasında olası bir açıklama olduğunu ima eder. Ayrıca HLA epitopları, spesifik antikorlar tarafından veya tek bir tümörle ilişkili antijene karşı bilinen bir T-hücresi reseptörü ile transdükte edilmiş T hücreleri kullanılarak adaptif T hücreleri transferi ile hedeflenebilir (25).

6. HLA'dan bağımsız immünoterapi

Kimerik antijen reseptörlerini (CAR'lar) veya "T gövdelerini" ifade eden T hücrelerinin adaptif transferi, kanser tedavisi için güçlü bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. CAR'lar, lenfosit aktivasyonunda yer alan reseptörlerden türetilen hücre içi sinyal alanlarına kaynaşmış bir antijene özgü tek zincirli antikor değişken fragmanından (scFv) oluşur. CAR'lar, MHC kısıtlaması ve antijen işlemeden bağımsız olarak tümör hücreleri üzerindeki çeşitli yüzey antijenlerine yüksek özgüllüğe sahip T hücrelerini fonksiyonel olarak yeniden yönlendirebilir ve bu nedenle tümörlerin immün tanımadan kaçmasını sağlayan ana mekanizmaları atlayabilir. CAR tedavisinin etkinliği, çok sayıda bağımsız denemede gözlemlenen bir CD19 yeniden yönlendirilmiş CAR'ı ifade etmek üzere tasarlanmış otolog T hücrelerinin uyarlamalı transferini takiben CD19 eksprese eden hematolojik malignitelerin tamamen ortadan kaldırılmasıyla kanıtlanır. Folat reseptörü α (α FR), CAR-T hücre tedavisi için çekici bir antijendir, çünkü α FR ekspresyonu, yumurtalık karsinomlarının yaklaşık %90'ında ve ayrıca endometriyum, böbrek, meme, akciğer, pankreas, kolorektal kanser ve mezotelyoma kanserlerindeki ekspresyonu, önceki kemoterapi uygulamasından etkilenmez. Böbrek, akciğer, meme ve tükürük bezleri gibi normal organlarda, α FR ekspresyonu sıfır veya düşüktür ve dolaşımdaki anti- α FR antikorları ve folik asit konjugatlarının erişemediği polarize epitel hücrelerinin apikal yüzeyi ile sınırlıdır (26).

CAR'lar, özgüllüğü yeniden yönlendiren ve T lenfositlerinin terapötik gücünü artıran sentetik reseptörlerdir. CAR'lar, HLA'dan bağımsız olarak antijenle etkileşime girer ve yalnızca hem aktive edici hem de kostimülasyon fonksiyonlarıyla donatıldıklarında sürekli T hücreleri proliferasyonunu mümkün kılar. CD28 veya 4-1BB kostimülasyon sinyal alanlarını içeren CD19'a özgü

CAR'lar, tekrarlayan ve dirençli akut lenfoblastik lösemi veya Hodgkin olmayan lenfoma hastalarında dikkate değer etkinlik göstermiştir. Çok sayıda klinik çalışmada remisyon oranları belirgin şekilde yükselmiş olsa da, relapslar yaygındır. Altta yatan birkaç nüks mekanizmasından biri, hedeflenen antijen için negatif olan veya ikincisini düşük bir seviyede eksprese eden nükseden bir tümörü ifade eden antijen kaçıdır. HLA'dan bağımsız TCR'ler veya HLA'dan bağımsız T hücresi (HIT) reseptörleri olarak adlandırılan reseptörler, CD28 bazlı CAR'lardan daha hassastır ve düşük yoğunluklu antijenlerin hedeflenmesi için yeni umutlar sağlar (27).

$\gamma\delta$ T hücreleri, enfeksiyonlar ve karsinogenez için stres gözetiminde ve bağışıklıkta benzersiz bir şekilde önemli roller oynar. İnsan $\gamma\delta$ T hücreleri, geleneksel $\alpha\beta$ T hücrelerinin temel bir özelliği olan HLA kısıtlamasından bağımsız olarak dönüştürülmüş hücreleri tanıyabilir ve öldürür. T hücresi reseptörüne ek olarak, $\gamma\delta$ T hücreleri genellikle sağlıklı hücrelerde bulunmayan ancak sıklıkla habis hücrelerde eksprese edilen stresle indüklenebilir yüzey moleküllerine bağlanan NKp30, NKp44 veya NKG2D gibi aktive edici doğal öldürücü reseptörleri eksprese eder. Bu nedenle, $\gamma\delta$ T hücreleri, tümör hücrelerini algılamak ve sitokin üretimi ile sitotoksikite dahil antikanser efektör mekanizmalarını başlatmak için en az iki bağımsız tanıma sistemiyle donatılmıştır. HLA'dan bağımsız güçlü antitümör aktiviteleri göz önüne alındığında, $\gamma\delta$ T hücrelerinin benzersiz potansiyelini yenilikçi hücrel kanser immünoterapilerine dönüştürme yönünde artan bir ilgi vardır. Periferik kandan izole edilen in vitro aktive edilmiş hücrelerle yapılan birçok çalışma, $\gamma\delta$ T hücrelerinin çeşitli katı tümörlere ve lösemi/lenfoma hücrelerine karşı güçlü ve HLA'dan bağımsız aktivitesini göstermiştir. $\gamma\delta$ T hücreleri, protümörjenik aktiviteler uyguladıkları veya tümör gerilemesine katkıda buldukları tümörlere sızabilir (28).

7. Sonuç

Patojenleri ve tümörleri savuşturma yeteneği, çoğunlukla, oldukça gelişmiş adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık sistemlerine bağlıdır. Uyarlanabilir bağışıklık sisteminin iki ana dalı- hücrel ve humoral- topluca hem dış (virüsler ve bakteriler gibi patojenler) hem de iç (tümörler) kötü niyetli ajanlara karşı koruma sağlar. Hücrel bağışıklığın temeli, MHC tarafından kodlanan bağışıklık gözetleme mekanizmasının hücre yüzeyi ifadesidir. Vücudun çoğu hücresi HLA sınıf I moleküllerini ifade ederken, özel antijen sunan hücreler hem HLA sınıf I hem de HLA sınıf II'yi ifade eder. HLA sınıf I ve II molekülleri, ağırlıklı olarak sırasıyla hücre içi ve hücre dışı kaynaklardan ortaya çıkan

proteinlerin proteolitik parçalanmasından türetilen peptitlere bağlanır ve bunları sunar. Bu HLA-peptit kompleksleri, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde görüntülenir ve patojenlerden veya tümörjenez yoluyla türetilenler gibi yeni peptitleri tanıma kapasitesine sahip CD8+ ve CD4+ T hücreleri tarafından incelenir. Bu nedenle, HLA moleküllerine bağlanan ve bağışıklık sistemine gösterilen peptitlerin kimliğini ve kimyasal çeşitliliğini anlamak, hastalıklarla mücadele etmek ve hastalıkları önlemek için bağışıklık tepkilerini manipüle etmenin anahtarıdır (29).

İnsan tümörlerinin, T hücresi tanımlı tümör ilişkili antijenleri (TAA) eksprese ettiğinin anlaşılması, T hücresi bazlı kanser immünoterapilerinin geliştirilmesinde mihenk taşı olmuştur. Bu bağlamda, kanser aşıları, benimsenen T hücre transfer terapileri ve mAb'leri içeren stratejiler, anti-tümör T hücre yanıtlarını iyileştirmeyi amaçlayan klinik ortamda test edilmiştir. CD4 T hücreleri, antitümör bağışıklığında önemli rol oynamaktadır. Th1-polarize CD4 T hücreleri tarafından tümör infiltrasyonu, farklı tümör tiplerine sahip hastalarda daha iyi hayatta kalma ile ilişkilendirilirken, Th2 ve Treg fenotiplerine sahip hücrelerin varlığı çoğunlukla kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu nedenle, CD4 T hücresi alt kümelerindeki heterojenlik ve plastisite, oldukça ilginç yeni terapötik perspektifler sağlar. Son gözlemler, CD4 T hücrelerinin, kanser immünoterapisinde büyük umut vaat eden bir antijen kategorisi olan "neoepitopların" algılanması ve tanınmasına karşı son derece hassas olduğunu göstermektedir (30).

T hücresi mühendisliğinin önemli bir amacı, fizyolojik, MHC ile sınırlı TCR'lerden veya MHC ile sınırlı olmayan CAR'lardan oluşan antijene özgü reseptörlerin genetik transferi yoluyla tümör hedefli T hücreleri üretmektir. CAR'lar, antijene özgüllüğünü ve T hücresi aktive edici özelliklerini tek bir füzyon molekülünde birleştirir. CD3 ζ veya Fc reseptörü γ zincirinin sitoplazmik bölgesini sinyal alanları olarak içeren birinci nesil CAR'lar, T hücresi sitotoksitesini etkili bir şekilde yeniden yönlendirir, ancak tekrarlanan antijen maruziyeti üzerine T hücresi çoğalmasını ve hayatta kalmasını sağlamada başarısızdır. Hem CD28 hem de CD3 ζ 'yi kapsayan reseptörler, farklı fonksiyonel özelliklere sahip çeşitli reseptör dizilerine hızla genişleyen ikinci nesil CAR'ların prototipleridir. CAR'ların immünojenikliği önlenbilirse, tasarımlarının çok yönlülüğü ve HLA'dan bağımsız antijen tanıma, CAR'ları hedeflenen kanser immünoterapilerinin geliştirilmesi için T hücre mühendisliğinde tercih edilen araçlar haline getirecektir. TCR'lere kıyasla, CAR'ların iki önemli avantajı vardır. Antijenin HLA'dan bağımsız tanınması, hastanın HLA'sından bağımsız

olarak geniş çapta uygulanabilir olmasını sağlar ve HLA ekspresyonunu aşağı doğru düzenleyen tümör hücrelerinin tanınmasını sağlar ve endojen TCR ile yanlış eşleşme riski yoktur (31).

HLA-G ekspresyonu, malignitelerin ilerlemesi sırasında, örneğin immün hücre sitolizini inhibe etmek, immün hücre apoptozunu ve reseptör bağlanması ve/veya trogositoz yoluyla düzenleyici hücrelerin oluşumunu indüklemek ve farklı immün efektör hücrelerin kemotaksisini bozmak gibi birçok etki gösterebilir. ILT2, B hücreleri, bazı T hücreleri, NK hücreleri, tüm monositler ve dendritik hücreler üzerinde eksprese edilir. ILT4 yalnızca monositler, dendritik hücreler ve nötrofiller tarafından ifade edilir. KIR2DL4, NK hücrelerinde ifade edilir ve CD160, sitotoksik CD8+T hücreleri ve NK hücreleri, küçük bir oranda CD4+T hücrelerinin yanı sıra endotelial hücreler tarafından ifade edilir. CD8 ağırlıklı olarak sitotoksik T hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir, ancak NK hücrelerinde de bulunabilir. HLA-G tarafından indüklenen doğrudan immüno-supresyon, CTL ve NK hücre lizisinin inhibisyonunu, allojenik CD4+ T hücre proliferasyonunu ve aktive edilmiş CD8+ T hücrelerinin ve CD8+NK hücre apoptozunun indüklenmesini içermektedir. HLA-G'nin dolaylı inhibitör immün etkileri, Treg, DC ve MDSC dahil olmak üzere toleranslı hücrelerin oluşumunu veya trogositoz sürecini indükleyebilir veya aktive edilmiş NK hücreleri, T hücreleri, monositler de çevrelerindeki hücrelerden HLA-G içeren zarlar alarak bağışıklık tepkilerini geçici olarak inhibe edebilirler (32).

Kanser immünoterapisi, birçok tedavi protokolünün önemli bir bileşeni haline gelen ve kanser hücrelerini mevcut tedavilerden daha spesifik ve daha güçlü bir şekilde hedefleyerek daha büyük tedavi için umut vaat eden bir tedavi yöntemidir. İmmünoterapi, genel olarak, aşılardan, sitokinlerin, antikorların veya bağışıklık hücrelerinin kendilerinin verilmesi yoluyla bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine karşı uyarılmasını ifade eder. İmmünoterapiler 'pasif' veya 'aktif' olarak kategorize edilebilir. Pasif ajanlar, doğrudan tümör üzerinde etki gösteren sitokinler, antikorlar ve transfer edilmiş bağışıklık hücrelerini içerir. Aktif immünoterapiler, kanser hücrelerini ortadan kaldırmak için kişinin kendi bağışıklık sistemini uyarır (aşılardan gibi). Tümör immünoterapisinin vaadi, toksisite olmadan etkililik sağlayabilen bağışıklık sisteminin mükemmel özgülüğünde ve nüksetmeyi önlemek için yaşam boyu immünolojik hafıza potansiyelinde yatmaktadır (33).

Tümör immünolojisi ve immünoterapi şu anda en heyecan verici ve hızla gelişen alanlardan biridir. Önemli kaynaklar, tümör mikroçevresinin immüno-supresif yönlerini en aza indirirken aynı anda bir antitümör immün

tepkisini maksimum düzeyde uyaran mekanizmalara odaklanmıştır. Geleneksel cerrahi, radyasyon ve/veya kemoterapi modalitelerinin gelecekte immünoterapi ile kombinasyon halinde kullanılması son derece muhtemel olduğundan, immünoterapinin kanser tedavisinde tek modalite haline gelmesi olası değildir. Herhangi bir antikanser tedavisi şeklinde, immünoterapi en iyi minimal rezidüel hastalık ortamında işe yarıyor gibi görünmektedir, bu da en uygun kullanımının cerrahi ve/veya radyasyon gibi lokal tümör terapileri ile adjuvan bir ortamda olacağını düşündürmektedir.

Kaynakça

1.Beelen NA, Ehlers FAI, Bos GMJ, Wieten L. Inhibitory receptors for HLA class I as immune checkpoints for natural killer cell-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* Oct 19 2022;doi:10.1007/s00262-022-03299-x

2.Amelio I, Melino G, Levine AJ. Bispecific antibodies come to the aid of cancer immunotherapy. *Mol Oncol.* Jul 2021;15(7):1759-1763. doi:10.1002/1878-0261.12977

3.Aptsiauri N, Cabrera T, Mendez R, Garcia-Lora A, Ruiz-Cabello F, Garrido F. Role of altered expression of HLA class I molecules in cancer progression. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2007;601:123-131. doi:10.1007/978-0-387-72005-0_13

4.Gondhowiardjo SA, Handoko, Jayalie VF, et al. Tackling Resistance to Cancer Immunotherapy: What Do We Know? *Molecules.* Sep 8 2020;25(18) doi:10.3390/molecules25184096

5.Hwang MS, Mog BJ, Douglass J, et al. Targeting loss of heterozygosity for cancer-specific immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Mar 23 2021;118(12) doi:10.1073/pnas.2022410118

6.Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol.* Aug 2020;17(8):807-821. doi:10.1038/s41423-020-0488-6

7.Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin.* Mar 2020;70(2):86-104. doi:10.3322/caac.21596

8.Carosella ED, Ploussard G, LeMaout J, Desgrandchamps F. A Systematic Review of Immunotherapy in Urologic Cancer: Evolving Roles for Targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. *Eur Urol.* Aug 2015;68(2):267-79. doi:10.1016/j.eururo.2015.02.032

9. Cha JH, Chan LC, Song MS, Hung MC. New Approaches on Cancer Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* Aug 3 2020;10(8)doi:10.1101/cshperspect.a036863

10. Roudko V, Greenbaum B, Bhardwaj N. Computational Prediction and Validation of Tumor-Associated Neoantigens. *Front Immunol.* 2020;11:27. doi:10.3389/fimmu.2020.00027

11. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science.* Apr 3 2015;348(6230):69-74. doi:10.1126/science.aaa4971

12. Morotti M, Albukhari A, Alsaadi A, et al. Promises and challenges of adoptive T-cell therapies for solid tumours. *Br J Cancer.* May 2021;124(11):1759-1776. doi:10.1038/s41416-021-01353-6

13. Castle JC, Uduman M, Pabla S, Stein RB, Buell JS. Mutation-Derived Neoantigens for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019;10:1856. doi:10.3389/fimmu.2019.01856

14. Morandi F, Airoidi I. HLA-G and Other Immune Checkpoint Molecules as Targets for Novel Combined Immunotherapies. *Int J Mol Sci.* Mar 8 2022;23(6) doi:10.3390/ijms23062925

15. Lin A, Yan WH. HLA-G/ILTs Targeted Solid Cancer Immunotherapy: Opportunities and Challenges. *Front Immunol.* 2021;12:698677. doi:10.3389/fimmu.2021.698677

16. Wu CL, Caumartin J, Amodio G, et al. Inhibition of iNKT Cells by the HLA-G-ILT2 Checkpoint and Poor Stimulation by HLA-G-Expressing Tolerogenic DC. *Front Immunol.* 2020;11:608614. doi:10.3389/fimmu.2020.608614

17. Abed A, Calapre L, Lo J, et al. Prognostic value of HLA-I homozygosity in patients with non-small cell lung cancer treated with single agent immunotherapy. *J Immunother Cancer.* Nov 2020;8(2)doi:10.1136/jitc-2020-001620

18. Sabbatino F, Liguori L, Polcaro G, et al. Role of Human Leukocyte Antigen System as a Predictive Biomarker for Checkpoint-Based Immunotherapy in Cancer Patients. *Int J Mol Sci.* Oct 2 2020;21(19)doi:10.3390/ijms21197295

19. Kluckova K, Durmanova V, Bucova M. Soluble HLA-G, its diagnostic and prognostic value and potential target molecule for future therapy in cancer. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(9):60-617. doi:10.4149/BLL_2021_097

20. Jhunjhunwala S, Hammer C, Delamarre L. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion. *Nat Rev Cancer.* May 2021;21(5):298-312. doi:10.1038/s41568-021-00339-z

- 21.Chen B, Khodadoust MS, Olsson N, et al. Predicting HLA class II antigen presentation through integrated deep learning. *Nat Biotechnol.* Nov 2019;37(11):1332-1343. doi:10.1038/s41587-019-0280-2
- 22.Wang C, Xiong C, Hsu YC, Wang X, Chen L. Human leukocyte antigen (HLA) and cancer immunotherapy:HLA-dependent and -independent adoptive immunotherapies. *Annals of Blood.* 2020;5(14)doi:10.21037/aob-20-27
- 23.Erokhina SA, Streltsova MA, Kanevskiy LM, Grechikhina MV, Sapozhnikov AM, Kovalenko EI. HLA-DR-expressing NK cells: Effective killers suspected for antigen presentation. *J Leukoc Biol.* Feb 2021;109(2):327-337. doi:10.1002/JLB.3RU0420-668RR
- 24.Bauer J, Nelde A, Bilich T, Walz JS. Antigen Targets for the Development of Immunotherapies in Leukemia. *Int J Mol Sci.* Mar 20 2019;20(6)doi:10.3390/ijms20061397
- 25.Iafolla MAJ, Yang C, Chandran V, et al. Predicting Toxicity and Response to Pembrolizumab Through Germline Genomic HLA Class I Analysis. *JNCI Cancer Spectr.* Feb 2021;5(1)doi:10.1093/jncics/pkaa115
- 26.Song DG, Ye Q, Poussin M, Liu L, Figini M, Powell DJ, Jr. A fully human chimeric antigen receptor with potent activity against cancer cells but reduced risk for off-tumor toxicity. *Oncotarget.* Aug 28 2015;6(25):21533-46. doi:10.18632/oncotarget.4071
- 27.Mansilla-Soto J, Eyquem J, Haubner S, et al. HLA-independent T cell receptors for targeting tumors with low antigen density. *Nat Med.* Feb 2022;28(2):345-352. doi:10.1038/s41591-021-01621-1
- 28.Kabelitz D, Serrano R, Kouakanou L, Peters C, Kalyan S. Cancer immunotherapy with gammadelta T cells: many paths ahead of us. *Cell Mol Immunol.* Sep 2020;17(9):925-939. doi:10.1038/s41423-020-0504-x
- 29.Ramarathinam SH, Croft NP, Illing PT, Faridi P, Purcell AW. Employing proteomics in the study of antigen presentation: an update. *Expert Rev Proteomics.* Aug 2018;15(8):637-645. doi:10.1080/14789450.2018.1509000
- 30.Costa-Nunes C, Cachot A, Bobisse S, et al. High-throughput Screening of Human Tumor Antigen-specific CD4 T Cells, Including Neoantigen-reactive T Cells. *Clin Cancer Res.* Jul 15 2019;25(14):4320-4331. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1356
- 31.Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. *Curr Opin Immunol.* Apr 2009;21(2):215-23. doi:10.1016/j.coi.2009.02.009

32.Lin A, Yan WH. Human Leukocyte Antigen-G (HLA-G) Expression in Cancers: Roles in Immune Evasion, Metastasis and Target for Therapy. *Mol Med*. Nov 2015;21(1):782-791. doi:10.2119/molmed.2015.00083

33.Helmy KY, Patel SA, Nahas GR, Rameshwar P. Cancer immunotherapy: accomplishments to date and future promise. *Ther Deliv*. Oct 2013;4(10):1307-20. doi:10.4155/tde.13.88

BÖLÜM III

ACİL SERVİSTE PALYATİF VE YAŞAM SONU BAKIM

Palliative and End of Life Care in Emergency Department

Tuğba DUZCU

(Öğr. Gör. Dr), Kastamonu Üniversitesi

tduzcu@kastamonu.edu.tr

ORCID:0000-0003-1471-2343

1. Giriş

“Yaşamı sınırlayan hastalığı” olan birey ve ailelerinin hayat kalitelerini iyileştirmek, bütüncül, multidisipliner, psikososyal ve ruhsal, fiziksel bakım verilmesi palyatif bakımı tanımlar (1). son on yıla bakıldığında palyatif bakım, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) aracılığıyla da desteklenen, kronik ağrıya ve yaşam sonu bakımda karşılanamamış ihtiyaçlara karşılık verirken; yaşam kalitesini en üst seviyede sürdürmenin, etik ve de tıbbi yönlerini vurgulamıştır. Sıklıkla palyatif onkoloji ünitelerinde kullanılmakla birlikte kapsamı genişlemiş ve acil servislere kadar uzanmıştır (2). Dünyamızın yaşlı nüfusu sürekli artmaktadır. ABD verilerine göre 2002’de 65 yaş üstü 12,7 milyon emekli vardı, 2030’da 72 milyondan fazla olması bekleniyor. Yaşlı sayısındaki artış, kaliteli palyatif bakıma olan ihtiyacı artırmaktadır (3). Türkiye’de palyatif bakım ihtiyacı ise benzer şekilde rapor edilmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı 2009 yılında 5 yıllık Ulusal Kanser Kontrol Programı başlatmıştır. Başlatılan bu program beş ana girişimden oluşmaktadır. Bunlar; tarama ve erken tanı, kayıt, önleme, tedavi ve palyatif bakım’dır. Palyatif bakım, en zayıf kanser kontrol uygulamalarından biridir. 2008 yılından önce ülkemizde palyatif bakım merkezi açılmamıştı. Şu anda sadece birkaç mevcut palyatif bakım merkezi acil bölümü olarak faaliyet göstermektedir. Ülkemizde palyatif bakım ihtiyacı olan hastaların sıklıkla acil servise başvurmalarının nedeni

palyatif bakım merkezlerinin yetersizliği (4). Acile başvuran hastaların akut olan semptomlarının tedavileri yapılmasına rağmen, hastaların uzun bir süreçte takip edilmemesi; acil servislere tekrar başvurmalarına, hasta takiplerinin veya bakımlarının aksamasına ve hasta veya hasta yakınlarının mağduriyet yaşamalarına yol açabilmektedir. Son dönem kalp yetmezliği ve karaciğer hastalığı, solid organ neoplazmı, inme, demans ve dejeneratif nörolojik hastalıklar, oksijen bağımlı pulmoner hastalıklar (KOA) gibi ilerleyici, kronik ve hayatı tehdit eden tanılarını olan hastalar palyatif bakım hastaları olarak değerlendirilmektedir (5).

2. Palyatif Bakım

Palyatif bakım; ciddi hastalığı olan , kronik ve ilerleyici hastalığı olan kişilerin semptomlarını en aza indirmek, hastayı rahatlatarak yaşam kalitesini maksimum seviyeye çıkarmak için uygulanan multidisipliner bir bakım türüdür (6). Önceden tedavilerin başarılı olmadığı terminal dönem (yaşam sonu dönem) hastalarda uygulanabilen bir yöntemken, şuan palyatif bakım tanı koyulduktan hemen sonra tedavilere ek olarak beraber yürütülen bir süreçtir (7). Latince “pallium” (örtmek, sarıp sarmalamak) sözcüğünden köken alan palyatif bakım kelimesi, “Palliative” anlamıyla hafifletici , yatıştırıcı, kısa süreli geçici bir çare bulmak şeklinde tanımlanır (8). 2002 yılında DSÖ palyatif bakım; Başta ağrı olmak üzere yaşamı tehdit eden hastalıkların neden olduğu sorunlar yaşayan hasta ve ailelerinin tüm fiziksel, psikososyal ve ruhsal sorunlarının erken teşhis ve etkin değerlendirmelerle önlenmesi ve ortadan kaldırılmasına yönelik yöntemlerle yaşam kalitesini artıran bir yaklaşım” olarak ifade etti. .” (9).

2.1. Palyatif Bakımın Tarihçesi

11. yüzyılda yolculuk sırasında tedavisi mümkün olmayan hastalıklara sahip olan kişilere gönüllüler aracılığıyla verilen uygulamalar ile palyatif bakımın ilk örnekleriyle görülmektedir (10,11). Modern yünden bakılırsa ilk hospis (son dönem hasta bakım merkezi) hizmeti; 1967 yılında Londra’da , sosyal hizmet uzmanı ve hemşire Cicely Saunders’ın kurduğu “St. Christopher’s Hospice” isimli kuruluştaki başlamıştır. 1975 yılında Kanada’nın Montreal kentinde ilk palyatif bakım hizmeti olan Royal Victoria Hastanesi açılmıştır (12,13). Kısa sürede palyatif bakım merkezlerinin sayısının artması ve ihtiyaçların artması ile palyatif bakım anlayışı hızla yaygınlaştı. Açık palyatif bakım merkezlerinin ortak özelliği palyatif bakımı bir insan hakkı olarak görmeleridir (14). DSÖ,

ilk olarak 1989’da palyatif bakımı tanımladı ve bu bakım daha çok darülaceze hizmetlerine uygulanabilir. Palyatif bakım terimi 2002 yılında güncellendi. 2003 yılında Dünya Palyatif Bakım Birliği (WPCA) kuruldu (14).

2.2. Dünyada ve Ülkemizde Palyatif Bakımın Gelişimi

Palyatif bakımın tanımı yeni bir disiplin olmasına rağmen, tıbbın diğer alanlarında da hızla yaygınlaşmaktadır. Bunun en önemli nedeni yaşamı tehdit eden ve tedavisi olmayan hastalıkların bakım ve tedavisinin her geçen gün önem kazanmasıdır (15). İngiltere’de 1999’da 236 palyatif bakım servisi (hastanede palyatif bakım hizmetleri ve yaşam sonu bakım), 400 toplum palyatif bakım servisi (palyatif bakım hizmetleri ve evde yaşam sonu bakım sağlayan kuruluşlar), 138 hastane hemşireliği vardı. ihtiyaçları karşılamak için destek birimleri ve 209 hastane. Palyatif bakım ve destek grubu kurulmuştur (16). Almanya palyatif bakım alanında kısa sürede önemli mesafeler kat eden ülkelerden biridir. Palyatif bakım hizmetleri Almanya’da 1983 yılında Köln Üniversitesi Cerrahi Anabilim Dalı bünyesinde ilk palyatif bakım ünitesinin açılmasıyla başlamıştır (17). 1991-1996 yılları arasında palyatif bakım hizmet birimlerinin sayısı kısa sürede önemli ölçüde artmıştır. Bunun nedeni ise Almanya Sağlık Bakanlığı’nın palyatif bakım modelleme çalışması başlatmış olmasıdır. Türkiye Tümör Vakfı’nın kurduğu “Kanser Sanatoryumu” ülkemizde uzun süreli palyatif bakım verebilen ve darülaceze konseptine yaklaşan ilk merkez oldu. 1993-1997 yılları arasında hizmet veren merkez, hastanede yatan hastaların sosyal güvenlik sistemi tarafından ödenmemesi, yetersiz bağış ve hasta ve yakınlarının palyatif bakım uygulamaları konusunda yetersiz bilgisi nedeniyle kapatılmıştır. Hacettepe Onkoloji Enstitüsü Vakfı, 2006 yılında darülaceze bakımı için tekrar denedi. Hacettepe Kanser Hastanesi yanında 12 odalı bir bakımevinde kurulmuştur. Hacettepe Umut Evi, bu konuda yasal düzenleme olmaması nedeniyle kanser hastalarına sonrasında tedavi ve kısa süreli barınma imkanı sunarken, kapsamlı palyatif bakım sağlayamamaktadır (18). Ülkemizde en uygun palyatif bakım modelini geliştirmek için Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kamu Hastaneler Kurumu ve Türkiye Genel Müdürlüğü’nün finansmanı ile 2010 yılında “Palya-Türk” projesi adlı bir araştırma sağlık hizmeti başlatılmıştır. Bu proje kapsamında;

- İl hastaneleri 2-4 yataklı palyatif bakım merkezleri kuracak
- Ülke çapında 15-20 yataklı multidisipliner bir palyatif bakım merkezi kurmak

• Son döneminde tedaviye yanıt vermeyen hastalara yaşam sonu bakım (Hospital of Compassion, Home of Compassion) hizmetlerinin hastaneye çok uzak olmayan, ev benzeri bir ortamda sunulması amaçlanmaktadır (19).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürünün 09.10.201 tarih ve 60 sayılı Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulanmasına İlişkin Usul ve Esaslar Hakkında Yönergesi. Hastane palyatif bakım hizmetleri; 7 Temmuz 2015 tarihinde hizmetin kriterlerini, fiziki koşullarını, kişisel donanımlarını ve özelliklerini düzenleyen yeni bir yönetmelik yayımlanmıştır (20).

2.3. Palyatif Bakım İhtiyacı Olan Hastalar

Palyatif bakım dünya haritasında yaşamın sonunda palyatif bakım gerektiren hastalıklar yetişkinler ve çocuklar için ayrı ayrı tanımlanmaktadır. Yetişkinler yani 15 yaş üstü bireyler için, kardiyovasküler hastalıklar (ani ölüm hariç), Alzheimer hastalığı ve diğer bunama hastalıkları, karaciğer sirozu, kanserler, diabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), AIDS, böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı, multipl skleroz (MS), romatoid artrit, ilaca dirençli tüberküloz; 15 yaş altı çocuklarda: karaciğer sirozu, hematolojik hastalıklar, doğumsal anomaliler (kalp hastalıkları hariç), menenjit, immünolojik hastalıklar, AIDS, nörolojik hastalıklar, böbrek hastalıkları ve yenidoğan hastalıkları (3). 2013 yılında İzmir Kamu Hastaneler Birliği tarafından düzenlenen Palyatif Bakım ve Hastane Çalıştay raporu göre palyatif bakım bölümünde yatış kriterleri tanımlanmıştır (21). Bunlar:

1. Tedaviye rağmen VAS (Visual Analog Scale) ağrı skalası ≥ 5 olan, ağrıya bağlı uyku bozukluğu olan, dinlenmeye rağmen ağrısı devam eden ve yan etkiler nedeniyle medikal tedavi edilemeyen hastalar,
2. Beslenme Riski Taraması 2002 (NRS 2002) ≥ 3 malnütrisyonlu hasta, oral beslenemeyen, son 6 ayda 1000 kg'dan fazla kilo veren, oral beslenme sorunları nedeniyle enteral veya parenteral beslenmeye ihtiyaç duyan,
3. Evre III - IV (Norton /Braden) lakrimal yaralar ve enfekte ve/veya dirençli yaraları olan hastalar,
4. Etiyolojisi belirsiz veya çoklu deliryum tanısı olan hastalar,
5. İhmal ve suistimal, örn. düşme, idrar kaçırma, geriatrik sorunları olan hastalar,
6. Klinik tablosu aniden değişen kronik nörolojik hastalık
7. Son dönem HIV (Human İmmunodeficiency Virus) hastaları (21,22).

2.4. Palyatif Bakım Ekibi

Palyatif bakım hizmeti; Palyatif bakım, hemşireler, tıp uzmanları, psikologlar, sosyal hizmet uzmanları, fizyoterapistler, ruh sağlığı uzmanları, eczacılar, din görevlileri ve gönüllülerden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından sağlanmalıdır (23). Palyatif bakım çok iyi multidisipliner ekip çalışması gerektirir. Palyatif bakım ekipleri, palyatif bakımın amaç ve ilkeleri, destekleyici iletişim biçimleri ve semptom yönetimi konusunda eğitilmelidir(24).

2.5. Palyatif Bakım Modelleri

Önerilen palyatif bakım modelleri çok farklı olmakla birlikte ortak amaçları; Hasta ve yakınlarının beklentilerini dikkate alarak, hasta ve yakınlarına uygun fiziksel, duygusal ve psikososyal desteğin sağlanmasıdır. Bu amaca ulaşmak için hizmetin hastanın kendi evinde veya ev sıcaklığında bir hastane ortamında yapılması gerekir (25). Palyatif bakım söz konusu olduğunda, ana hedef ortam hastanın ev ortamıdır. Amaç, hastanelerde hastalara kendi evlerinde verilebilecek düzeyde palyatif bakım sağlamaktır. İyi bir organizasyon sayesinde hasta 7 gün 24 saat palyatif bakıma ulaşabilir (26).

Hospis: Tıbbi tedavi yerine, yaşamı tehdit eden bir hastalığa yakalanan kişilerin onurlu bir şekilde ölmesini sağlayan, hastalığın son evresinde yaşam kalitesini artıran bir hizmettir (27). Programların ve ülkelerin sunulma ve hizmetlerin sunulma biçiminde çeşitli farklılıklar olabilir (28).

Gündüz Birimleri: Ölümcül hastaları sosyal izolasyondan korumak ve semptomatik tedavi sağlamak için tasarlanmış kulüp benzeri ortamlardır (29).

Palyatif Bakım Ayakta Tedavi Hizmetleri: Ölümcül hastalığa veya kanser hastalarına palyatif destek sağlayan polikliniklerdir (30).

Palyatif Bakım Üniteleri: Bireylerin hayatlarının son anlarında gereksiz tetkiklerle uğraşmayarak etkin semptomatik tedavi görmelerini sağlamak amacıyla hastane içi tesislerdir (31).

2.6. Dünyada Palyatif Bakım

Palyatif bakım uygulamaları ile ilgili olarak Wright ve arkadaşlarının (32) 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada ülkeler dört başlık altında toplanmıştır:

Grup1: Bunlar, palyatif bakım veya hospis hizmetlerinin planlanmadığı ülkelerdir

Grup2: Palyatif bakım veya hospis hizmetleri yeniden yapılanmaya başlayan ancak yeterli seviyeye ulaşmamış ülkelerdir ve Türkiye de bu gruba dahildir.

Grup3: Bu grup, artan yerel destek, morfinin mevcudiyeti, finansman kaynakları, bir veya daha fazla palyatif bakımevi uygulamasının varlığı ve bu gruptaki ülkelerde bakımevi organizasyonlarının eğitimi ile karakterize edilir.

Grup 4: Bu grup ülkelerde palyatif ve/veya darülaceze uygulamaları sağlık sistemine geniş çapta entegre edilmiştir. Bunlar, halkın ve sağlık profesyonellerinin palyatif bakımdan haberdar olduğu ve üniversiteler ve ulusal topluluklarla akademik bağlantılarının olduğu ülkelerdir.

Lynch ve arkadaşları, Wright ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan bu çalışmayı güncellemiş ve aşağıdaki şekilde sunmuşlardır (33):

Grup 1 Ülkeler (Bilinen Palyatif-Hospis Bakım Hizmeti Olmayan Ülkeler):Bu, palyatif bakımın tanınmadığı bir grup ülkedir.

Grup 2 Ülkeler (Palyatif-Hospis Bakım Hizmeti Yapılanma Aşamasındaki Ülkeler): Bu grup ülkelerde, palyatif darülaceze hizmetinin uygulandığına dair kanıtlar vardır, ancak kusursuz hizmet yoktur.

Grup 3a Ülkeler (İzole Palyatif Bakım Sunan Ülkeler): Bu grup, finansmanın yetersiz veya bağışa bağımlı olduğu, morfinin temin edilmesinin zor olduğu, genellikle evde bakımın ön planda olduğu ve hizmetin ülke nüfusunun tamamına yeterince hizmet verilemeyecek durumda olduğu ülkeleri kapsamaktadır.

Grup 3b Ülkeler (Genelleştirilmiş Palyatif Bakım Hizmeti Sunan Ülkeler): Bu ülke grubunun morfine, birçok mali kaynağa, sağlık sisteminden bağımsız palyatif bakımevlerine ve eğitim faaliyetlerine erişimi olduğu tespit edildi. Türkiye de bu gruba dahildir.

Grup 4a Ülkeler (Palyatif-Hospis Bakım Hizmetinin Sağlık Hizmetlerine Ön Entegrasyon Aşamasında Olduğu Ülkeler): Pek çok tür ve türde sağlayıcı vardır, morfin ve diğer bazı etkili ağrı kesiciler mevcuttur, sağlık profesyonelleri ve yerel topluluk arasında palyatif bakım bilinci gelişmektedir, eğitim faaliyetleri yürüten kuruluşlar ve ulusal bir palyatif bakım derneği veya hayır kurumu bulunmaktadır. kavram olarak, ancak palyatif bakımın politika üzerinde çok az etkisi vardır.

Grup 4b Ülkeler (Palyatif-Hospis Bakım Hizmetinin Sağlık Hizmetine Gelişmiş Entegrasyon Aşamasında Olduğu Ülkeler): Her türlü palyatif bakım, bu ülkelerdeki farklı yerlerde bulunan bir dizi sağlayıcı tarafından sunulmaktadır. Genel halk ve sağlık profesyonelleri palyatif bakımın geniş ölçüde farkındadır, en güçlü ağrı kesiciler ve morfin kolayca bulunabilir, palyatif bakım politikayı,

özellikle kamu politikasını önemli ölçüde etkiler, iyi bilinen eğitim merkezleri, akademik bağlantılar vardır. ulusal bir palyatif bakım derneği olan üniversiteler ve ülkelerle kurulmuştur (33).

2.7. Türkiye’de Palyatif Bakım

2010 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu işbirliği ile palyatif bakım uygulamalarının sağlık sistemine en uygun şekilde uyarlanması amacıyla Palya-Türk projesi geliştirilmiştir. Bu proje ile her ildeki hastanelerde 2-4 yataklı Palyatif bakım merkezleri, ülke genelinde ise 15-20 yataklı farklı disiplinlerin birlikte çalışabileceği daha kapsamlı Palyatif bakım hizmeti verebilecek onkoloji merkezlerinin kurulması ve terminal dönemdeki hastaların hizmet alabilmesi için ev ortamına benzer nitelikte ve hastanelere yakın bulunan 30 yataklı hospisler kurulması planlanmıştır (34). Palyatif bakım merkezlerinin sorumluluğu hususunda Sağlık Bakanlığı’nın hazırladığı yönetmeliğe göre anestezi uzmanlarının tercih edildiği görülmüştür (35). Türkiye’de palyatif bakım uzmanlığı bulunmamaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu’na göre, 2020 yılında yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki payı %9,5’tir. İstatistiksel çalışmalar, yaşlı nüfus payının önümüzdeki yıllarda önemli ölçüde artacağını göstermektedir (36). Yoğun bakımda yatan hastalar incelendiğinde bu hastaların ortak özelliği önemli bir bölümünün yaşlı olmasıdır (37). Bir çalışma, palyatif bakımın birinci basamakta sağlanmasının zor olacağı ancak uygun maliyetli olacağı sonucuna varmıştır (38). Gelişmiş ülkelerdeki palyatif bakım ve darülaceze uygulamaları sisteme entegre olmasına rağmen ülkemizde palyatif bakım alanında gelişme devam etmektedir (39).

2.8. Palyatif Bakım Uygulanmasında Engeller

Palyatif bakımın temel ilkeleri henüz tanımlanmamıştır, ancak uyarlamalar her ülkenin sosyo-kültürel, ekonomik, dini ve yasal farklılıklarını dikkate alınmalıdır. Gelişmiş ülkelerde palyatif hizmetlerin verilmesini engelleyen durumlar bulunmaktadır. Ülkemizde palyatif bakımın önündeki engeller şunlardır:

- Sağlık çalışanlarının palyatif bakım eğitiminin yeterli olmaması,
- Palyatif bakım dalının bir uzmanlık alanı olarak nitelendirilmemesi,
- Toplumda ve sağlık çalışanları arasında palyatif bakım farkındalığının az olması,

- Kaliteli bir palyatif bakım hizmeti verme ile ilgili yetersizlikler,
- Palyatif bakım hizmetinin sigorta kapsamında olmaması ve yeterli mali desteğin sağlanamaması,
- Sadece küratif tedavilerin uygulanmasına odaklanılması,
- Hastanelerin fiziki şartlarının palyatif ve yaşam sonu bakım için yeterli olmaması,
- Kanun ve mevzuatlar ile palyatif bakımın yeterince desteklenmemesi,
- Sağlık personellerinin iş yükünün fazla olması ve eğitilmiş personelin az olması,
- Sağlık personeli ve hastalarda opioide karşı olan önyargı (yan etkiler, bağımlılık),
- Opioid ilaçlara ulaşma konusunda zorluklar,
- Toplumun ölüm hakkında konuşma konusunda çekingenliği,
- Sağlık personellerinin kötü haber verme ile ilgili yeterli olmaması (40).

3. Palyatif Bakım Etiği

Journal of the American Medical Association’da yayınlanan bir makalede palyatif bakımın yaşam kalitesini nasıl etkilediğinden bahsedilmiş ve hastanın yaşam kalitesini artırmayan uygulamaların yaşamı uzatmadığı, ruhsal, fiziksel ve finansal açıdan zararlı olduğu vurgulanmıştır (41). Palyatif bakım için son dönem hastalarla ilgili kararlarda, hastaların sağlığının düzelme ihtimalinin düşük olduğu, kullanılan tedaviden çok az fayda beklendiği veya hiç fayda beklenmediği ve aynı zamanda daha fazla olduğu durumlarda bu tedaviler gereksiz ve yararsız bulunmuştur. Pahalı veya riskli (42). Biyoetik alanında yararsız kavramının temel koşulu vardır (43):

1. Bu terimin tıp alanında kullanımı,
2. Amaca ulaşmanın bir anlamı olmadığına veya sonucun çabaya değmediğine karar verilir,
3. Yararsız ile yararlı kavram arasında ince bir çizgi vardır,
4. Psikolojik, fiziksel ve ekonomik olarak yüklerin olmasıdır.

Palyatif bakımda en önemli kararlar kalp durması veya solunum durması ile ilgili taleplerdir. Bir hedef olmadığı için bu gibi durumlarda belirli tıbbi işlemlere başlanmaması, kalp veya solunum sistemi durduğunda resüsitasyon yapılmaması veya ventilatöre bağlanmaması gibi yönergelere uyulur. Tedaviyi gereksiz olarak artırmama talimatı (Do not escalate/ DNE) bunlara örnek olarak

verilebilir. Bu tür talimatlarda solunum destek cihazına bağlanmak istememe veya inotrop ilaçların verilmesinin durdurulması beyanı bulunmaktadır (44). Kişi kardiyak arrest geçirdiğinde ulaşılabilecek olumlu bir hedef olmadığında yeniden canlandırma uygulamasının yapılmaması için yeniden canlandırmama talimatı (Do not resuscitate/ DNR) düzenlenmiştir. Terminal dönem hastaları ve yoğun bakıma yatırılıp solunum destek cihazına bağlanma kararları için, yalnızca DNR talimatı yetmemekle birlikte, öncesinde DNE talimatı da gerekli olmaktadır. Ayrıca, terminal dönemdeki hastalar için nazogastrik tüp uygulaması ve antibiyotik ilaç uygulamalarının da DNE talimatı içinde belirtilmesi gerekmektedir (45). Terminal dönem hastaları için derin sedasyon veya analjezi ve DNR kararı gibi uygulamalar, çözümlenmeyi bekleyen yasal ve etik sorunlar olarak değerlendirilmektedir (46). Amerikan Kalp Derneği (AHA) yayınladığı kılavuza göre hastanın bir DNR talimatı bulunmuyorsa veya kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) yararsız bir uygulama değilse, kardiyak arrest geçiren hastaya CPR uygulanması önerilmektedir (47, 48). DNR talimatının uygulanmasının hukuki düzenlemeleri ile ilgili ülkeler arasında farklı uygulamalar bulunmaktadır. Ülkemizde ise DNR talimatı ile ilgili herhangi bir düzenleme olmamakla birlikte Türk Tabipleri Birliği Etik Bildirgeler Çalıştayı'nın "Yaşamın Sonuna Dair Etik Bildirge" başlıklı kısmında bazı öneriler bulunmaktadır. Bunlar: "Canlandırmama istemi hem hasta tarafından ve canlandırmanın tıbbi olarak yararsız olduğu durumlarda hem de hekim tarafından verilebilir. Hastanın dosyasına canlandırmama isteği açık şekilde yazılmalı ve imzalanmalıdır. Gelecekte talep edilen bu karar, hastanın doktoru, hastanın kendisi ve gerekirse ailesi ile tartışılmalıdır. Hastanın medikal durumu değerlendirildikten sonra resüsitasyon uygulamasının hastaya herhangi bir tıbbi faydası olmadığı için resüsitasyon yapılmaması talebine saygı gösterilmelidir." (49). Vurgulanması gereken bir diğer nokta da hastanın nerede istediğidir. hasta zihniyetini etkileyebilir, bu konudaki araştırmalar ülkemizde sınırlıdır. Bu faktörlerden bazıları şunlardır (50):

1. Hastanın sosyal **çevresi** ve yaşamı,
2. Bakıcının hastayla ilgilenme yeteneği,
3. Hastanın etrafındaki insanlar için endişesi,
4. Gönüllünün konumu ve bakıcıların tutumları,
5. Hastanın mevcut hastalıkları tedavi edilebilir olması,
6. Hastanın var olan insanlık onurunu kaybetmek istememesi,
7. Hasta ve bakıcı güvenliği algıları,

8. Hastanın hospis bakımına ilişkin düşünceleri,
9. Önceki hastane deneyimi,
10. Hastanın sosyal hizmetlerle ilgili düşünceleri ve deneyimleri,
11. Hastanın evde bakım hizmetleri hakkındaki düşünceleri,
12. hastanın ölümle ilgili dini inançları,
13. Kişinin daha önceki ölüm deneyimleri arasında sıralanabilir.

4. Palyatif Bakım ve Acil Tıp

Acil servise ciddi bir hastalık ile gelen; İşlevsel bozukluğu olan bir grup yaşlı yetişkin, önemli ölçüde palyatif bakım gerektirir ve birçok ciddi semptomu vardır. Genel olarak acil tıbbın görevi, akut hastaların hayatını koruyarak bir hastalığı yürütmektir. Ne yazık ki hasta hastalar için acil serviste uygulanan geleneksel yaşam boyu tedaviler hastaların beklentilerini ve istenen sonucu karşılamayabilir ve acil bakım hastaların ihtiyaçlarını karşılayamayabilir (51). Palyatif bakım hasta merkezlidir, hastalık merkezli değildir ve yaşam kalitesini iyileştirmek için semptomların giderilmesine odaklanır. Bu, alitta yatan hastalığa bakılmaksızın önceliğin akut ağrı ve kusma gibi semptomları azaltmak olduğu acil servis ile tutarlıdır. Acil durum personeli, giderek artan sayıda kronik hastalığı olan hastayı düzenli olarak tedavi etmektedir. Acil tıp kliniğindeki ilk tedavi seansı, ileri tedavi planlarının ve hasta davranışlarının şekillenmesinde çok önemli rol oynar (52). Acil serviste kritik hastaların bakımı, cerrahi ve travma öykülerinin dahil edilmesi ve palyatif bakım kaliteli hizmet için şarttır (53). Palyatif ve yaşam sonu bakımını başlatmaya uygun hastalarda acil durum personelinin katılımına artan bir ilgi vardır. Acil serviste palyatif bakım için ideal bir model yoktur, ancak erken palyatif ve yaşam sonu konsültasyonu, hastaların ve ailelerinin kaliteli yaşam sonu bakımı almasına yardımcı olabilir. Palyatif bakım hizmeti, hastaların hastanede kalış sürelerini kısaltarak acil servis ziyaretlerinin sayısını azaltabilir (54).

Kaynakça

1. Quest TE, Marco CA, Derse AR. Hospice and palliative medicine: new subspecialty, new opportunities. *Annals of emergency medicine*. 2009;54(1):94-102.
2. Di Leo S, Alquati S, Autelitano C, Costantini M, Martucci G, De Vincenzo F, et al. Palliative care in the emergency department as seen by providers and users: a qualitative study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2019;27(1):88.

3. Somogyi-Zalud E, Zhong Z, Lynn J, Hamel MB. Elderly persons' last six months of life: findings from the Hospitalized Elderly Longitudinal Project. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(S1):S131-S9.
4. Walker DK, Edwards RL, Bagcivan G, Bakitas MA. Cancer and palliative care in the United States, Turkey, and Malawi: Developing global collaborations. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*. 2017;4(3):209.
5. Tintinalli J. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide: McGraw-Hill Education; 2016. 6. Morrison RS, Meier DE. Palliative care. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(25):2582-90.
7. KIVANÇ MM. Türkiye'de palyatif bakım hizmetleri. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*. 2017;4(2):132-5. 8. Kabalak A, Öztürk H, Erdem AT, Akın S. SB Ulus Devlet Hastanesi'nde Kapsamlı Palyatif Bakım Merkezi Uygulaması. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2012;2(2):122-6. 61
9. Alliance WHO/WPC. *Global Atlas of Palliative Care at the End of Life* 2014.
10. Mert H, Barutcu CD. Kalp Yetersizliğinde Palyatif Bakım. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2012;11(2).
11. Bruera E, Billings J, Lupu D, Ritchie C. Academic Palliative Medicine Task Force of the American Academy of Hospice and Palliative Medicine. AAHPM position paper: requirements for the successful development of academic palliative care programs. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(4):743-55.
12. Organization WH. Who definition of palliative care ,2009.
13. Twycross RG. Hospice care—redressing the balance in medicine. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1980;73(7):475-81.
14. Brennan F. Palliative care as an international human right. *Journal of pain and symptom management*. 2007;33(5):494-9.
15. Sabatowski R, Radbruch L, Nauck F, Roß J, Zernikow B. *Wegweiser Hospiz und Palliativmedizin Deutschland 2006/2007*. Hospiz, Wuppertal. 2006.
16. Jackson A, Eve A. *Directory 99-hospice and palliative care services in the United Kingdom and Republic of Ireland*. Hospice Information Service at St Christophers London. 1999:21-6.
17. BAG B. Almanya örneğinde sağlık sisteminde palyatif bakım uygulamaları. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi*. 2012;27(3). 62
18. ASLAN Y. Türkiye'de ve Dünya'da palyatif bakım modellerine genel bakış. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*. 2020;2(1):19-27.

30. Bakanlığı TCS. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Kanser Kontrol Planı 2013-2018.

31. Müdürlüğü TSBSHG. Palyatif bakım hizmetlerinin uygulama usul ve esasları hakkında yönerge. 07.07.2015. 32. Bakanlığı S. Kamu Hastaneler Genel Müdürlüğü, Palyatif Bakım Hizmetleri 2019.

33. İnan N. Palyatif bakım organizasyonu nasıl olmalı? Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon-Özel Konular. 2017;10(1):20-4.

34. Network N. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer Version. 2016;2.

35. Planlamaları PBSBTv. 2019.

36. Lagman R, Walsh D, editors. Integration of palliative medicine into comprehensive cancer care. Seminars in oncology; 2005: Elsevier.

37. Aydoğan F, Uygun K. Kanser hastalarında palyatif tedaviler. Klinik Gelişim. 2011;24(3):4-9.

38. Emanuel LL, Librach SL. Palliative Care E-Book: Core Skills and Clinical Competencies: Elsevier Health Sciences; 2011. 64

39. Sucaklı MH, Koşar Y. Palyatif bakım ve yaşam kalitesi. Klinik Tıp Aile Hekimliği. 2014;8(3):34-9.

40. Uslu FŞ, Terzioğlu F. Dünyada ve Türkiye’de Palyatif Bakım Eğitimi ve Örgütlenmesi. Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi. 2015;4(2):81-90.

41. Care EiPaE-o-L. 2019.

42. Ramjan JM, Costa CM, Hickman LD, Kearns M, Phillips JL. Integrating palliative care content into a new undergraduate nursing curriculum: The University of Notre Dame, Australia–Sydney experience. Collegian. 2010;17(2):85-91.

43. Ozcelik H, Fadiloglu C, Karabulut B, Uyar M. Palliative care activity in the field of oncology in Turkey. Journal of palliative care. 2010;26(4):305-10.

44. Komurcu S. Current status of palliative care in Turkey. Journal of pediatric hematology/oncology. 2011;33:S78-S80.

45. Grudzen CR, Richardson LD, Morrison M, Cho E, Sean Morrison R. Palliative care needs of seriously ill, older adults presenting to the emergency department. Academic Emergency Medicine. 2010;17(11):1253-7. 46. Lamba S, Mosenthal AC. Hospice and palliative medicine: a novel subspecialty of emergency medicine. The Journal of emergency medicine. 2012;43(5):849-53.

46. Mosenthal AC, Murphy PA. Trauma care and palliative care: time to integrate the two? Journal of the American College of Surgeons. 2003;197(3):509-16. 65

47. Lamba S, Quest TE. Hospice care and the emergency department: rules, regulations, and referrals. *Annals of emergency medicine*. 2011;57(3):282- 90.
48. Wright M, Wood J, Lynch T, Clark D. Mapping levels of palliative care development: a global view. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(5):469- 85.
49. Lynch T, Connor S, Clark D. Mapping levels of palliative care development: a global update. *J Pain Symptom Manage* 2013;45(6):1094-106.
50. Yılmaz Ö, Bahat G. Yaşlıda hastane temelli palyatif bakım ve hospis. In: Naharcı Mİ (edt.). *Geriatrici*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. 32-44.
51. Keskinç B, Gültekin M, Karaca AS (eds). *Türkiye Kanser Kontrol Programı*. 1. baskı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın; 2016.
52. Benli AR, Erbesler ZA. Türkiye’de Palyatif Bakımda Uygulama ve Anlayış Farklılıkları. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2016;20(1):5-6.
53. Turgay G. Sağlık Personelinin Palyatif Bakıma İlişkin Görüşleri (Yüksek Lisans Tezi). Ankara: Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2010.
54. İstatistiklerle Yaşlılar, 2020.

BÖLÜM IV

OBEZ HASTALARDA ANESTEZİ RİSKLERİ

Risks of Anesthesia in Obese Patients

Serpil BAYINDIR

*(Uzm. Dr.) Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği, Elazığ/Türkiye, E-mail: serpilbayindir@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7250-7060*

1. Obezite

Obezite; Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre vücutta sağlığı tehdit edecek düzeyde anormal ve aşırı yağ birikimidir. Günümüzde artan prevalansı ile global bir sağlık problemi haline gelmiştir. Gün geçtikçe anesteziistler acil veya elektif cerrahiler için obez hastalarla daha sık karşılaşmaya başlamış ve daha fazla risk altına girmişlerdir. Obezite hipertansiyon, diyabet, obstrüktif uyku apnesi (OSA), obezite hipoventilasyon sendromu, astım, lenfödem, karaciğer hastalığı (yağlı karaciğer), böbrek gibi tıbbi komorbiditelerin insidansını artırdıkları için anesteziistler için bir zorluk oluşturmaktadır.

Obezite için en yaygın kullanılan sınıflandırma parametresi ağırlık (kg)/boy (m²) oranı vücut kitle indeksinin (VKİ) değerine göre yapılmaktadır.

Tablo 1. Obezite sınıflandırması

Sınıflama	BKI (kg/m ²)
Zayıf	< 18.5
Normal kilolu	18.5-24.9
Fazla kilolu	25-29.9
Obezite sınıf 1	30-34.9
Obezite sınıf 2	35-39.9
Obezite sınıf 3	40-49.9
Morbid obez	50-59.9
Süper morbid obez	> 60

2. Patofizyolojik değişiklikler

Obezite pek çok organ sistemini etkileyip olumsuz sonuçlara yol açtığını yüzyıllar önce tıbbın babası olarak anılan Hipokrat (Hippokrates) daha o zamanlar “Ani ölüm şişmanlarda zayıflara göre daha sık görülür” diyerek obezitenin sebep olduğu sorunları tespit etmiştir. Organ sistemleri üzerindeki patofizyolojik değişiklikler çeşitli komorbiditeleride beraberinde getirmektedir.

Solunum sisteminde; vücut boşlukları ile mediastende adipoz dokunun fazla olması akciğer ve göğüs duvarının ekspansiyonunu engelleyici etkisi vardır. Yağ birikimi diyafragmanın yukarı doğru itilmesine, ventilasyon sonrası aşağı yönlü hareketinin kısıtlanmasına, intraplevral basıncın yükselmesine ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin (FRK) azalmasına sebep olur. Tidal volüm belirgin şekilde azaldığı için hava yolu direnci ve solunum sayısı artmıştır. Obezite hipoventilasyon sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları gibi solunum fonksiyonlarının bozulduğu hastalıklarda artış gözlenmiştir (1).

Kardiyovasküler ve hematolojik sistemde; fazlalaşmış olan yağ dokusu nedeniyle total kan volümü artmış, sodyum retansiyonu ile sol ventrikül atım hacmi ve kardiyak debi artmıştır. İntravasküler volüm artışı ve bunu kompanse etmeye çalışan etmenler sebebiyle kalbin yapısı ve performansında meydana gelen değişiklikler sonucu kalbin sistolik ve diyastolik etkinliği azalmıştır. Plazma koagülasyon faktörlerindeki değişiklik sonucu fibrinolitik aktivitede azalma oluşmuştur. Fibrin birikimi ile derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişme olasılığı artmıştır. Koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, venöz yetmezlik, hipertansiyon, kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği ve kalp aritmileri görülme olasılığı obez hastalarda artmıştır (2).

Gastrointesinal sistemde; reflü ve diafragma hiatal herni insidansı yükselmiştir. İntrabdominal basınç artışı; gastrik sıvı aspirasyon riskini ve buna bağlı olarak pnömoni oluşumunu kolaylaştırmıştır. Karaciğerin bazı morfolojik ve biyokimyasal anormallikleri sonucu artmış yağlı infiltrasyon, inflamasyon, fokal nekroz ve siroz görülme sıklığı artmıştır. Dolayısı ile değişmiş olan ilaç metabolizmasına göre planlama yapılmayan olgularda karaciğer disfonksiyonu daha fazla gözlenmiştir (3).

Renal ve Endokrin sistemde; renal sistemde artmış renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı sonucunda oluşan glomerüler hiperfiltrasyon meydana gelmiştir. Stress inkontinansı, Fertilitenin azalması, cinsel ilişkide mekanik güçlük, üriner taşlarda artış oluşur. Diyabetin obezite ile ilişkisi insülin direnci

mekanizmasına bağlıdır. İnsülin etkisinin gecikmiş olarak başlaması ile birlikte insülinin hızlı deaktive olması, oral yolla glikoz yüklemesi esnasında veya öğünlerde insülinin etkisini azaltarak fonksiyonel bir yetmezliğe yol açmaktadır. Kortizolün sekresyonunda artış ve metabolik sendrom görülme sıklığında artış vardır.

3. Anestezik Preoperatif Hazırlık

Obez hastalarda başarılı anestezi uygulaması düzgün ve planlı yapılmış bir preoperatif değerlendirme ve hazırlığa bağlıdır. Anestezi planı ve yönetimi kilosu normal olan hastalara göre daha karmaşık olduğundan multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Anestezi planlamasında önceki deneyimlerin belirlenmesi olası komplikasyonlara karşı uyanık olunması açısından önemlidir. Anamnez alınırken önceki operasyonlarda zor entübasyonun varlığı, operasyonla ilişkili komplikasyonlar, postoperatif solunumsal sıkıntılar ve yoğun bakım gereksinimi gibi soruların yanı sıra, obstrüktif uyku-apne sendromu (OUAS) ve diğer komorbid durumları sorgulanmalıdır (4).

Dikkatli ve detaylı havayolu değerlendirmesi maske ile ventile etme zorluğu, laringoskopi ve entübasyon başarısızlığı için yüksek riske sahip hastaların belirlenmesinde faydalıdır. Kilonun aşırı olması ve BKİ'nin yüksek olması trakeal entübasyon zorluğu için zayıf bir belirleyicidir, tam aksine boyun çevresinin genişliği (>40 cm), Mallampati skorunun >3 olması, tiromental uzunluğun <6 cm olması zor entübasyon için önemli spesifik belirleyicilerdir (5).

Obezite ile ilişkili sistemik problemlerin varlığı sorgulanmalı ve henüz tanı almamış durumların tespiti için elektrokardiyogram (EKG), akciğer grafisi ve laboratuvar testleri değerlendirilmelidir. EKG'de sağ kalp ventriküler hipertrofi ve sağ atrium genişleme belirtileri ekokardiyografide ventrikül fonksiyonlarında bozulma tespit edilebilir. Sağ kalp yüklenmesine bağlı pulmoner hipertansiyon, hipertansiyon, kalbin pompa fonksiyonunun bozulmasına bağlı kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı görülme sıklığı artmıştır. Değerlendirmede OHS ve OUAS olasılığı gözden kaçırılmamalıdır. Obstrüktif uyku-apne sendromulu hastaların % 90'ında OHS bulunmaktadır. Özellikle OUAS bulunan hastalar operasyon sonrası hipoksi riski nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı ve tekrar entübasyon gereksinimi olabilir. Preoperatif anestezik değerlendirme esnasında "STOPBANG" olarak kısaltılan sorgulama sistemi ile tanı konulabilir (6). "STOPBANG" açılımı:

SNORING (Horlama)

TIRED (Yorgun)

OBSERVED (İzlenen)

BLOOD PRESSURE (Kan basıncı yüksekliği)

BMI (BKI >35 kg/m²)

AGE (Yaş >50 yıl)

NECK (Boyun kalınlığı erkek >43 cm, kadın >41 cm)

GENDER (Erkek cinsiyet)

Bu sorgulama sonucunda 4 ve üstü kritere sahip hastalarda OSAS görülme ihtimali yüksektir.

Kan şekeri kontrolünün sıklaştırılması insülin direnci ve diyabetin sıklıkla obeziteyle birlikte olması nedeniyle gereklidir. Uzun süre diyet programında bulunan hastalarda K ve B12 vitaminleri, demir, kalsiyum gibi element eksiklikleri olabilir. Diyete ait bazı bitkilerin karaciğer disfonksiyonuna sebep olduğu bilinmektedir, bu sebeple bu adjuvanların kullanımının araştırılması da önemli olabilir. Kronik vitamin eksikliklerine bağlı kanama pıhtılaşma paternlerinin bozulabileceği hatırdaki çıkarılmamalıdır.

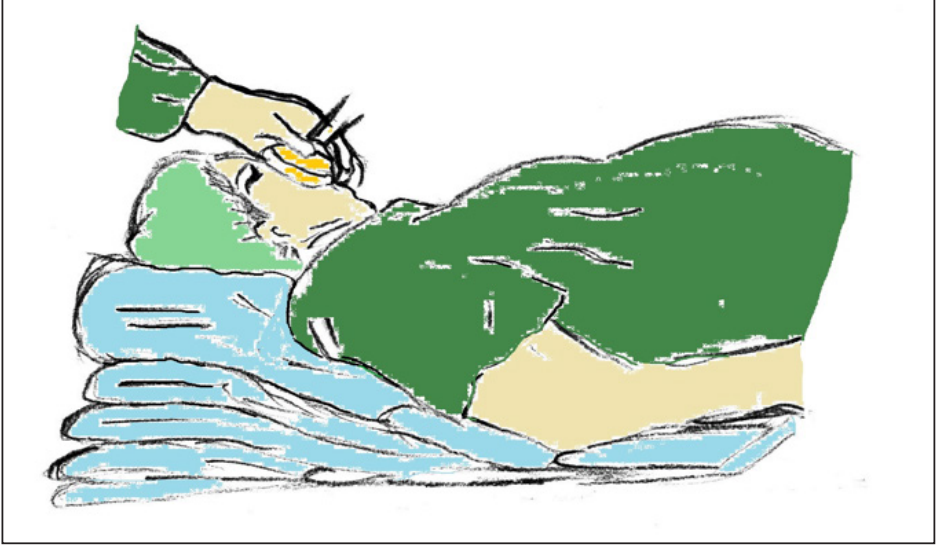
4. İntraoperatif Anestezik Yaklaşım

4.1. Monitörizasyon ve Pozisyon

Çoğunlukla standart anestezi monitorizasyonu yeterli olmaktadır. Kan basıncı ölçümü yapılırken hastaya uygun genişlikte kaf kullanılmasına özen gösterilmelidir, aksi takdirde sistolik ve diastolik abartılı sonuçlarla karşılaşılabilir; bu amaçla ön kol ve bacak gibi alternatif bölgeler kullanılabilir. Venöz damar yolu açılmasında sıkıntı yaşanan hastalarda ultrason eşliğinde santral venöz kateterizasyon; noninvazif kan basıncı izleminin mümkün olmayan hastalarda ise ultrason eşliğinde arter kanülasyonu tercih edilebilir (7).

Obez hastaların ameliyathaneye transferi ve intraoperatif güvenliğinin sağlanması uygun sedye ve masa tercihi ile mümkün olabilir. Özellikle morbid obez hastaların ameliyathaneye transportu sedye ile güç olacağından yatak ile yapılabilir. Çoğunlukla cerrahi odalardaki standart masalar maksimum 200-250 kg ağırlık taşıma kapasitesine sahiptir. Daha fazla ağırlığa sahip hastalar için özel dizayn edilmiş masalar kullanılırken gerektiği durumlarda iki masa birleştirilerek de alternatif çözümler üretilebilir. Monitörizasyon sırasında baş ve omuzlarının altına yastık veya katlanmış örtüler ile destek verilerek yarı oturur pozisyona yakın yatırılmalıdır (Rampa Pozisyonu) (Şekil 1). Böylece baş 30 derece yukarı

pozisyonda olduğunda solunum mekanikleri daha az etkilenir, oksijenasyon ve ventilasyonun sürdürülmesine yardımcı olur. Bunun yanısıra bu pozisyon preoksijenasyon sırasında akciğer rezervlerinin dolmasını da sağlamaktadır. Ağırığa bağlı temas yüzeylerinde basınç daha fazla olduğundan bası yerleri jel pedlerle desteklenmelidir. Tüm vücut bölgelerinin uygun pozisyonda olduğu anestezi tarafından tekrar tekrar değerlendirilmelidir ve cerrahi ekip tarafından istenilen operasyon pozisyonu sonrasında da kontrol edilmelidir.



Resim1. Rampa pozisyonu

(Kuvaki B., Özbilgin Ş. Obezite ve Anestezi, 2008)

4.2. Havayolu yönetimi

Obez hastaların maske ile ventilasyonu, laringoskopisi ve entübasyonu yüksek oranda zor olduğundan dikkatli ve detaylı preanestezik havayolu değerlendirmesi yapılmalıdır. Cormack-Lehane sınıflamasına göre 3-4 derece olan obez hastalarda zor laringoskopi insidansı %3,4-8,7 iken zor entübasyon insidansı ise %10,3-20,2 olduğu belirtilmiştir. Aşırı kilo ve BKİ 'in yüksek olması zor trakeal entübasyon için zayıf belirteçlerindedir, buna karşın boyun çevresinin geniş olması (>40 cm), Mallampati skorunun >3 olması, tiromental uzunluğun <6 cm olması entübasyon zorluğu için daha spesifik belirleyicidir (5). İndüksiyon öncesinde zor entübasyon için gerekli ekipman hazırlığının yapılması (stile, fasttrack LMA, videolarinoskop, mandren) ve gerektiğinde başka bir

anestezi uzmanının da odada hazır bulunması beklenmedik olumsuz sonuçların yaşanmaması için önerilmektedir. İndüksiyona başlamadan preoksijenasyon yapılması ‘zorunlu apne’ döneminde desatürasyonun gelişmesi geciktirebilir. Obez hastalarda zor entübasyon olasılığı nedeniyle Laringeal Mask tercihen fasttrack LMA, videolaringoskop ve fiberoptik bronkoskop gibi zor havayolu ekipmanları hazır bulundurulmalı ve çalışır durumda oldukları teyit edilmelidir. Bu hastalarda havayolunun açık olması ve preoksijenasyonun etkili olabilmesi için 25 derece baş yukarı (head-up) pozisyon veya sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulanabilir (8). Entübasyon esnasında başın altına yaklaşık 7 cm kalınlığında bir yastık yerleştirilerek “rampa” pozisyonu verilmesi işlemi daha kolay hale getirebilir.

4.3. İndüksiyon

Obez hastalarda kardiyak debinin artması, vücut ağırlığının artması, yağ kitlesinin artması ve ekstraselüler sıvı volümünün artması gibi çeşitli faktörler ilaç dağılımı ve eliminasyonunu etkiler. Anestezik ilaçların yağdaki çözünürlük oranına ve dokulardaki dağılıma oranına bağlı olarak serbest dolaşan ilaç miktarının artmış olması; ilaçların absorpsiyon, dağılımı; metabolizma (biotransformasyon) ve eliminasyonunu etkileyen en önemli faktördür. Obez hasta indüksiyon dozu, ilacın yağda çözünürlük özelliğine göre ayarlanarak total vücut ağırlığı (TVA), ideal vücut ağırlığı (İVA) ve yağ olmayan vücut ağırlığına ($YVA=İVA+\%20$) göre ayar yapılması tavsiye edilmektedir. Lipofilik özelliği az olan ilaçlar (vekuronyum gibi) nonadipöz dokularda dağılmakta ve İVA baz alınır doz hesaplaması gerekmektedir. Adipoz dokuda kısmi dağılım gösteren ilaçların etkileri uzamakta ve klerensteki değişiklikler nedeniyle de etkileri öngörülmez (9).

Lipofilik özelliği bulunan barbitüratlar dağılım hacmelerinin artması nedeniyle yarılanma ömürleri de uzamıştır, propofol etkisi ise çok hızlı başlar ve kısa sürelidir. Propofol lipofilik özelliği fazla olmasına karşın, klerensinin fazla olması sebebiyle doz ayarlaması TVA’ya göre ayarlanmalıdır. Benzodiazepinler ise yağda çözünürlükleri fazla; tek seferlik iv dozları TVA’ya, sürekli dozları klerensinin düşük olması sebebiyle İVA’ya göre yapılır. Lipid çözünürlüğü fazla olan sentetik opioidlerden fentanil ve sufentanil gibi yağda çözünür opioidlerin doz ayarlaması TVA’ya, remifentanil ve morfin, hidromorfon, alfentanil ve remifentanil gibi lipofilik özelliği az olan opioidlerin dozunun belirlenmesi İVA’ya göre ayarlanmalıdır. Non-depolarizan kas gevşeticiler suda çözünürlüğü

fazla ajanlardır, bu sebeple yağ dokusu fazla olan hasta gruplarında İVA'ya göre kullanılmalıdır. Psödokolinesteraz TVA'ya göre, sugammadeks İVA'ya göre yapılması önerilmektedir (10).

4.4. İdame ve Solunum Desteği

Obez hastalarda anestezi idamesinde inhalasyon anestezikleri tercih edilir. İnhalasyon anesteziklerinden sevofluran ve desfluranın kardiyovasküler ve solunumsal stabilizasyonunun daha iyi olması ve hızlı derlenme özellikleri nedeniyle diğer halojenli volatil anesteziklere göre daha avantajlı olduğu bilinmektedir. Özellikle desfluran sevoflurana oranla düşük kan gaz partiyon katsayısına sahip olduğundan vücuttan daha çabuk elimine edilir ve sonuçta daha hızlı bir derlenme oluşturur. Kontrollü ventilasyon için birbirine üstün olan herhangi bir solunum modu bildirilmemiştir. Ancak basınç kontrollü modda daha yüksek tidal volümlere ulaşılabilir. İntraoperatif genel durumu iyi olan hastalarda 5-10 dakika aralıklarla, 5 saniye süreyle 40 cmH₂O inspiratuar basınç uygulayarak recruitment manevrası yapılmasını oksijenizasyonu düzelttiği bildirilmiştir. Bu manevranın yanısıra PEEP uygulanması operasyon sırasındaki parsiyel oksijen ve karbondiyoksit değerlerini düzeltmesi akciğer kompliyansını artırması ve postoperatif atelektazi riskini azaltması ve apne süresini uzatması nedeni ile tavsiye edilmektedir.

Obez hastalarda böbrek fonksiyonlarını korumak için glomerüler filtrasyonu artırıcı sıvı rejimleri tercih edilmelidir. postoperatif rabdomyolize bağlı akut tübüler nekroz ve böbrek yetmezliği gelişimine engel olmak amacıyla intraoperatif sıvı yönetimi dikkatli yapılmalıdır. İntraoperatif 1,5 ml/kg/saat idrar volümü oluşturacak biçimde sıvı rejimi uygulanmalıdır (11).

4.5. Uyandırma ve Derlenme

Obez hastalarda entübasyonda olduğu gibi ekstübasyon için de bir plan olmalıdır. Operasyon sonrasında yeterli kas gücü kazanıldığı bir sinir stimülatörü aracılığı ile görülmeli, hasta uyanık ve koruyucu refleksleri dönmüş olmalıdır. Ekstübasyon sırasında 30° yarı oturur pozisyonda ventilasyon ve oksijenizasyonu düzeltir. Nöromuskuler blok antagonizması kolinesteraz inhibitörleri ve sugamadeks kullanılarak yapılabilir. Ekstübe edildikten sonra periferik oksijen satürasyon ölçümü ve kan gazı analizi ile yakın takip gerekirse noninvaziv basınçlı ventilasyon uygulanmalıdır. Derlenmeye alınan hasta, ilk olarak kabul sonrası vital bulguları belirlendikten ve kaydı yapıldıktan sonra

hemşireye kognitif durumu; cerrahi ve anestezi işlemler, kanama gibi operasyon sırasındaki durumlar; operasyon sonrası muhtemel komplikasyonlar; derlenme odasında yapılması gerekenler ile bilgi verilerek hasta tam olarak uyanana kadar takibe devam edilir. Derlenme dönemi postoperatif komplikasyonların çıkma ihtimalinin en yüksek olduğu dönemdir (12).

4.6. Postoperatif Analjezi

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp, doku iyileşmesi ile biten akut bir ağrı olup, şiddeti kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Obez hastalarda solunum fonksiyonlarının bozulmaması için yeterli postoperatif analjezi sağlanmalıdır.

5. Sonuç

Obez hastalar hem anatomik farklılıklarından hem de beraberinde getirdiği komorbid hastalıklar nedeniyle özellikle anestezi yaklaşım gerektiren hasta grubuna girerler. Güvenli bir anestezi indüksiyonu, idamesi ve derlenme için preanestezi değerlendirilmede zor entübasyon olasılığı olan hastalar tespit edilmeli, hastaya uygun anestezi yöntem tercih edilmeli ve postoperatif hızlı derlenmeyi sağlayacak ajanlar seçilmelidir.

Kaynaklar

1. Turgut T.,& Erdal İ. N.(2018). Obezite ve Solunum Sistemi. *Fırat Tıp Dergisi*, 23, 35-41.
2. Helvacı A., Tipi FF.,& Belen E.(2014). Obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*,30(Ek sayı 1):5-14.
3. Kubat Bakır G., Göktaş S., & Kumru B. E. (2018). The Relationship Between Obesity and Chronic Diseases. *Journal of Current Researches on Health Sector*, 8 (2), 397-410.
4. Domi R. & Laho H. (2012). Anesthetic challenges in the obese patient. *J Anesth* 26, 758-765.
5. Brodsky JB., Lemmens HJ., Brock-Utne JG., Vierra M. & Saidman LJ. (2002). Morbid obesity and tracheal intubation. *Anesth Analg*, 94, 732-736.
6. Chung F., Yang Y., Brown R., & Liao P.(2014) Alternative scoring models of STOPBANG questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 10, 951-958.

7. Sinha, C.A. (2009). Some anesthetic aspect of morbid obesity. *Curr. Opin. Anaesthesiol*, 22,442-46.
8. Dixon BJ., Dixon JB., Carden JR., Burn AJ., Schachter LM.,& Playfair JM. (2005). Preoxygenation is more effective in the 25 degrees head-up position than in the supine position in severely obese patients: a randomized controlled study. *Anesthesiology*, 102, 1110-1115.
9. Cheymol G. (2009). Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*, 39,215-231.
10. Ingrande J.,& Lemmens H. (2010). Dose Adjustment of Anaesthetics in the Morbidly Obese. *Br J Anaesth*, 105, 16-23.
11. Santry HP., Gillen DL., Lauderdale DS. (2005). Trends in Bariatric Surgical Procedures. *JAMA*,294, 1909-1917.
12. Van Lancker P., Dillemans B., Bogaert T., Mulier JP., De Kock M.,& Haspeslagh M. (2011). Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients. *Anaesthesia*, 66, 721-5.

BÖLÜM V

AŞIL TENDON PATOLOJİLERİ VE TEDAVİLERİ

Achilles Tendinopathy and its Treatment

Erhan BAYRAM

*(Dr.Öğr. Üyesi), İstinye Üniversitesi Medicalpark Gaziosmanpaşa Hastanesi,
Ortopedi ve Travmatoloji ABD, mail: bayerhan@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-9426-2831*

1. Giriş

Aşil tendon vücuttaki en kuvvetli ve kalın tendondur (1). Buna rağmen insan vücudunda en sık yaralanan tendondur (2). En sık karşılaşılan aşil tendon patolojileri aşil tendinopatileri ve aşil tendon rüptürleri olarak ayrılabilir. Aşil tendinopatisi iyileşme sürecinin aksadığı, inflamatuvar olmaktan çok dejeneratif bir süreçle karakterize, mekanik stabilitenin bozulduğu ve tendonun yaralanmaya meyilli hale geldiği bir durumdur (3). Aşil tendon rüptürleri ise özellikle atletlerde fonksiyonel kayıplara neden olan bir durumdur. Özellikle 30-50 yaş arası erkek hasta popülasyonu en sık etkilenen hasta grubudur. Etkilenen hasta grubundaki uzun hayat beklentisi ve aktif hayatın devam edecek olması tedavi seçeneklerini belirlerken dikkat edilmesi gereken hususlar olarak göze çarpmakta.

Aşil tendonun özgün yapısı, vasküler ve nörolojik anatomisini anlamak aşil tendon patolojilerini değerlendirmek için önemlidir. Bu yüzden ilk bölümde anatomi, ikinci bölümde aşil tendinopatilerine ve üçüncü bölümde aşil tendon rüptürlerine yaklaşım değerlendirilecek.

2. Anatomi

Aşil tendon vücudun en kalın ve en güçlü tendonudur (1). Yaklaşık 15 cm uzunluğunda ve 3,4 cm kalınlığındadır. Gastroknemius medial ve lateral başı

femur distalinden başlayarak baldır arkasından distale doğru uzanır. Aşil tendon baldırın ortasında gastroknemius liflerinin devamı olarak başlar. Soleus kası gastrokinemisu önünde yerleşmiş geniş bir kasdır ve gastrokinemius ile birlikte baldırın yüzeysel arka kompartmanını oluşturur. Soleus ve gastrokinemius birlikte aşil tendonunu oluşturur. Bu kompartmandaki diğer bir kas ise plantaristir. Plantaris kası femur distalinden popliteal yüzden başlar ve kalkaneusa aşil tendonunun önüne yapışır (4).

Aşil tendon osteotendinöz bileşkeden, muskulotendinöz bileşkeden, posterior tibial arterden ve peroneal arterden beslenir (5). Aşil tendon ortasında vaskülerite göreceli olarak azdır ve bu da birçok patolojinin sebebi olarak suçlanmaktadır (5). Aşil tendon, etrafındaki yüzeysel ve derin sinirlerden beslenir. Sural sinir ile yakın komşuluğu vardır. Tibial ve peroneal sinirden dallar alarak oluşur. Aşil tendonunun lateralinde seyreder ve muskulotendinöz bileşke distalinde aşil tendonu çaprazlar (6). Bu bölge, aşil tendonun cerrahi tamiri esnasında yaralanmaları önlemek için dikkat edilmesi gereken noktadır.

Aşil tendon distale uzandıkça kalınlaşır, kalkaneus posterosuperioruna yapışır (7). Ayak bileğine plantar fleksiyon yaptırır. Aşil tendon kalkaneus insersiyosu önünde Kager yağ yastıkçığı tarafından desteklenir (8).

3. Aşil Tendinopatisi

Aşil tendinopatisi aşil tendon üzerinde ağrı ile karakterize, fonksiyonel kısıtlamaya neden olan bir durumdur. Lezyonların başlangıç süresine göre, lezyonların başlangıç süresi 3 aydan kısa ise akut, 6 aydan uzun ise kronik aşil tendinopatisten bahsedilebilir (9). Akut vakalarda ağrı daha çok egzersiz başında iken kronik vakalarda ağrı egzersiz boyunca hissedilir.

Teninopati en sık 30-50 yaş aralığındaki erkekleri etkilemektedir. Yüksek vücut kitle endeksi risk faktörlerinden biridir. Tekrarlayan mikrotravmalar bir diğer risk faktörüdür. Atletlerde hastalığın sık görülmesi bununla ilişkilidir. Florokinolon antibiyotikler ve kortikostreoid kullanımı tendinopati insidansını artırır (10).

Hastalığın patofizyolojisine bakıldığında ise lezyon bölgesinde çoğu zaman dejeneratif değişiklikler görülür. Çoğu vakada inflamatuvar hücreler izlenmezken zayıf bir iyileşme süreci görülür. Kollajen yapısı disorganizdedir (11).

Lezyonların yerine göre tendinopati ikiye ayrılır. İnsersiyonun 2-6 cm proksimalinin etkilendiği olgulara non-insersiyonel, insersiyon bölgesinde etkilendiği olgulara insersiyonel aşil tendinopatisi denir (12).

3.1 Non-insersiyonel Aşil Tendinopatisi

Aşil tendinopatilerinin yaklaşık 2/3 non-insersiyonel aşil tendinopatisi. Burada patoloji aşil tendon insersiyosunun 2-6 cm proksimalindedir. Hastalığın erken döneminde başvuru şikayeti egzersiz başında ağrı ve yoğun egzersiz sonrası ağrı iken, ilerleyen dönemlerde basit egzersiz boyunca süren yada günlük aktiviteler esnasında ortaya çıkan ağrı yakınması olur (13).

Fizik muayenede lezyonun üzerinden palpasyonla ağrı yakınması mevcuttur. Royal London Hospital test hareket esnasında ağrı provake olur. Fizik muayene tanıyı bulguları ile tanı koymak mümkündür. Ancak özellikle aşil dejenerasyon miktarını belirlemede MR ve USG yardımcıdır. MRI ile tendon kalınlaşma ve kronik vakarlarda tendon içindeki dejenerasyon görüntülenebilir. USG ise özellikle hipovasküleriteyi göstermesi açısından tanıda yardımcıdır. (14) Ayırıcı tanıda sural sinir nöroması, parsiyel ve total aşil tendon rüptürü, os trigonum sendromu düşünülmelidir.

3.2 İnsersiyonel Aşil Tendinopatisi

Aşil tendinopatilerinin 1/3' ünden azını oluşturmaktadır. Başvuru şikayeti aşil tendon insersiyosu üzerine ağrıdır. Fizik muayenede kalkaneus tuberositası arkasında palpasyonla ağrı yakınması olur. Akut vakalarda ağrı egzersiz başında iken kroin vakalarda egzersiz kısıtlayan, istirahat de görülebilen ağrı olur (15).

Tanıda direkt grafi önemlidir. Özellikle lateral ayak bilek grafisinde tendon distalinde kalsifikasyon ya da kemik spur formasyonu görülebilir. MR tanı için gerekli olmamakla beraber tendon içi dejenerasyonu göstererek, tedavi planlamasında ve takipte kullanılabilir. USG ise MR ile benzer tanı değerine sahiptir. Vasküleriteyi değerlendirmede kullanılır.

3.3 Tedavi

3.3.1 Cerrahi Dışı Tedaviler

Tedaviler cerrahi ve cerrahi dışı tedaviler olarak iki başlık altında toplanabilir. Her iki grupta da ilk basamak tedavisi cerrahi dışı tedavilerdir. Bu tedaviler ile başarı elde edemediğimizde cerrahi tedaviler gerekebilir.

Cerrahi dışı tedavilerin ilki egzersiz modifikasyonu, istirahat olarak sayılabilir. Ayakta deformite mevcutsa buna uygun tabanlık ya da ayakkabı tercih edilmelidir. Yine atel, yürüyüş botlar bu aşamada kullanılabilir.

Cerrahi dışı tedavilerin ikincisi eksenrik egzersizlerdir. Bu konuda en sık kullanılan protokol Alfredson protokolüdür. Bu protokolda hasta ayakta bir basamakta iken topuklar boşa getirilir. Hasta parmak ucuna yükselir. Sağlam taraf dizi fleksiyona getirilir. Ağrılı ayak bileğine, diz ekstansiyonda ilen dorsifleksiyon yaptırılır ve diz fleksiyona getirilerek sete son verilir. Non-insersiyonel aşıl tendinopatisinde eksenrik yüklenme ile hastaların büyük bir kısmında iyi sonuç elde edilirken insersiyonel aşıl tendinopatisinde daha kısıtlı bir hasta grubunda iyi sonuç elde edilmektedir. Yine aşıl tendinopatileri için tariflenmiş eksenrik protokoller, eksenrik-konsentrik programlarla da yüz güldürücü sonuç bildiren yayınlar mevcuttur (16-18).

Bir diğer tedavi yöntemi ise ‘ekstrakorporeal shock wave therapy’ (ESWT) terapisi. Non-insersiyonel aşıl tendinopatisinde, eksenrik egzersizlere yakın, insersiyonel aşıl tendinopatisinde ise eksenrik egzersizlere göre daha iyi sonuç bildiren yayınlar mevcuttur (19, 20).

Aşıl tendinopatisinde bir diğer tedavi yöntemi ise enjeksiyonlardır. Kortikosteroid enjeksiyonları tendon patolojileride sıklıkla kullanılsa da aşıl tendinopatisinde kullanımı ile konsensüs oluşmamıştır ve rüptür riski nedeniyle kullanım alanı kısıtlıdır. Polidokanol ile sklerozan terapi uygulaması hem insersiyonel hem noninsersiyonel aşıl tendinopatisinde başarılı sonuçlar vermektedir. PRP uygulaması sıkça kullanılsa da bu tedavinin etkinliği ile yeterli veri literatürde bulunmamaktadır (15, 21).

3.3.2 Cerrahi Tedavi

Non-insersiyonel aşıl tendinopatisinde konservatif yöntemler başarısız olduğunda cerrahi yöntemler tercih edilir. En sık kullanılan cerrahi yöntem açık cerrahi ile tendonun longitudinal olarak açılması ve tüm nekrotik, dejeneratif dokuların uzaklaştırılmasını içerir. Gerekli durumlarda aşıl tendonu fleksör hallusis longus (FHL) ile augmented edilir. İnsersiyonel aşıl tendinopatisinde ise cerrahi yaklaşımda retrokalkaneal bursanın eksize edilmesi, tendon önündeki kemik spurun tıraşlanması tedaviye eklenir. Kalsifik tendinit varlığında kalsifik kısımların debridmanı tedaviye eklenir. Cerrahi yaklaşımda tendon lateralinden yaklaşılabilir. Ya da tendon split geçilerek debridman yapılır. Debridman sonrası ankor ile fikse tendon fikse edilir. Gerekmesi durumunda FHL tendonu ile augmentasyon tedaviye eklenir. Açık cerrahiye alternatif olarak tenoskopik ve minimal invazif tekniklerde uygulanabilir. Daha düşük komplikasyon oranları ile açık cerrahiye alternatif olabilirler.

4. Aşıl Tendon Ruptürleri

Aşıl tendon ruptürleri en sık karşılaşılan tendon ruptürlerindedir. Özellikle 3-50 yaş arası erkek nüfusu etkiler. Herhangi bir paradromal dönem yoktur. Ani bir pop sesi sonrası fonksiyon kaybı ve şiddetli olmayan bir ağrı yakınması olur (22).

Rüptürler sıkça insersiyonun 2-7 cm proksimalinde gözlenir. Tanı için fizik muayene testleri yeterli olmaktadır. Hasta prone yatarken aşıl tendon üzerinde gap palpe edilir. (Şekil 1) Hastanın plantar fleksiyon gücü sağlam tarafa kıyasla azalmıştır. Nazik manüplasyon ile dorsifleksiyonun artmış olduğu görülür. Bir diğer fizik muayene testide Thompson testidir. Bu testte hasta prone yatarken baldır posterior kompartmanı komprese edilir. Bu hareketle sağlam tarafta plantar fleksiyon görülürken rüptüre tarafta plantar fleksiyon hareketi gözlenmez (23) (Şekil 2).



Şekil 1 Gap işaretini: aşıl tendonunun ruptürüne olduğu seviyede başuk palpe edilir.



Şekil 2 Thompson testi: sağlam tarafta gastroknemius komprese edildiğinde ayak bilekte plantar fleksiyon görülürken, ruptüre tarafta bu kompresyonla ayak bilekte plantar fleksiyon görülmez.

Radyolojik tetkikler tanıdan şüphe duyulduğu ya da dokümantasyon gerektiği durumlarda kullanılır. Tanıya yardımcı testler USG ve MR' dır. USG yüksek doğruluk oranı ile güvenilir bir testtir. Rüptürün seviyesini ve yırtık uçlar arasındaki mesafeyi belirleyen dinamik bir testtir. MRI tanıyı koymada ve tedaviyi belirlemede kullanılabilir etkin bir testtir. Ancak yüksek maliyeti ve zaman ihtiyacı pratik kullanımını sınırlandırmaktadır (24).

Aşıl tendon rüptürü tanısı konduktan sonra tedavi yaklaşımı net değildir. Tedaviler konservatif ve cerrahi tedaviler şeklinde iki başlık altında toplanabilir. Cerrahi tedaviler ise açık cerrahi tamir, minimal invazif teknikler, perkutan teknikler ve tenoskopik teknikler olarak sınıflandırılabilir.

4.1 Konservatif Yaklaşım

Aşıl tendon rüptürü sonrası konservatif tedavi yara problemleri gibi cerrahi komplikasyonlardan kaçınmayı sağlar. Ancak 2000'lerin başında yüksek rerüptür oranları nedeniyle cerrahi tedavi öncelikli tedavi olarak tercih edilmiştir. Ancak konservatif tedavi edilen hastalarda erken yük verme protokolleri uygulanmaya başladıktan sonra cerrahi tedaviler ile benzer rerüptür oranları bildiren yayınlar görülmektedir (22).

Manent ve arkadaşları çalışmalarında konservatif tedavide hastalarını 10 gün alçıyla takip etmiş, sonrasında yürüme botuna geçerek plantar fleksiyonu tedricen azaltmış ve 6. hafta yürüme botunu çıkararak tam yüke geçmiş ve hastalarında cerrahi grupla benzer başarı oranları bildirmiş (25). Naskar ve arkadaşları ile çalışmalarında hastalarına ilk gün yürüme botu kullanılmış ve tedavi süresi 10 hafta olarak belirlenmiş, hemen yük vermeye başlanmış. Tedavi sonrasında düşük rerüptür oranları ve yüksek hasta memnuniyeti rapor etmişler (26).

Erken yük verme ile konservatif tedavi sonuçlarının, düşük rerüptür oranları ile etkili bir tedavi yöntemi olduğu bildirilse de yük vermeye ne zaman başlanacağı, hangi ortezin ne kar süre kullanılacağı konusunda net bir görüş yoktur.

4.2 Cerrahi Yaklaşım

4.2.1 Açık Cerrahi

Konservatif yöntem yerine açık cerrahiye savunan yazarlar konservatif tedavi ile sekonder iyileşmeye bağlı tendon elongasyon olacağını, rerüptür

oranlarının fazla olacağını, plantar kas gücünde zayıflık olacağını iddia eder ve açık redüksiyon ve rijid tespiti önerir. Posterior longitudinal insizyon kullanılır. Tamir için sıklıkla Krackow sütürü kullanılır (Şekil 3).



Şekil 3 Aşil tendon açık cerrahisinde posterior longitudinal insizyonla girilir, tamir için sıklıkla Krackow sütürü kullanılır.

Cerrahi sonrası rehabilitasyon programı farklılık göstermektedir. Erken yük vermeyi öneren yayınlar olduğu gibi 6 hafta yük kısıtlaması öneren yazarlarda mevcuttu. Sonuçlar arasında anlamlı istatistiksel fark görülmemektedir (27).

4.2.2 Perkütan Tamir Tekniği

Perkutan tamir tekniği ile aşil tendon üzerinden perkutan olarak geçirilen sütürler ile gap aralığını daraltmayı, bu sayede aşil tendonun elonge olmadan iyileşmesini hedefler. Bunu yaparken açık tamirin yarattığı yara problemlerinden kaçınmayı sağlar.

Açık cerrahi ile perkutan tedaviyi kıyaslayan metaanalizler, perkutan tamirde benzer ya da daha iyi AOFAS skorları, benzer rerüptür oranları belirtmişlerdir. Aynı zamanda daha düşük yara problemleri, daha kısa cerrahi süresi bir avantaj olarak durmaktadır. Perkutan teknik ile ilgili en büyük problem sural sinir yaralanmasıdır (28, 29).

4.2.3 Minimal İnvaziv Tamir Tekniği

Minimal invaziv teknikte gap üzerinden yapılan küçük bir insizyonla aşil tendonunun proksimalinden ve distaline yollanan guide kullanılarak aşil tendonundan geçilen sütürler yardımı ile aşil tendon tamiri uygulanır (Şekil 4).



Şekil 4 Minimal invaziv cerrahi tamir tekniğinde gap üzerindeki insizyondan proksimale ve distale guide ilerletilir ve tendondan geçirilen sütürler gap aralığında bağlanarak aşil tendon tamir edilir.

Bu konuda metaanalizler minimal invaziv cerrahinin açık cerrahiye göre daha kısa cerrahi süresi, daha düşük yumuşak doku komplikasyonları ve benzer rerüptür oranları bildirmekte. Sural sinir yaralanması ise açık cerrahiden daha düşük oranda bildirilmiştir. Konservatif tedavi ile karşılaştırıldığında ise konservatif tedavide rerüptür oranları göreceli olarak fazla iken minimal invaziv yöntemlere göre daha düşük komplikasyon oranları bildirilmiştir (30, 31).

4.2.4 Tenoskopi Destekli Tamir Tekniği

Bu yöntemle aşil tendon, perkutan tekniğe benzer kozmetik sonuçlarla, düşük rerüptür oranları ve düşük komplikasyon oranları ile tamir edilebilir. Ancak bu teknikte de sural sinir hasarlanmaması diğer tekniklerle göre yüksektir (32).

4.3 Çıkarım

Aşil tendon tamirinden her seçeneğin diğerine göre avantajı ve dezavantajı mevcuttur. Tedavi kararını cerrahın ve hastanın, beklentilere göre birlikte vermesi uygundur.

Referanslar

1. Maffulli N. Current concepts review-rupture of the Achilles tendon. *JBJS*. 1999;81(7):1019-36.
2. Maffulli N, Waterston SW, Squair J, Reaper J, Douglas S. Changing incidence of Achilles tendon rupture in Scotland: a 15-year study. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 1999;9(3):157-60.
3. Del Buono A, Chan O, Maffulli N. Achilles tendon: functional anatomy and novel emerging models of imaging classification. *International orthopaedics*. 2013;37:715-21.
4. Doral MN, Alam M, Bozkurt M, Turhan E, Atay OA, Dönmez G, et al. Functional anatomy of the Achilles tendon. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2010;18:638-43.
5. Ahmed I, Lagopoulos M, McConnell P, Soames R, Sefton G. Blood supply of the Achilles tendon. *Journal of orthopaedic research*. 1998;16(5):591-6.
6. Citak M, Knobloch K, Albrecht K, Krettek C, Hufner T. Anatomy of the sural nerve in a computer-assisted model: implications for surgical minimal-invasive Achilles tendon repair. *British journal of sports medicine*. 2007;41(7):456-8.
7. Stein V, Laprell H, Tinnemeyer S, Petersen W. Quantitative assessment of intravascular volume of the human Achilles tendon. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2000;71(1):60-3.
8. Theobald P, Bydder G, Dent C, Nokes L, Pugh N, Benjamin M. The functional anatomy of Kager's fat pad in relation to retrocalcaneal problems and other hindfoot disorders. *Journal of anatomy*. 2006;208(1):91-7.
9. Roos EM, Engström M, Lagerquist A, Söderberg B. Clinical improvement after 6 weeks of eccentric exercise in patients with mid-portion Achilles tendinopathy—a randomized trial with 1-year follow-up. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2004;14(5):286-95.
10. Holmes GB, Lin J. Etiologic factors associated with symptomatic achilles tendinopathy. *Foot & Ankle International*. 2006;27(11):952-9.
11. Maffulli N, Wong J, Almekinders LC. Types and epidemiology of tendinopathy. *Clinics in sports medicine*. 2003;22(4):675-92.
12. Hutchison A-M, Evans R, Bodger O, Pallister I, Topliss C, Williams P, et al. What is the best clinical test for Achilles tendinopathy? *Foot and ankle surgery*. 2013;19(2):112-7.

13. Kader D, Saxena A, Movin T, Maffulli N. Achilles tendinopathy: some aspects of basic science and clinical management. *British journal of sports medicine*. 2002;36(4):239-49.

14. Aicale R, Tarantino D, Maffulli N. Non-insertional Achilles tendinopathy: state of the art. *Sports Injuries of the Foot and Ankle: A Focus on Advanced Surgical Techniques*. 2019:359-67.

15. Irwin TA. Current concepts review: insertional Achilles tendinopathy. *Foot & ankle international*. 2010;31(10):933-9.

16. Alfredson H, Pietilä T, Jonsson P, Lorentzon R. Heavy-load eccentric calf muscle training for the treatment of chronic Achilles tendinosis. *The American journal of sports medicine*. 1998;26(3):360-6.

17. Rompe JD, Nafe B, Furia JP, Maffulli N. Eccentric loading, shock-wave treatment, or a wait-and-see policy for tendinopathy of the main body of tendo Achillis: a randomized controlled trial. *The American journal of sports medicine*. 2007;35(3):374-83.

18. Mafi N, Lorentzon R, Alfredson H. Superior short-term results with eccentric calf muscle training compared to concentric training in a randomized prospective multicenter study on patients with chronic Achilles tendinosis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2001;9:42-7.

19. Rompe JD, Furia J, Maffulli N. Eccentric loading compared with shock wave treatment for chronic insertional achilles tendinopathy: a randomized, controlled trial. *JBSJ*. 2008;90(1):52-61.

20. Sayana MK, Maffulli N. Eccentric calf muscle training in non-athletic patients with Achilles tendinopathy. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2007;10(1):52-8.

21. Pearce CJ, Tan A. Non-insertional Achilles tendinopathy. *EFORT Open Reviews*. 2016;1(11):383.

22. Hess GW. Achilles tendon rupture: a review of etiology, population, anatomy, risk factors, and injury prevention. *Foot & ankle specialist*. 2010;3(1):29-32.

23. Garras DN, Raikin SM, Bhat SB, Taweel N, Karanjia H. MRI is unnecessary for diagnosing acute Achilles tendon ruptures: clinical diagnostic criteria. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2012;470:2268-73.

24. Dams OC, Reininga IH, Gielen JL, van den Akker-Scheek I, Zwerver J. Imaging modalities in the diagnosis and monitoring of Achilles tendon ruptures: a systematic review. *Injury*. 2017;48(11):2383-99.

25. Manent A, López L, Coromina H, Santamaría A, Domínguez A, Llorens N, et al. Acute Achilles tendon ruptures: efficacy of conservative and surgical (percutaneous, open) treatment—a randomized, controlled, clinical trial. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2019;58(6):1229-34.

26. Naskar R, Oliver L, Velazquez-Ruta P, Dhinsa B, Southgate C. Functional outcome of early weight bearing for acute Achilles tendon rupture treated conservatively in a weight-bearing orthosis. *Foot and Ankle Surgery*. 2022;28(5):595-602.

27. Kim U, Choi YS, Jang GC, Choi YR. Early rehabilitation after open repair for patients with a rupture of the Achilles tendon. *Injury*. 2017;48(7):1710-3.

28. Yang B, Liu Y, Kan S, Zhang D, Xu H, Liu F, et al. Outcomes and complications of percutaneous versus open repair of acute Achilles tendon rupture: a meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2017;40:178-86.

29. Khan RJ, Fick D, Keogh A, Crawford J, Brammar T, Parker M. Treatment of acute Achilles tendon ruptures: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *JBJS*. 2005;87(10):2202-10.

30. Gatz M, Driessen A, Eschweiler J, Tingart M, Migliorini F. Open versus minimally-invasive surgery for Achilles tendon rupture: a meta-analysis study. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2021;141:383-401.

31. Ochen Y, Beks RB, van Heijl M, Hietbrink F, Leenen LP, van der Velde D, et al. Operative treatment versus nonoperative treatment of Achilles tendon ruptures: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2019;364.

32. Fortis AP, Dimas A, Lamprakis AA. Repair of Achilles tendon rupture under endoscopic control. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2008;24(6):683-8.

BÖLÜM VI

AYAKTAN ELE PARMAK NAKLİ

Toe-to-Hand Transplantation

Numan ATILGAN

*(Uz. Dr.), Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
El Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.*

E-mail: doktor_dao@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7184-978X

1. Giriş

Mikrovasküler parmaktan ele transferler dünya çapında artan sıklıkta yapılmaktadır. Teknikler, çok parmaklı amputasyonların, distrofik tırnakların ve pulpaların ve travmatize eklemlerin tedavisine izin verecek şekilde gelişmiştir ve bir parmağın hemen hemen her ablatif deformitesi, bir tür ayak parmağı transferi ile yeniden yapılandırılabilir. Parmakta uçtan uca transferden sonra sonuç değerlendirmesi genellikle canlılık ve hareket açıklığı, kuvvet ve 2 noktalı ayırım dahil olmak üzere nesnel ölçümlere dayanır. Ancak bu tanım, önemli bir başarı kriteri hasta memnuniyeti içermediği için sınırlıdır.

Günümüzde parmak transferleri, eksik ampute parmakların sekonder rekonstrüksiyonu için altın standardı temsil ederken (1, 2), acil rekonstrüksiyon için endikasyonlar ve uygun zamanlama konusunda tartışmalar devam etmektedir (3, 4). Acil durumda serbest flep kavramı yeni bir kavram değildir. Lister ve ark, debridmandan sonraki 24 saat içinde kullanılan flepleri “acil olmayan flepler” olarak kabul etmektedir (5). Godina ve Ninkoviç sırasıyla “erken” ve “birincil”/“gecikmiş birincil” rekonstrüksiyonları tanımlamıştır (debridmandan 2-7 gün sonra) (6, 7). Georgescu ve ark. bu sınıflandırmaları “acil” acil durum flepleri kategorisini ekleyerek tamamlamıştır (debridmandan hemen sonra) (1).

Cobbet ilk olarak 1969’da başparmağa ayak başparmağı nakli yapıldığını bildirmiştir (8). Daha sonra, mikrocerrahi 1970’lerde ve 1980’lerde çeşitli ayak parmağı transplantasyonları hakkında birçok çalışma giderek yaygınlaştı (9).

Parmak nakli kullanılarak parmak rekonstrüksiyonu, başparmak veya parmak kaybı olan vakalar için artık yaygın olarak güvenilir bir prosedür olarak kabul edilmektedir. Donör bölge olarak ayak parmaklarını kullanarak benzer şekilde yeniden yapılandırma, dijital amputasyonlardan sonra işlevi ve görünümü eski haline getirmek için iyi bir alternatiftir. Chung ve Wei donör sahada belirgin bir şikayet bulmazken (10), Kotkansalo ve ark bir veya iki parmak kullanırken donör sahada ağırlık taşıma sırasında ağrı veya ayak yorgunluğu gibi nöropatik semptomlar ve ağrı gibi kesin etkiler tanımlamışlar, ancak bu etkilerin hastalar için sadece küçük bir rahatsızlık olduğu rapor edilmiştir (11).

Ayak donör bölgesi problemleri, parmak transferini takiben her zaman bir endişe kaynağıdır ve bu problemlerin duruş veya yürüme sırasında ortaya çıkması, kötüleşen yaşam kalitesi (YK) ile ilişkili olabilir. Parmaktan ele transplantasyon sonrası yaşam kalitesinin daha iyi anlaşılması, parmak rekonstrüksiyonunda cerrahi karar vermede yardımcı olabilir.

Acil mikrocerrahi rekonstrüksiyonunun genellikle ikincil rekonstrüksiyona benzer sonuçlara sahip olduğu, ancak cerrahi, ekonomik ve psikolojik avantajları olduğu kabul edilmektedir (12, 13). Bu derlemede amaç, merkezlerde gerçekleştirilen travma sonrası parmak rekonstrüksiyonu için yapılan parmak transferlerinin değerlendirilmesini ve parmak transferlerinin endikasyonları, avantajları, kısa ve uzun vadeli sonuçları hakkında ilgili literatür eşliğinde özetlemektir

2. Endikasyonlar

Travmatik parmak amputasyonları, sıkıştırma ve kavrama fonksiyonunun kaybına neden olan yıkıcı yaralanmalardır (10). İdeal bir parmak rekonstrüksiyonu, görünüş olarak karşı başparmağa benzeyen, duyuşsal ve işlevsel olan ve minimum donör alan morbiditesi ile ilişkili bir parmak oluşturmalıdır (14). Klasik olarak, sağlam bir metakarpofalangeal eklemi olan travmatik kayıp yaşayan hastalar, parmaktan parmağa transfer için ideal adaylardır ve polisizasyon, daha proksimal yaralanmaları olan ve stabil bir karpometakarpal (KMK) eklemi olmayan hastalar için ayrılmıştır (15). Son zamanlarda, vaskülarize ikinci parmak eklem transferi ile başparmağın etrafını saran bileşik flep teknikleri, daha proksimal yaralanmaları olan hastalarda başarılı olmuştur ve ayak parmağı transfer prosedürleri için endikasyonlar ve teknikler gelişmeye devam etmektedir (16, 17).

Başparmak rekonstrüksiyonuna ek olarak, tek ve çok parmaklı amputasyonlar, sublimis tendonunun distalinden parmak amputasyonları

ve tam el amputasyonları olan hastalara ayak parmağı transfer teknikleri uygulanmıştır (18, 19). Özellikle titiz dijital fonksiyon veya formun değiştirilmesi gereken hastalarda, distal pulpa, tırnak kompleksi ve distal interfalangeal eklemin her biri birinci veya ikinci parmaktan alınan yapılarla değiştirilebilir (20, 21).

Son olarak, bir dizi koşul için çocuklarda ayak parmağı transferi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Konjenital başparmak yokluğu, konstriksiyon halkası sendromu ve sembrakidaktili, duyu sıkışmasını düzeltmek için artık parmak-el transferi için potansiyel endikasyonlardır (22, 23). Erken girişimler epifizyal bozulma ve erken kapanma endişesiyle karşılaşırsa da, daha yeni seriler çocuklarda ele transfer edilen ayak parmaklarının karşı ayak parmağının %100'üne kadar ulaşabildiğini ve normal büyüme ile karşı ayak parmağının %100'üne kadar ulaşabildiğini göstermektedir (4).

3. Ayak parmağı transferinin zamanlaması

Ayak parmağı transfer prosedürlerinin çoğu gecikmeli bir şekilde gerçekleştirilmesine rağmen, travmatik amputasyon ve ezilme yaralanması olan hastalarda hemen ayak parmağı transferi prosedürleri kabul görmektedir ve benzer başarı oranları ile gerçekleştirilebilmektedir (24, 25). Yim ve ark. 26 birincil ve 96 ikincil ayak parmağını el nakli prosedürleriyle karşılaştırdılar ve sağkalım veya ani ve geç komplikasyonlar açısından herhangi bir farklılık belirlemediler (26). Uzun vadeli fonksiyon rekonstrüksiyon zamanlaması ile karşılaştırılmamasına rağmen, hemen ayak parmağı transferi, el fonksiyonunun restorasyonu için gereken hastaneye yatış sayısını en aza indirme ve aynı zamanda işe daha erken dönüşü izin verme potansiyeline sahiptir.

4. Fonksiyonel sonuçlar

Başparmak rekonstrüksiyonu yapılmayan hastalarla karşılaştırıldığında, ayak parmağı transferi nesnel ve öznel el fonksiyonlarını geri kazandırır (10). Örneğin, üç yıllık takip ile ayak parmağı transferi yapılan 49 hastanın yakın tarihli bir incelemesi, hastaların çoğunun ince motor görevlerini kolaylıkla yerine getirebildiğini göstermektedir. Sıkıştırma kuvveti kontralateral elin %75'ine kadar geri yüklenebilir (27). Kavrama gücü, transfer için hemen bir saniye yapılırken kontralateral elin yaklaşık %70'inden ve osteo-onikokutanöz tekniklerle %90'a kadar geri yüklenebilir (3). Statik iki noktalı ayırım 10 mm'ye kadar elde edilebilir ve daha sonra duyuusal yeniden düzenleme, dokunma

algısında ve aktarılan basamaktan gelen sinyallerin yorumlanmasında devam eden iyileştirmelere izin verir. Bununla birlikte, literatürün yakın tarihli bir sistematik incelemesinde, büyük ölçüde daha küçük, tek merkezli çalışmalar ve vaka serileriyle sınırlı olan mevcut verilerin heterojenliği nedeniyle, sonuçlarda tekniğe göre herhangi bir farklılık tespit edilememiştir (28).

5. Estetik sonuçlar

İşlev kolayca geri yüklenebilse de, estetik görünümün elde edilmesi daha zordur. Ayak başparmağının transferi, aşırı hacim ve kontur düzensizliği ile sonuçlanırken, ikinci parmağın daha küçük, şişkin ucu sıklıkla kanca görünümüne ve karşı başparmağı ve parmakları taklit etmesi zor olan daha küçük bir çiviye sahiptir. Ancak, ikincil prosedürler bu endişeleri gidermek için gelişmiştir (29). Örneğin, ayak başparmağı transferi yapılan hastalarda, kemik ve yumuşak dokuyu içeren fibula tüberkülün hacmi, trimmed ayak parmağı tekniği olarak adlandırılan ikinci bir işlemle alınabilir (30). İkinci parmak transferi, radyal veya ulnar pulpa-plasti teknikleri, ekstansör mekanizmanın sıkılaştırılması ve interfalangeal eklem füzyonu yapılan hastalarda pençe görünümünü önleyebilir (31).

6. Psikososyal sonuçlar

Beklendiği üzere, dijital ve başparmak amputasyonlarının yaşam kalitesi, psikososyal işlevsellik ve hastanın işe dönme yeteneği üzerinde derin bir etkisi vardır (32). Hastalar fonksiyon ve görünüm açısından önemli adımlar atsalar da, yaralanma öncesi fonksiyona dönüşleri daha az nettir. Güçlendirme ve mesleki eğitim genellikle transferden sonraki ilk 2 ay için ertelenir, ancak parmaktan başparmak transferine maruz kalan hastaların %68'e kadarı sonuçta yaralanma öncesi mesleklerine geri döner (27). Ayrıca, parmak-başparmak transfer hastaları başparmak ampute ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek mesleki fonksiyon puanları bildirmektedir (10). Verici ve alıcı bölgeden hasta memnuniyeti genellikle yüksek olarak bildirilse de, sonuçları sistematik olarak değerlendirmek için bu hasta popülasyonunda onaylanmış standart ölçümler kullanan az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle, ayak parmağı transferi geçiren hastaların boylamsal, karşılaştırmalı çalışmaları, hastaların topluma nasıl yeniden entegre olduğu, psikososyal olarak nasıl uyum sağladığı ve bu prosedürlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerindeki etkisi hakkında fikir verebilir.

7. Literatürdeki çalışmalar

Bildirilen ilk iki aşamalı ayak parmağından ele transplantasyonu 1897'de Nicolardoni tarafından gerçekleştirilmiştir. 1969'da Cobbett, 1966'da Buncke tarafından maymunlarda yapılan başarılı mikrocerrahi tek aşamalı ayak parmağı transplantasyonunun ardından, ampute edilmiş bir başparmağın yerine bir insanda başparmağının başparmağını nakletmişlerdir (8, 33). Aletlerin ve bilginin iyileştirilmesi, mikrocerrahinin gelişimini hızla ilerletmiştir. Parmaktan ele transplantasyonda, o zamandan beri çeşitli parmak transplantasyonu kombinasyonları ve teknikteki iyileştirmeler eleştirilmiştir (34, 35).

Dijital ve parmak amputasyonları yaşam kalitesi, psikososyal işlevsellik ve hastaların işe dönüş kabiliyetini derinden etkileyebilir (4, 32). Bu nedenle, mikrocerrahi kullanılarak estetik ve fonksiyonel parmak rekonstrüksiyonu, hastalara önceki iş ve boş zaman etkinliklerine devam etmek için gereken cesaret ve güveni verebilir. Ayrıca mikrocerrahi ayak parmağı transferi, işleyen parmakları duyu ile sağlayabilen tek prosedürdür (36). Bu nedenle, protezlerle elde edilen sonuçlara göre daha işlevsel bir sonuç elde edilebilir, ancak parmak rekonstrüksiyonunda donör alan morbidite olasılığı da bir endişe kaynağıdır.

Georgescu ve ark. "birincil", "erken" veya "gecikmeli" bir yeniden yapılandırmaya karşı "anında" lehine kesin bir kanıt olmadığını göstermişlerdir (37). Pinal ve ark. özellikle çok karmaşık travmalarda ve ayrıca uzun parmakların distal ve "minör" defektlerinde hem amputasyonlar hem de replantasyon başarısızlığı için acil rekonstrüksiyonu savunurlar (38). Acil ayak parmağı transferleri cerrahi (tek aşamalı rekonstrüksiyon, daha kolay diseksiyon, kemik, tendon ve sinir uzunluğunun korunması, daha kısa iyileşme süresi) ve ekonomik avantajlar (daha kısa hastanede kalış, daha hızlı işe dönüş, gecikmiş rekonstrüksiyondan daha az işten ayrılma) sağlar (39); ayrıca başparmağın elektif rekonstrüksiyonu için rapor edilmiştir (40, 41). Acil ayak parmağı transferlerinin dezavantajları arasında hem daha kapsamlı bir debridman hem de rekonstrüktif cerrahi ihtiyacı; gerçekçi olmayan beklentiler ve rekonstrüksiyon öncesi parmaklarının kaybının yasını tutmadıkları için hasta memnuniyetinin azalması da önerilmiştir (25). Acil ayak parmağı transferi ile ilgili ana konu, gerçekten bilgilendirilmiş bir hasta onamının zorluğudur. Bu nedenle, cerrahi öncesinde hemen veya 7 gün içinde tedavi edilen hastaların memnuniyet oranında hiçbir fark olmamasına rağmen, erken cerrahinin avantajlarını koruyarak hastayla kapsamlı bir tartışmaya izin vermek için 2-3 günlük bir gecikme makul bir uzlaşma olabilir (37). Ağır yara kontaminasyonu,

hastanın fiziki şartlarının uygun olmaması ve başka bir merkezden sevk edilmesi ameliyatın 2-3 gün ertelenmesinin diğer endikasyonlarıdır. Gecikmeli rekonstrüksiyonlara gelince, başparmak rekonstrüksiyonu için en yaygın olarak başparmak alınır ve kısmi transferler yaygın olarak uygulanır (42). Georgescu ve ark. acil rekonstrüksiyonun, çoklu transferler ve/veya bağlantılı flep transferi ile ilgili karmaşık rekonstrüksiyonlarda bile güvenilir kısa ve uzun vadeli sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Literatür taraması, düşük komplikasyon oranıyla, acil ve ikincil rekonstrüksiyonlar için başarı oranlarının benzer olduğunu (> %95) doğrulamaktadır (26, 39). Ayrıca, duyuşsal ve motor iyileşme travma öncesi el işlevinden uzak olsa da, yeniden yapılandırmanın zamanlamasına bakılmaksızın genellikle iyi sonuçlar bildirilir: ayak parmakları parmaklardan daha az hareketlidir, bu nedenle normal bir hareket aralığı elde edilemez; duyuşsal iyileşme genellikle orta düzeydedir, ancak ayak parmağının in situ hassasiyetine kıyasla iyidir (43).

8. Sonuç

Serbest parmak transferi teknikleri gelişmeye devam etse de, bu prosedürler uzundur, teknik olarak zordur ve kaçınılmaz donör bölgesi morbiditesine neden olur. Bununla birlikte, doku mühendisliğindeki son gelişmeler, bu dezavantajların bazılarının üstesinden gelebilir ve nihayetinde travmatik veya doğuştan olmayan rakamların değiştirilmesi için uygun bir seçenek haline gelebilir. Sığır türevlerinden veya inert maddelerden kemik ve yumuşak doku mühendisliği, erken çalışmalarda büyük umut vaat etmiştir ve rekonstrüktif prosedürler için aday olabilecek hasta popülasyonunu genişletebilir. Kliniğimizde yaptığımız parmak transferlerinden birisini aşağıdaki resim 1'de görebilirsiniz. Sonuç olarak, parmaktan ele transferin sonuçlarının sistematik olarak değerlendirilmesi, travmatik ve konjenital kayıplar için başparmak ve dijital rekonstrüksiyon kararıyla karşı karşıya olan hastaları ve cerrahları daha iyi bilgilendirecektir.



Resim 1. Kliniğimizde yapmış olduğumuz başarılı ayaktan ele parmak nakli.

Kaynaklar

1. Georgescu AV, Ivan O. Emergency free flaps. *Microsurgery*. 2003;23(3):206-16.
2. Morrison WA, O'Brien BM, MacLeod AM. Thumb reconstruction with a free neurovascular wrap-around flap from the big toe. *J Hand Surg Am*. 1980;5(6):575-83.
3. Huang D, Wang HG, Wu WZ, Zhang HR, Lin H. Functional and aesthetic results of immediate reconstruction of traumatic thumb defects by toe-to-thumb transplantation. *Int Orthop*. 2011;35(4):543-7.
4. Waljee JF, Chung KC. Toe-to-hand transfer: evolving indications and relevant outcomes. *J Hand Surg Am*. 2013;38(7):1431-4.
5. Lister G, Schecker L. Emergency free flaps to the upper extremity. *J Hand Surg Am*. 1988;13(1):22-8.
6. Ninkovic M, Mooney EK, Ninkovic M, Kleistil T, Anderl H. A new classification for the standardization of nomenclature in free flap wound closure. *Plast Reconstr Surg*. 1999;103(3):903-14; discussion 15-7.
7. Godina M. Early microsurgical reconstruction of complex trauma of the extremities. *Plast Reconstr Surg*. 1986;78(3):285-92.

8. Cobbett JR. Free digital transfer. Report of a case of transfer of a great toe to replace an amputated thumb. *J Bone Joint Surg Br.* 1969;51(4):677-9.

9. Foucher G, Medina J, Navarro R, Nagel D. Toe transfer in congenital hand malformations. *J Reconstr Microsurg.* 2001;17(1):1-7.

10. Chung KC, Wei FC. An outcome study of thumb reconstruction using microvascular toe transfer. *J Hand Surg Am.* 2000;25(4):651-8.

11. Kotkansalo T, Elo P, Luukkaala T, Vilkki SK. Long-term effects of toe transfers on the donor feet. *J Hand Surg Eur Vol.* 2014;39(9):966-76.

12. Niki H, Tatsunami S, Haraguchi N, Aoki T, Okuda R, Suda Y, et al. Validity and reliability of a self-administered foot evaluation questionnaire (SAFE-Q). *J Orthop Sci.* 2013;18(2):298-320.

13. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med.* 2007;8(4):326-31.

14. Henry SL, Wei FC. Thumb reconstruction with toe transfer. *J Hand Microsurg.* 2010;2(2):72-8.

15. Heitmann C, Levin LS. Alternatives to thumb replantation. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110(6):1492-503; quiz 504-5.

16. Pan YW, Zhang L, Tian W, Tian G, Zhao J, Guo X. Donor foot morbidity following modified wraparound flap for thumb reconstruction: a follow-up of 69 cases. *J Hand Surg Am.* 2011;36(3):493-501.

17. Tsai TM, D'Agostino L, Fang YS, Tien H. Compound flap from the great toe and vascularized joints from the second toe for posttraumatic thumb reconstruction at the level of the proximal metacarpal bone. *Microsurgery.* 2009;29(3):178-83.

18. Lutz BS, Wei FC. Basic principles on toe-to-hand transplantation. *Chang Gung Med J.* 2002;25(9):568-76.

19. Vilkki SK, Kotkansalo T. Present technique and long-term results of toe-to-antebrachial stump transplantation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(7):835-48.

20. Wallace CG, Wei FC. Posttraumatic finger reconstruction with microsurgical transplantation of toes. *Hand Clin.* 2007;23(1):117-28.

21. Lee DC, Kim JS, Ki SH, Roh SY, Yang JW, Chung KC. Partial second toe pulp free flap for fingertip reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(3):899-907.

22. Richardson PW, Johnstone BR, Coombs CJ. Toe-to-hand transfer in symbrachydactyly. *Hand Surg.* 2004;9(1):11-8.

23. Jones NF, Hansen SL, Bates SJ. Toe-to-hand transfers for congenital anomalies of the hand. *Hand Clin.* 2007;23(1):129-36.
24. Ray EC, Sherman R, Stevanovic M. Immediate reconstruction of a nonreplantable thumb amputation by great toe transfer. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(1):259-67.
25. Woo SH, Lee GJ, Kim KC, Ha SH, Kim JS. Immediate partial great toe transfer for the reconstruction of composite defects of the distal thumb. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(6):1906-15.
26. Yim KK, Wei FC, Lin CH. A comparison between primary and secondary toe-to-hand transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(1):107-12.
27. Kotkansalo T, Vilkki S, Elo P, Luukkaala T. Long-term functional results of microvascular toe-to-thumb reconstruction. *J Hand Surg Eur Vol.* 2011;36(3):194-204.
28. Lin P-Y, Sebastin SJ, Ono S, Bellfi LT, Chang KW-C, Chung KC. A systematic review of outcomes of toe-to-thumb transfers for isolated traumatic thumb amputation. *Hand Clin.* 2011;6(3):235-43.
29. Zhao J, Tien HY, Abdullah S, Zhang Z. Aesthetic refinements in second toe-to-thumb transfer surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(6):2052-9.
30. Wallace CG, Wei FC. Further aesthetic refinement for great toe transfers. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(1):e109-10.
31. Zhang J, Xie Z, Lei Y, Song J, Guo Q, Xiao J. Free second toe one-stage-plasty and transfer for thumb or finger reconstruction. *Microsurgery.* 2008;28(1):25-31.
32. Matsuzaki H, Narisawa H, Miwa H, Toishi S. Predicting functional recovery and return to work after mutilating hand injuries: usefulness of Campbell's Hand Injury Severity Score. *J Hand Surg Am.* 2009;34(5):880-5.
33. Buncke HJ, Jr., Buncke CM, Schulz WP. Immediate Nicoladoni procedure in the Rhesus monkey, or hallux-to-hand transplantation, utilising microminiature vascular anastomoses. *Br J Plast Surg.* 1966;19(4):332-7.
34. Buncke HJ. Toe digital transfer. *Clin Plast Surg.* 1976;3(1):49-57.
35. Gu YD, Zhang GM, Cheng DS, Yan JG, Chen XM. Free toe transfer for thumb and finger reconstruction in 300 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1993;91(4):693-700; discussion 1-2.
36. Wei FC, Carver N, Lee YH, Chuang DC, Cheng SL. Sensory recovery and Meissner corpuscle number after toe-to-hand transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(7):2405-11.

37. Georgescu AV, Battiston B, Matei IR, Soucacos PN, Bumbasirevic M, Toia F, et al. Emergency toe-to-hand transfer for post-traumatic finger reconstruction: A multicenter case series. *Injury*. 2019;50 Suppl 5:S88-S94.

38. del Pinal F. The indications for toe transfer after “minor” finger injuries. *J Hand Surg Br*. 2004;29(2):120-9.

39. Woo SH, Kim JS, Seul JH. Immediate toe-to-hand transfer in acute hand injuries: overall results, compared with results for elective cases. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(3):882-92.

40. Awada T, Facca S, Liverneaux PA. Successful thumb reconstruction after tumor resection by immediate toe transfer in a 67-year-old patient: case report and literature review. *Chir Main*. 2012;31(2):97-100.

41. Carlsen B, Jones NF. Radical resection of a massive venous malformation of the thumb and immediate reconstruction with a microsurgical toe transfer. *J Hand Surg Am*. 2007;32(10):1587-91.

42. Wei FC, Chen HC, Chuang CC, Chen SH. Microsurgical thumb reconstruction with toe transfer: selection of various techniques. *Plast Reconstr Surg*. 1994;93(2):345-51; discussion 52-7.

43. Lin CH, Lin YT, Sassu P, Lin CH, Wei FC. Functional assessment of the reconstructed fingertips after free toe pulp transfer. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(5):1315-21.

BÖLÜM VII

YETİŞKİNLERDE PROKSİMAL TİBİA KIRIKLARI

Nurullah ŞENER

*(Op. Dr.), İstinye Üniversitesi Medicalpark Gaziosmanpaşa Hastanesi,
e-mail: nurullahsener@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-5862-7864*

1. GİRİŞ

Uzun kemik kırıkları arasında tibia proksimal uç kırıkları yaygındır ortalama tüm kırıkların yaklaşık %8-10' nu oluşturur ve genellikle diz eklemine ilgilendirir (1,2,3). Dikkatli bir inceleme önemlidir ve sıklıkla cerrahiye yönlendirilir. Bu kırıkları sıklıkla yüksek enerjili yaralanmalar sonucunda ortaya çıkar. Yaşlı popülasyonda bazen basit düşmelerle de ortaya çıkabilir (2,3). Bu kırık tipleri basit ayrılmış kırıklardan kompleks kırıklara, multifragmanter kırık morfolojisine ulaşan geniş bir aralıktadır. Tibia plato kırıkları diz eklemine ciddi hasarlar oluşturabilir bu sebepten diz fonksiyonunu restore edecek ve diz eklemine oluşacak erken artrozdan korunmak için uygun tedaviye gereksinim duyarlar.

2. ANATOMİ

Tibia plato diz eklemine distal yarısını oluşturan kemik artiküler yüzüdür. İnterkondiler eminens ile ayrılan medial ve lateral kondillerden oluşmaktadır. Geometrik olarak sagittal ve koronal planda eğime(slope) sahiptir. Bu sayede bağımsız olarak 6 derece hareket edebilir. Koronal planda iki kondil arasındaki uzunluk farkı 3 derece varus slope oluşturur (4-5). Sagittal planda tibial plato 9 derece kadar posterior eğime (slope) sahiptir. Bu dizilimin cerrahi rekonstrüksiyonu bağ dengesinin, diz kinematiğinin tekrar sağlanmasında ve dizin rekurvatuma gidişini önlemede kritik öneme sahiptir (4).

Menisküsler hastaların yaklaşık %60-75'inde yaralanmıştır (ağırlıklı olarak kontüzyonlar ve periferik yırtıklar, en yaygın olarak lateral menisküs),

çapraz bağlar %20-50 oranında yaralanabilir (en yaygın olarak ön çapraz bağın kopması veya kısmi yırtılması). Tibia platonun 10 mm'den daha fazla çöktüğü durumlarda yumuşak doku yaralanması yüksek ihtimaldir (5,6).

Nörovasküler demet (popliteal arter, ven ve bunların geniculate dalları, tibial sinir ve peroneal sinir) dizin arkasından geçer. Diz çıkığının veya çok parçalı kırıkların olduğu yüksek enerjili yaralanmalarda nörovasküler demet risk altındadır ve uzuvda iskemi ya da nörolojik hasara neden olabilir.

3. TİBİA PLATO KIRIKLARININI DEĞERLENDİRME

Tibia plato kırıklarının ilk değerlendirilmesi genellikle acil serviste gerçekleşir (10). Tibia plato kırıklarının başvuru şekli bimodal yaralanma mekanizması ve hasta özellikleri nedeniyle büyük farklılıklar gösterebilir. Sistematik bir değerlendirmeden sonra hayatı tehdit eden yaralanmaların değerlendirilmesi yapılmalıdır. Yaralanmış bacak splinte alınmalı ve nörovasküler muayenesi damar sinir yaralanması açısından yapılmalıdır. Kompartman sendromu açısından da bacak 24 saat takip edilmelidir.

Açık tibia plato kırıkları fotoğraflanmalı, makroskobik debris varsa ameliyat hane şartlarında alınmalı ve saline ile gerekirse irrije edilmeli, ve sterile bir şekilde ıslak gaz ile kapatılarak splintlenmelidir. Profilaktik antibiyoterapisi ve tetanoz aşısı yapılmalıdır. Açık kırıklar diz eklemine geçen eksternal fiksatöre gereksinim duyabilirler.

Tibia proksimal uç kırıkları açık ya da kapalı olup olmamasına bakılmaksızın düzenli aralıklarla damar sinir muayenesi yapılmalı, patolojik bulgular not edilmelidir. Hasta stabilize edilir edilmez yaralanma mekanizması incelenmeli, eşlik eden komorbideteler ortaya konmalıdır. Ağrı kontrolü hastanın ağrı ve yaralanmanın şiddetine göre sağlanmalıdır.

Düşük enerjili yaralanmalar sıklıkla kemiğin daha az yoğun olduğu lateral plato kırıkları ile ilişkilidir. Osteoporozu olan hastalarda bu patern daha zor tahmin edilebilir. Valgus etkili yüksek enerjili yaralanmalar da izole lateral plato kırığına neden olurlar ancak menisküs yaralanması ve instabiliteye neden olan posterolateral köşe yaralanması da eşlik edebilir (7,8). Akut durumlarda dizin stabilitesini, hemartrozdan ve ağrıdan dolayı değerlendirmek zordur. Bu nedenle cerrahi tespitten önce stabiliteyi hasta anestezi altında iken değerlendirmek gerekir. Sağlam dizle karşılaştırıldığında varuz ya da valgus hizalanmasında 10 dereceden fazla artma kollateral ligaman hasarından kaynaklanan mediolateral instabiliteyi işaret ederken tibianın anterior ya da posterior translasyonu çapraz bağ yaralanmasını işaret eder (8,9).

3.1 Görüntüleme

Tibia plato kırığından şüphelenilen her hastada diz anterior-posterior (AP) ve lateral grafi çekilmelidir. Bu grafler ilk tanıyı koymada ve kırık tipinin sınıflamasına yardımcı olur. Ancak bazı durumlarda direkt grafler yanlış yönlendirmelere neden olur bu yüzden cerrahi plan yapmadan önce bilgisayarlı tomografi (BT) görmek gerekmektedir (14-17). Bu sayede kırık paterni tam olarak anlaşılır ve cerrahi yaklaşıma karar vermede yardımcı olur. Menisküs ve benzeri yumuşak dokuların değerlendirilmesinde magnetik rezonans görüntüleme (MRI) de gerekebilir. Genelde MR görüntülemesi cerrahi tespitten günler ya da haftalar sonra uygulanır.

3.2 Tibia Plato Kırıklarının Radyolojik Sınıflandırılması

Bu kırıkları değerlendirmek için genellikle Schatzker ve OTA/AO sınıflandırma sistemleri kullanılır. Bu sınıflandırmalar, kırık morfolojisi hakkında ilk izlenimi elde etmede çok yardımcı olabilsede de sagittal ve aksiyal düzlem dikkate alınmadan ön-arka radyograflere dayandırılma dezavantajına sahiptir. Bazı yazarlar, tibia plato kırıklarının tedavisinde bilgisayarlı tomografiye dayalı kırık paterninin üç boyutlu değerlendirmesinin önemli olduğunu belirtmişlerdir (2,14,17).

Tibia plato kırıklarının sınıflandırılması, cerrahi planlama için yararlıdır. Tespit için kullanılan plakların yerleşimini planlamak, parçalanmayı tanımak ve eksternal tespiti değerlendirmek için kullanılır. Tibia plato kırıklarının yaklaşık %10'u (özellikle yüksek enerjili yaralanmalar, avülsiyon kırıkları ve plato kompresyon kırıkları) Schatzker sınıflandırmasına uymaz (10-14).

Tablo 1 Schatzker Sınıflandırması

TİP I	LATERAL TİBİAL PLATONUN SPLİT AYRIŞMASI
TİP II	LATERAL TİBİAL PLATONUN SPLİT ŞEKLİNDE AYRIŞMA İLE BERABER EKLEMDE ÇÖKME OLMASI
TİP III	TİBİAL LATERAL PLATODA İZOLE ÇÖKME TARZINDA KIRIK
TİP IV	MEDİAL PLATO KIRIĞI
TİP V	BİKONDİLER TİBİA PLATO KIRIĞI
TİP VI	METAFİZE UZANAN BİKONDİLER KIRIK

Schatzker Sınıflandırması (14-17)

4. TİBİA PLATO KIRIKLARINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

4.1 Konseratif Tedavi

Kapalı tedavinin belirgin zorlukları vardır. Kabul edilebilir redüksiyonu elde etmek ve sürdürmek daha zordur. Redüksiyonun sürdürülememesi ve pozisyon kaybı yanlış kaynamaya (malunion) neden olabilir. Diğer periartiküler kırıklarda olduğu gibi, uzun süreli hareketsizlik, kalıcı olabilen eklem sertliğine ve zayıflığa yol açabilir (14-18).

Konservatif tedavi non deplase kırıklar, yatağa bağımlı hastalar, düşük fonksiyonel kapasiteye sahip hastalar ve ileri derecede artrozu olan hastalar için uygun olabilir.

4.2 Cerrahi Tedavi

Tibia plato kırıkları için cerrahi, eklem uyumunu, bağ stabilitesini ve mekanik dizilimi eski haline getirmek ve erken mobilizasyona izin vermek için gereklidir.

Kırık tipine göre anterolateral, medial/posteromedial, posterior ve artroskopi yardımcı cerrahi yaklaşımlar kullanılabilir. Anterolateral cerrahi yaklaşım çoğu tibia plato kırığı için kullanılır. Kompleks kırık paterninde kombine yaklaşımlar tercih edilebilir (18,19).

Plak yerleşimi kırık paternine göre yapılır. Plaklar fragmanlara buttress etkisi için kullanılır. Medial tarafta kırık paterni izin verirse plak anteromedial yüzeye yerleştirilebilir. Sıklıkla posteromedial olarak da yerleştirilebilir (20).

Basit ayrışmamış kırıklarda hastanın kemik stoğu yeterli ve osteoporoz yoksa perkütan vida (genelde yarım yivli pullu kanüle vidalar tercih edilir) ile tespit uygulanır. Kemik stoğu yeterli ise kilitli ya da butress plak kullanmak arasında belirgin bir fark yoktur. Ancak osteoporotik durumlarda kilitli plak kullanmak daha uygundur. Her iki durumda da erken harekete izin verecek şekilde tedavi yapılmalıdır (19-23).

Tip II ve III kırıklarda anterolateral yaklaşım sıklıkla tercih edilir. Menisküsün altından eklem direkt olarak gözlenir ve eklemden çökme varsa eklem seviyesi restore edilip otogreft ya da kalsiyum fosfat ile eklem altına olası bir çökmeyi engellemek için yerleştirilir ve lateralden plak ile tespit edilir. Daha kompleks lateral kırıklarda transfibular yaklaşım ya da Gerdy tüberkülünün osteotomisini içeren yaklaşımlar da kullanılabilir (25).

Tip IV kırıklar medial platoyu ilgilendiren kırıklardır ve deplasman minimal ise lateralden plaklama güvenli bir şekilde tercih edilebilir. Bununla

beraber ciddi bir ayrışma ve parçalanma mevcutsa posterior ya da posteromedial yaklaşım tercih edilebilir (23,24).

Tip V ve IV kırıklar her iki tibia platosunda içeren yüksek enerjili yaralanmalardır. Medial/ posteromedial ve lateral ayrı insizyonun kullanıldığı klasik yaklaşım ve düşük profilli dual plaklama genelde tercih edilir. Bu genelde orta hat tek yaklaşımdan daha iyi sonuçlar verir. Cerrahi tedaviye başlamadan önce cilt durumu, kompartman sendromu ve damar sinir yaralanmaları açısından emin olunmalıdır. Gerekirse eksternal tespit yapılarak kalıcı tedavi daha uygun bir zamanda planlanabilir (26).

Post operatif yaklaşım kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Mümkün olduğunca en kısa sürede diz hareketine başlanmalıdır.

5. SONUÇ

Tibia plato kırıkları ya yüksek enerjili yaralanmalar sonrasında ya da osteoporotik kemiklerde düşük enerji sonrası oluşan kompleks kırıklardır. Ana amaç eklemi tekrardan restore etmek, rijit bir tespit, bacak dizilimini sağlamak ve yeterli yumuşak doku bütünlüğünü sağlamaktır. Schatzker sınıflandırılması yaygın olarak kabul görse de daha karmaşık kırık tiplerinin ve yüksek enerjili yaralanmaların yönetimi hala tartışmaya açıktır ve daha fazla klinik çalışmaya gereksinim vardır. Sonuçlar genellikle daha iyi olmakla birlikte ciddi yaralanması olan hastalar olası enfeksiyon ve post travmatik artroz için daha fazla risk altındadır.

KAYNAKÇA

- 1) Joshua C. Rozell, Krishna C.Vemulapalli, Joshua L. Gary , Derek J. Donegan Tibial Plateau Fractures in Elderly Patients Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2016 Sep; 7(3):126-134
- 2) Matthias Krausea, Achim Preissa, Gunnar Müllera , Jürgen Maderta , Kai Fehskec, Mirjam V. Neumannd, Christoph Domnicke, Michael Raschkee, Norbert Südkampd, Karl-Heinz Frosch Intra-articular tibial plateau fracture characteristics according to the “Ten segment classification” 2016 Nov; 47(11):2551-2557. Doi:10.1116/j.injury.2016.09.014.
- 3) Rudran B, Little C, Wiik A, Logishetty K. Tibial Plateau Fracture: Anatomy, Diagnosis and Management. Br J Hosp Med (Lond). 2020 Oct 2;81(10):1-9 doi:10.12968/hmed.2020.0339.

4) Mthethwa J, Chikate A. A review of the management of tibial plateau fractures. *Musculoskelet Surg.* 2018 Aug;102(2):119-127.doi;10.1007/s12306-017-0514-8.

5) Eric M Berkson, Walter W Virkus. High-energy tibial plateau fractures *J Am Acad Orthop Surg.* 2006 Jan;14(1):20-31. Doi:10.5435/00124635-200601000-0005.

6) Masouros SD, McDermott ID, Amis AA, Bull AM. Biomechanics of the meniscus-meniscal ligament construt of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008 Dec;16(12):1121-32. doi: 10.1007/s00167-008-0616-9. Epub 2008 Sep 19

7) Chang SM, Wang X, Zhou JQ, Huang YG, Zhu XZ (2012) Posterior coronal plating of bicondylar tibial plateau fractures through posteromedial and anterolateral approaches in a healthy floating supine position. *Orthopedics* 35(7):583–588. doi:10.3928/ 01477447-20120621-03

8) Gamulin A, Lübbecke A, Belinga P et al. Clinical and radiographic predictors of acute compartment syndrome in the treatment of tibial plateau fractures: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):307–307.

9) Marchand LS, Working ZM, Rane AA et al. Compartment syndrome in tibial plateau fractures: do previously established predictors have external validity? *J Orthop Trauma.* 2020;34(5):238–243.

10) Roberts JR (2012) High-risk orthopedic injuries: tibial plateau fractures. *Emerg Med News* 34(4):14–15

11) Vivek Trikha, Sahil Gaba, Prabhat Agrawal, Saubhik Das, Arvind Kumar, and Buddhadev Chowdhury. CT based management of high energy tibial plateau fractures: A retrospective review of 53 cases. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma* 10(2019) 201-208

12) Swiontkowski, M. F. (2010). Compartment Syndrome In Schatzker Type VI Plateau Fractures and Medial Condylar Fracture–Dislocations Treated with Temporary External Fixation. *Yearbook of Orthopedics*, 2010, 58–59. doi:10.1016/s0276-1092(09)79641-5

13) Dirschl DR, Dawson PA. Injury severity assessment in tibial plateau fractures. *Clin Orthopaed Rel Res.* 2004;(423):85–92.

14) Kfuri M, Schatzker J. Revisiting the Schatzker classification of tibial plateau fractures. *Injury.* 2018;49(12):2252–2263.

- 15) J. L. Marsh, T. F. Slongo, J. Agel et al., “Fracture and dislocation classification Compendium - 2007,” *Journal of Orthopaedic Trauma*, vol. 21, Supplement, pp. S1–S6, 2007.
- 16) P. A. Cole, R. K. Mehrle, M. Bhandari, and M. Zlowodzki, “The pilon map: fracture lines and comminution zones in OTA/AO BioMed Research International 5 type 43C3 pilon fractures,” *Journal of Orthopaedic Trauma*, vol. 27, no. 7, pp. e152–e156, 2013
- 17) Schatzker J. Compression in the surgical treatment of fractures of the tibia. *Clin Orthop Relat Res*. 1974;(105):220–239
- 18) Zura RD, Browne JA, Black MD, Olson SA. Current management of high-energy tibial plateau fractures. *Current Orthopaedics*. 2007;21(3):229–235.
- 19) Luo CF, Jiang R, Hu CF, et al. Medial double-plating for fracture dislocations involving the proximal tibia. *Knee*. 2006;13:389–394.
- 20) Hackl W, Riedl J, Reichkender M, et al. Preoperative computerized tomography diagnosis of fractures of the tibial plateau. *Unfallchirurg*. 2001;104:519–523
- 21) Wicky S, Blaser PF, Blanc CH, et al. Comparison between standard radiography and spiral CT with 3D reconstruction in the evaluation, classification and management of tibial plateau fractures. *Eur Radiol*. 2000;10:1227–1232
- 22) Molenaars RJ, Mellema JJ, Doornberg JN, Kloen P. Tibial plateau fracture characteristics: computed tomography mapping of lateral, medial, and bicondylar fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(18):1512–1520.
- 23) Salduz A, Birisik F, Polat G, Bekler B, Bozdag E, Kilicoglu O (2016) The effect of screw thread length on initial stability of Schatzker type 1 tibial plateau fracture fixation: a biomechanical study. *J Orthop Surg Res* 11:146
- 24) Solomon LB, Stevenson AW, Lee YC, Baird RP, Howie DW (2013) Posterolateral and anterolateral approaches to unicondylar posterolateral tibial plateau fractures: a comparative study. *Injury* 44(11):1561–1568
- 25) Johnson EE, Timon S, Osuji C (2013) Surgical technique: Tscherné Johnson extensile approach for tibial plateau fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 471(9):2760–2767
- 26) Mthethwa J, Chikate A. A review of the management of tibial plateau fractures. *Musculoskelet Surg*. 2018;102(2):119–127. <https://doi.org/10.1007/s12306-017-0514-8>

BÖLÜM VIII

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Arzu YAVUZ

(Dr. Öğr. Üyesi) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli.

e-mail: drarzuayavuz@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-9137-1963

1. Giriş

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK) gebelikte ortaya çıkan en sık karaciğer hastalığıdır (1). Tipik olarak gebeliğin ikinci trimesterinin sonlarında ve üçüncü trimesterinde ortaya çıkan kaşıntı ve serum safra asidi yüksekliği ile karakterizedir. Doğumdan sonra hızla düzelir. İnsidansı dünya genelinde yüzde 1'den az ile yüzde 27.6 arasında olmak üzere geniş ölçüde değişmektedir (2,3). Coğrafi farklılıklar, çevresel faktörler ve etnik farklılıkların bu durumda etkili olabileceği düşünülmektedir (4,5). Şili'deki Araucan yerlilerinde yüzde 27,6 ile dünyada en yüksek insidansa sahiptir (4). Avrupa genelinde insidans yüzde 0,5 ile 1,5 arasında değişmekte olup ve en fazla İskandinav ülkelerinde görülmektedir (2).

Bilinmeyen nedenlerle daha çok kış aylarında ortaya çıkmaktadır (2). Çoğul gebeliklerde daha yaygındır (6). Diğer epidemiyolojik faktörler arasında kronik hepatit C, kendisinde veya ailede intrahepatik kolestaz öyküsü ve ileri anne yaşı yer alır (7). Önceki gebeliklerinde GİK öyküsü olan kadınların sonraki gebeliklerinde tekrarlama ihtimalinin yüzde 60 ile 70 oranında olduğu bildirilmiştir (8).

2. Etiyoloji

GİK'in etiyolojisi henüz tam olarak anlaşılammıştır ancak genetik yatkınlık, hormonal faktörler ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynayabileceği düşünülmektedir.

2.1. Genetik Yatkınlık

GİK'in genetik temeli karmaşıktır. Ancak birinci derece akrabalarda ve bazı etnik gruplarda artmış risk ve yüksek rekürrens oranlarının olması genetik yatkınlık olabileceğini desteklemektedir (8).

Bir kanaliküler fosfolipid translokatorü olan çoklu ilaç direnci 3 (MDR3) proteinini kodlayan *ABCB4* (adenozin trifosfat bağlayıcı kaset, alt aile B, üye 4) geni, ilerleyici ailesel intrahepatik kolestazının bir alt tipinde yer alır (9). *ABCB4* geninde heterozigot mutasyonlar, bazı kadınların gebelik sırasında kolestaz atakları geçirdiği büyük bir akraba ailesinde bulunmuştur (10,11). Daha sonra GİK'li hastalarda *ABCB4* geninde çeşitli heterozigot mutasyonlar bildirilmiştir (12-15). *Literatürde* diğer kanaliküler taşıyıcılarını veya bunların düzenleyicilerini kodlayan bazı genlerin GİK patogeneğinde yer alabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (örn., *ABCB11*, *ATP8B1*, *ABCC2*, *NR1H4*) (16,17).

2.2. Östrojen ve Progesteron

Östrojenin GİK gelişimindeki etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. GİK'in serum östrojen seviyesinin en yüksek olduğu gebeliğin ikinci yarısında görülmesi, ikiz gebeliklerde daha çok görülmesi, doğumdan sonra östrojen kaynağı olan plasentanın doğumuyla birlikte düzelmesi, östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptifleri kullanan kadınlardaki artmış kolestaz riski östrojenin GİK gelişimindeki rolünün kanıtlarıdır (6).

Gebelikte progesteron metabolizmasındaki değişiklikler de GİK patogeneğinde rol oynayabilir. Gebelikte büyük miktarlarda sülfatlanmış progesteron metabolitlerinin oluşumu, bu bileşiklerin safra yoluyla atılımı için kullanılan hepatik taşıma sistemlerinin doymasına neden olabilir (18). Gebelik aynı zamanda sülfotransferaz aktivitesini de azaltır (19).

2.3. Çevresel Faktörler

GİK insidansına ve epidemiyolojisine baktığımızda ortaya çıkan mevsimsel ve coğrafi değişkenlik, çevresel faktörlerin hastalığın ekspresyonunu değiştirebileceğini düşündürmektedir (3). Düşük kan serum selenyum seviyeleri ve güneş ışığına maruz kalmama nedeniyle oluşan düşük D vitamini seviyeleri suçlanmıştır (7).

2.4. Altta Yatan Karaciğer Hastalığı

Yapılan bir çalışmada, GİK ile hepatit C ve alkole bağlı gelişmeyen karaciğer sirozu gibi çeşitli kronik karaciğer hastalıkları arasında bir ilişki

bulunmuştur (20). Bu durum bize bazı kadınların GİK gelişimine katkıda bulunan altta yatan karaciğer hastalığına sahip olduğunu düşündürmektedir.

3. Klinik Bulgular

3.1. Semptom

Sıklıkla ilk ve tek semptom kaşıntıdır. Kaşıntı hafif olabileceği gibi annenin hayat kalitesini olumsuz etkileyecek kadar şiddetli de olabilir. Generalize bir kaşıntı olmakla birlikte çoğunlukla avuç içi ve ayak tabanlarından başlayan ve geceleri şiddetlenen bir kaşıntı mevcuttur. Sağ üst kadranda ağrı, uykusuzluk, iştahsızlık, bulantı ve steatore de görülebilir. Karın ağrısı, kusma ve ensefalopati gibi semptomlar yoktur. Bu semptomların olması ciddi bir karaciğer hastalığının araştırılmasını gerektirir.

3.2. Fizik Muayene

Primer cilt lezyonu yoktur ancak kaşıntıya bağlı izler, ekzoriyasyon ve prurigo nodülleri vardır. Sarılık, hastaların yüzde 14 ila 25'inde görülür ve tipik olarak kaşıntı başlangıcından bir ila dört hafta sonra gelişir (21). Kaşıntısız sarılık nadirdir ve diğer nedenlerin araştırılmasını gerektirir.

3.3. Laboratuvar Bulguları

Total serum safra asiti (TSSA) konsantrasyonundaki artış, temel laboratuvar bulgusudur. GİK'li gebeliklerin >%90'ında bulunur ve çoğunlukla ilk ve tek laboratuvar anormalliğidir (22). Kaşıntı laboratuvar anormalliklerinden önce başlayabilir (23).

Bunun dışındaki diğer laboratuvar anormallikleri ise şunlardır. Serum aminotransferazları GİK'li hastaların yüzde 60'ında yükselir ve genellikle normalin üst sınırının iki katını geçmez. Ancak nadiren de olsa 1000 ünite/L'den daha yüksek değerlere ulaşabilen serum aminotransferazları tespit edildiğinde viral hepatitten ayırıcı tanısının yapılması gereklidir (24). Plasental izoenzimin ekspresyonu nedeniyle gebelik sırasında yükselen ve kolestaz için spesifik olmayan alkalın fosfataz da dört kata kadar yükselebilir. Total ve direkt bilirubin konsantrasyonları vakaların yüzde 25'inde yükselir ancak total bilirubin seviyeleri genellikle 6 mg/dL'nin altındadır.

Gama-glutamil transpeptidazın (GGT) serum konsantrasyonu normaldir veya vakaların yüzde 30'unda hafifçe yükselmiştir. Bu durum GGT seviyelerinin kolestatik belirteçlerle paralel olduğu diğer kolestatik karaciğer hastalığının çoğu formundan farklı ve alışılmadık bir durumdur.

Protrombin zamanı genellikle normaldir.

Birincil safra asitleri, safraya salgılanmadan önce glisin veya taurin ile konjuge olan kolik ve kenodeoksikolik asitlerdir. Kolik ve kenodeoksikolik asit seviyeleri artar, ancak kolik asit, kenodeoksikolik asitten daha fazla yükselir, bu da GİK olmayan gebe kadınlarla karşılaştırıldığında kolik/kenodeoksikolik asit oranında belirgin bir artışa neden olur (25). Bununla birlikte, kolik/kenodeoksikolik asit oranı yüksek olan çoğu kadın aynı zamanda yüksek TSSA seviyelerine de sahiptir (26). Bu nedenle bu oranların tanısız değeri yoktur.

3.4. Ultrasonografi

GİK'de ultrasonografide görülen herhangi bir anormallik yoktur. Safra kanalları genişlememiştir ve hepatik parankim normal görünmektedir.

3.5. Patoloji

Histopatolojide enflamasyon olmaksızın kolestaz bulguları görülür (27). Hepatositlerdeki ve kanaliküllerdeki safra tıkaçları zone 3'te baskındır. Portal yollar etkilenmez. Bununla birlikte, tanı için karaciğer biyopsisi gerekli olmadığından histopatoloji nadiren mevcuttur.

4. Tanı

Gebeliğin intrahepatik kolestazının tanısı, yüksek TSSA seviyeleri ve/veya yüksek aminotransferazlar ile birlikte tipik kaşıntı varlığı ve benzer laboratuvar bulguları ve semptomları olabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile konulur. TSSA düzeylerinin 10 mikromol/L değerinin üzerinde olması GİK için tanı koydurucudur. TSSA düzeylerinin kullanılarak, tanısız doğruluğunu değerlendiren 11 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, tahmini duyarlılık 0,91 (%95 CI 0,72-0,98) ve özgüllük 0,93 (%95 CI 0,81-0,97) olarak bildirilmiştir (28). 40 mikromol/L'nin üzerindeki TSSA olan vakalar ciddi kolestaz olarak tanımlanır ve bütün vakaların yaklaşık yüzde 20'sini oluşturur (29).

Kaşıntı, serum safra asitlerindeki artıştan birkaç hafta önce olabileceğinden, başlangıçta TSSA ve aminotransferaz seviyeleri normale laboratuvar testlerinin haftalık olarak tekrarlanması önerilir. Eğer laboratuvar değerlerinin yükselmesi beklenmeden ampirik olarak ursodeoksikolik asit (UDKA) başlanırsa, yüksek TSSA ve yüksek serum aminotransferaz seviyeleri hiçbir zaman saptanamayabilir.

5. Ayırıcı Tanı

Tanıyla dışlamak ve ayırıcı tanıda diğer bozuklukları ekarte etmek için anamnez, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi yapılır. Laboratuvarında TSSA ve serum aminotransferazları bakılır.

Anormal karaciğer biyokimyasal ve fonksiyon testlerinin birçok nedeni vardır, bu anormallikleri olan hastaların ayrıntılı değerlendirmesi gereklidir. Kaşıntı gebeliklerin yüzde 23'ünü etkiler, ancak sadece küçük bir oranı GİK'e bağlıdır (30). GİK'in kardinal özelliği olan kaşıntı, bu hastalığı yüksek aminotransferaz seviyeleri tespit edilen; HELLP sendromu, şiddetli preeklampsi ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri gibi gebelikle ilgili hastalık türlerinden ayırmaya yardımcı olur. GİK'de primer cilt lezyonlarının olmaması, onu gebeliğe özgü kaşıntılı dermatozların çoğundan ve gebelikle ilgili olmayan cilt hastalıklarından ayırmaya yardımcı olur.

6. Fetal Etkiler

Annedeki safra asitleri plasentayı geçerek fetüs ve amniyotik sıvıda birikir ve bu nedenle fetüs için önemli risk taşıır (31). Transplasental yoğunluk farkı, normal gebeliklerde safra asitlerinin fetal klirensini kolaylaştırır, ancak GİK'li hastalarda bu mekanizmada bozukluk vardır. Bu da fetüste ve amniyotik sıvıda safra asitlerinin birikmesine neden olur (32).

Başlıca komplikasyonlar intrauterin ölüm, mekonyumlu amniyotik sıvı, spontan veya iyatrojenik erken doğum ve yenidoğan solunum sıkıntısı sendromudur (33).

Yapılan bir çalışmada fetal ölüm riski, özellikle ≥ 100 mikromol/L olmak üzere daha yüksek TSSA seviyeleri ile artmıştır. TSSA < 40 mikromol/L olan olgularda % 0,13, 40 ila 99 mikromol/L olanlarda % 0,28 iken; TSSA düzeyi ≥ 100 mikromol/L olan gebelerde ise % 3,44 oranında fetal ölüm riski bulunmuştur (33). Bu çalışmada ölü doğum oranının, artan gebelik yaşıyla, özellikle 34 ila 36 haftayı geçtikten sonra arttığı gösterilmiştir (33). GİK'de fetal ölümün patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır, ancak ani fetal aritmi gelişimi veya yüksek safra asiti düzeylerinin indüklediği plasental koryonik yüzey damarlarında vazospazm ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (34,35).

Spontan preterm doğumla sonuçlanan gebeliklerde kaşıntının daha erken başladığı görülmektedir (36). Safra asitlerinin miyometriyal oksitosin reseptörlerinin ekspresyonunu arttırdığı bunun da spontan erken doğum eyleminde artışa sebep olduğu düşünülmektedir (37).

7. Tedavi

Tedavide iki hedefimiz vardır. Birincisi rahatsız edici semptomları azaltmak, ikincisi perinatal morbidite ve mortalite riskini azaltmaktır. Kaşıntı rahatsız edici olsa da, GİK ciddi maternal morbidite ile ilişkili değildir. Karakteristik klinik semptomları olan ancak serum safra asiti ve aminotransferaz seviyeleri normal sınırlarda olan hastalar için, ya ampirik tedavi başlatılabilir ya da TSSA veya serum aminotransferaz seviyeleri veya her ikisi de yüksek tespit edilene kadar haftalık olarak laboratuvar testleri tekrarlanıp yükselirse tedavi başlanabilir.

7.1. Ursodeoksikolik Asit

Ursodeoksikolik asit GİK'e bağlı maternal kaşıntı için ilk tercih edilen tedavi yöntemidir (38). Optimal başlangıç dozu belirlenmemiştir; genellikle günde 10-15 mg/kg başlangıç dozu ile başlanması önerilir (29). İlaç çoğu hasta tarafından iyi tolere edilir, ancak hastaların yüzde 25 kadarında hafif baş dönmesi ve mide bulantısı bildirilmiştir. Kaşıntı çoğunlukla bir ila iki hafta içinde azalır. Biyokimyasal testlerde düzelme ise üç ila dört hafta içinde görülür. Kaşıntı düzelmezse UDKA dozu bir veya iki haftada bir günlük maksimum 21 mg/kg'a kadar arttırılabilir (39).

2019 yılından önceki meta-analizler, UDKA'nın hem maternal semptomları iyileştirdiğini hem de olumsuz perinatal sonuçları azalttığını gösteriyordu. Fakat bu çalışmalar hasta sayısı açısından ve olumsuz fetal sonuçlar bakımından sınırlı; hasta popülasyonları heterojen ve bias riski orta ve yüksek düzeydeki çalışmalardı (40-42). Daha sonra, GİK tedavisinde UDKA'yı plasebo ile karşılaştıran ve önceki meta-analizler kadar çok hastayı (n = 605) içeren en büyük randomize çalışma olan PITCHES çalışması fetal ve neonatal sonuçların iyileşmediğini gösterdi (43). UDKA'nın plasebo veya diğer tedavilere karşı bu çalışmadan elde edilen verileri içeren güncellenmiş bir meta-analizi de, fetal ve neonatal sonuçlarda net bir iyileşme olmadığını doğrulamıştır (44).

TSSA düzeyi ≥ 100 mikromol/L olan hastalarda ölü doğum riskinin önemli ölçüde artması nedeniyle, maternal TSSA düzeyinin haftalık tekrar edilmesi önerilmektedir (33). Doğum kararı verilirken; gebelik sırasında ölçülen en yüksek TSSA düzeyine, annenin obstetrik öyküsüne ve semptomlarına bakılır. Bu nedenle, kaşıntı düzelmişse, yükselmiş laboratuvar sonuçlarını düşürmek için UDKA dozu artırılmaz. Ayrıca laboratuvar anormallikleri düzelse dahi planlanan doğum zamanı değiştirilmez.

Bir hastanın GİK ile uyumlu klinik bulguları olup TSSA konsantrasyonları veya aminotransferazlar normal olabilir. Çünkü klinik semptomlar laboratuvar bulgularından birkaç hafta önce başlayabilir (23). GİK'in biyokimyasal kanıtı olmadan UDKA ile ampirik olarak tedavi başlatılırsa, yükselmiş TSSA ve aminotransferaz seviyeleri hiçbir zaman saptanamayabilir.

7.2. Dirençli Vakalar

Maksimum UDKA dozuna çıkılmasına rağmen kaşıntı dayanılmazsa, aşağıdaki ilaçlardan biri tedaviye eklenebilir.

7.2.1. S-adenosil-metiyonin

Glutatyon prekürsürüdür. Hepatosit plazma membranı yapısını etkiler, metilasyonu ve hormon metabolitlerinin biliyer atılımını artırır. UDKA ile karşılaştırıldığında kaşıntı, TSSA düzeyi ve serum aminotransferaz seviyelerini azaltmada UDKA daha etkili bulunmuştur (45).

7.2.2 Kolestiramin

Safra asitlerinin ideal emilimini azaltır, fekal atılımını artırır ancak kaşıntıda etkisi sınırlıdır. Ayrıca konstipasyon, abdominal rahatsızlık, yağda çözünen vitaminler (örn. K vitamini) dahil olmak üzere yağın malabsorpsiyonuna neden olabilir.

7.2.3 Rifampin

Potent pregnane X reseptör agonistidir. Detoksifikasyon ve hepatobilier süreçleri yürütür ve gebe olmayan kolestazlı hastalarda kaşıntıda etkilidir. Önemli yan etkileri ise iştahsızlık, bulantı, hemolitik anemi, böbrek yetmezliği ve hepatit olarak sayılabilir. Dirençli GİK tedavisi için UDKA ile birlikte kullanımı 30'dan az hastayla sınırlıdır. Bu vakalarda, toplam günlük rifampisin dozu bölünmüş dozlar halinde uygulanan 300 ila 1200 mg arasında değişmiştir. Kaşıntı 16 hastanın 11'inde düzelmiş ve birçoğunun safra asiti ve aminotransferaz seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (46,47).

7.3 Diğer İlaçlar

UDKA alamayan hastalarda alternatif ilaçlar düşünülebilir, ancak hiçbiri UDKA ile karşılaştırılabilir etkinliğe sahip değildir (40,41,42).

Hidroksizin altı ila sekiz saatte bir 25 mg olarak veya klorfeniramin dört ila altı saatte bir 4 mg dozunda kaşıntıyı tedavi etmek için kullanılmıştır. Bu ilaçlar aynı zamanda geceleri sedasyon sağlar. Kalamın losyonu veya nemlendirici kremler de kaşıntıyı hafifletebilir.

GİK'li 130 kadınla yapılan randomize bir çalışmada günde 12 mg deksametazonun kaşıntıyı iyileştirmediği; TSSA ve aminotransferaz düzeylerini azaltmada ise UDKA ile karşılaştırıldığında daha az etkili olduğu tespit edilmiştir (48). Kömür, ultraviyole ışık, bitkisel ilaçlar ve fenobarbital gibi diğer tedaviler de uygulanmıştır ancak çok az hastada kullanıldığı için etkinlikleri net değildir.

8. Antepartum Fetal Değerlendirme

GİK'li gebelerde fetal ölüm riskini belirlemede antepartum fetal testlerin değeri kanıtlanmamıştır. Ancak buna rağmen GİK'li gebelerde fetal iyilik halinin haftada iki kez modifiye biyofizik profil bakılarak takip edilmesi önerilmektedir. Bazı çalışmalarda reaktif bir nonstres testten (NST) sonraki birkaç gün içerisinde meydana gelen intrauterin fetal ölüm vakaları bildirilmiştir (49,50,51). GİK'te fetal ölüm ani gelişen bir olay sonucu olduğundan, kronik plasental vasküler bozukluklarda fetal iyilik halini değerlendirmek için kullanılan NST, biyofizik profil, fetal hareket sayısı gibi testlerin yararlı olmadığı düşünülmektedir.

9. Doğum Zamanlaması

Fetal ölüm riskini azaltmak için erken doğum önerilmektedir. Bu durum TSSA konsantrasyonları ile olumsuz sonuçları ve ölü doğumu ilişkilendiren çalışmalarla desteklenmektedir (52,53). Hamilelik sırasındaki en yüksek TSSA konsantrasyonu <40 mikromol/L olduğunda, 37^{0/7} ila 38^{6/7} gebelik haftalarında doğum yapılmasını, 40 ila 99 mikromol/L olduğunda, gebeliğin 36^{0/7} ila 37^{0/7} haftalarında doğum yapılmasını, ≥100 mikromol/L olduğunda ise gebeliğin 36^{0/7} haftasında doğum yapılmasını önermektedir. Bununla birlikte, TSSA düzeyinin ≥100 mikromol/L olduğu aşağıdaki durumlardan bir tanesi olan kadınlarda 36 haftadan önce doğumun düşünülebileceği söylenmiştir. Bu durumlar ise; ilaç tedavisi ile geçmeyen dayanılmaz kaşıntı, UDKA tedavisine rağmen transaminazlarda veya TSSA düzeylerinde devam eden artışlar ve daha önceki gebeliklerde GİK nedeniyle 36 haftadan önce fetal ölüm öyküsü olmasıdır. Böyle durumlarda karar bireyselleştirilmelidir. GİK nedeniyle 36 haftadan önce elektif olarak doğurtulması planlanan tüm hastalara, gebeliği sonlandırmanın maternal ve fetal yararlarının erken doğumun potansiyel morbiditesinden daha

ağır bastığına dair kesin kanıtların olmadığı konusunda danışmanlık verilmelidir. Hasta bu görüşmeden sonra doğum yapmayı seçerse, doğum öncesi antenatal kortikosteroid kürü önerilmektedir.

Kraliyet Obstetrik ve Jinekoloji Koleji'nin (RCOG) GİK'li gebeliklerdeki doğum zamanlaması ile ilgili önerileri şu şekildedir (54). Maksimum TSSA konsantrasyonu 19 ila 39 mikromol/L olan hastalarda başka hiçbir risk faktörü yoksa 40. gebelik haftasında doğum önerilir. Maksimum TSSA düzeyi 40 ila 99 mikromol/L aralığında ise 38 ila 39. gebelik haftalarında planlı doğum yapılması önerilir. Maksimum TSSA konsantrasyonu ≥ 100 mikromol/L olan vakalar için ise 35 ila 36. gebelik haftalarında doğum yapılması önerilir şeklindedir.

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (ACOG), TSSA seviyeleri < 100 mikromol/L olan hastalarda gebeliğin 36^{0/7} ile 39^{0/7} haftaları arasında doğum yapılmasını, $> 39^{0/7}$ günlerde teşhis konulursa tanı konulduktan hemen sonra doğumun planlanmasını önermektedir. TSSA seviyeleri ≥ 100 mikromol/L olan hastalar için ise 36^{0/7} haftada veya daha sonra teşhis konulursa tanı anında doğum yapılmasını önermektedir (55).

10. Doğum Şekli

Doğum şekli obstetrik endikasyonlara göre belirlenir. Fetal ölüm ve fetal asfiksi riski arttığı için, doğum sırasında sürekli fetal monitörizasyon önerilmektedir (56). UDKA tedavisi alan GİK'li hastalarda postpartum kanama riskinin arttığı gösterilmemiştir (57). Nadiren de olsa dirençli vakalarda protrombin zamanının uzadığı tespit edilirse K vitamini takviyesi verilebilir (58).

11. Doğum Sonrası Dönem

Kaşıntı genellikle doğumdan sonraki ilk günlerde kaybolur ve bununla birlikte serum safra asiti konsantrasyonu ve karaciğer fonksiyon testleri de normalleşir (24). Eğer postpartum dönemde hasta hala semptomatik ise laboratuvar testleri tekrarlanır, eğer yükseklik devam ediyorsa hasta altta yatan diğer hepatobiliyer hastalıklar açısından hepatoloji bölümüne konsülte edilmelidir.

12. Sonuç

GİK gebelikte en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Etiyolojisinde hormonal ve çevresel faktörler ile birlikte genetik yatkınlık da önemli rol oynamaktadır.

Maternal sonuçlar iyi olmakla birlikte olumsuz ciddi fetal sonuçlara yol açabilmektedir. Tedavisinde UDKA birinci seçenek olarak verilmelidir. Doğum zamanlamasına karar verirken maternal ve fetal kazançlar ile prematüriteye bağlı morbidite hesaplanarak ve bireyselleştirilerek karar verilmelidir.

Kaynakça

1. Kadın Sağlığı Bakımında Klinik Güncellemeler Özet: Karaciğer Hastalığı: Üremeye İlgili Hususlar. Kadın Doğum 2017; 129:236.
2. Geenes V, Williamson C. Gebeliğin intrahepatik kolestazi. World J Gastroenterol 2009; 15:2049.
3. Bacq Y. Gebeliğin intrahepatik kolestazi. Clin Liver Dis. 1999; 3:1.
4. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J ve ark. Şili'de gebelikte intrahepatik kolestaz prevalansı. Ann Intern Med.1978; 88:487.
5. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Gebeliğin intrahepatik kolestazi ve ilişkili olumsuz gebelik ve fetal sonuçlar: 12 yıllık popülasyona dayalı bir kohort çalışması. BJOG 2013; 120:717.
6. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M ve ark. İkiz gebeliklerde gebeliğin intrahepatik kolestazi. J Hepatol. 1989; 9:84.
7. Floreani A, Gervasi MT. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi Üzerine Yeni Görüşler. Clin Liver Dis. 2016; 20:177.
8. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Gebelik ve safra asidi bozuklukları. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2017; 313:G1.
9. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D ve ark. Çoklu ilaç direnci 3 eksikliğinin geniş spektrumu: neonatal kolestazdan yetişkin sirozuna kadar. Gastroenterology. 2001; 120:1448.
10. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E ve ark. MDR3 genindeki mutasyonlar ilerleyici ailesel intrahepatik kolestaz neden olur. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95:282.
11. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S ve ark. Gebeliğin ailesel intrahepatik kolestazında MDR3 geninin heterozigot anlamsız mutasyonu. Lancet. 1999; 353:210.
12. Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J ve ark. Kolelitiazis, gebelik kolestazi ve yetişkinlik biliyer sirozuna neden olan çoklu ilaç direnci 3 gen mutasyonu. Gastroenterology. 2003; 124:1037.
13. Müllenbach R, Linton KJ, Wiltshire S ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazi olan kadınlarda ABCB4 gen dizisi varyasyonu. J Med Genet. 2003; 40:e70.

14. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazı olan hastalarda safra tuzu atılım pompasının (ABCB11) ve çoklu ilaç direnci p-glikoprotein 3'ün (ABCB4, MDR3) dizi analizi. *Farmakogenetik*. 2004; 14:91.

15. Floreani A, Carderi I, Paternoster D ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazı: üç yeni MDR3 gen mutasyonu. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:1649.

16. Dixon PH, Williamson C. Gebeliğin intrahepatik kolestazının patofizyolojisi. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016; 40:141.

17. Sookoian S, Castaño G, Burgueño A ve ark. Çoklu ilaca dirençle ilişkili protein geni (ABCC2) varyantlarının gebeliğin intrahepatik kolestazı ile ilişkisi. *J Hepatol*. 2008; 48:125.

18. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazında ve pruritus gravidarumda progesteron sülfatların prognostik ve mekanik potansiyeli. *Hepatology*. 2016; 63:1287.

19. Davies MH, Ngong JM, Yücesoy M ve ark. Gebeliğin sülfasyon üzerindeki olumsuz etkisi: gebeliğin intrahepatik kolestazının patogenezinin dair bir ipucu mu? *J Hepatol*. 1994; 21:1127.

20. Ropponen A, Sund R, Riikonen S ve ark. Karaciğer ve safra hastalıklarının bir göstergesi olarak gebeliğin intrahepatik kolestazı: popülasyona dayalı bir çalışma. *Hepatology*. 2006; 43:723.

21. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Hamilelik-mevcut başarılar ve çözülmemiş problemlerin intrahepatik kolestazı. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:5781.

22. Lunzer M, Barnes P, Byth K, O'Halloran M. Hamilelik sırasında serum safra asidi konsantrasyonları ve bunların obstetrik kolestaz ile ilişkisi. *Gastroenterology*. 1986; 91:825.

23. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J ve ark. Obstetrik kolestaz, aktif yönetim ile sonuç: 70 vakalık bir seri. *BJOG*. 2002; 109:282.

24. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, et al. Gebeliğin intrahepatik kolestazı: Fransız prospektif bir çalışma. *Hepatology*. 1997; 26:358.

25. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. Gebeliğin intrahepatik kolestazına klinik bir yaklaşım. *Am J Perinatol*. 2014; 31:1.

26. Huang WM, Gowda M, Donnelly JG. Gebeliğin intrahepatik kolestaz tanısında safra asidi oranı. *Am J Perinatol*. 2009; 26:291.

27. Rolfes DB, İshak KG. Gebelikte karaciğer hastalığı. *Histopatoloji*. 1986; 10:555.

28. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazının teşhisi için toplam serum safra asitleri veya serum safra asit profili veya her ikisi. *Cochrane Veritabanı Sistemi Rev.* 2019; 7:CD012546.

29. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Gebeliğin intrahepatik kolestazı: Altı ulusal ve bölgesel kılavuzun gözden geçirilmesi. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 231:180.

30. Kenyon AP, Kabile RM, Nelson-Piercy C, ve ark. Gebelikte kaşıntı: obstetrik kolestaz gelişimi ile ilgili olarak anatomik dağılım ve prevalans üzerine bir çalışma. *Obstet Med.* 2010; 3:25.

31. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazı: perinatal sonuçları retrospektif bir vaka kontrol çalışması. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170:890.

32. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazındaki tersine çevrilmiş feto-maternal safra asidi gradiyenti, ursodeoksikolik asit ile düzeltilir. *PLoS One.* 2014; 9:e83828.

33. Ovadia C, Tohum PT, Sklavounos A, ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazının olumsuz perinatal sonuçlarının biyokimyasal belirteçlerle ilişkisi: toplu ve bireysel hasta verileri meta-analizlerinin sonuçları. *Lancet.* 2019; 393:899.

34. Williamson C, Miragoli M, Şeyh Abdul Kadir S, ve ark. Fetal dokularda safra asidi sinyali: gebeliğin intrahepatik kolestazı için çıkarımlar. *Dig Dis.* 2011; 29:58.

35. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, Rudolph MI. Safra asitlerinin izole edilmiş insan plasental koryonik damarları üzerindeki vazokonstriktif etkisi. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991; 42:211.

36. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, ve ark. Bir hasta destek grubu aracılığıyla tanımlanan bir dizi obstetrik kolestaz vakasında klinik sonuç. *BJOG.* 2004; 111:676.

37. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, ve ark. Safra asitleri, insan miyometriyal oksitosin reseptörünün yanıtını ve ifadesini arttırır. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189:577.

38. Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U. Karaciğer hastalığında kaşıntının patofizyolojisi ve güncel yönetimi. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011; 35:89.

39. Bacq Y, le Besco M, Lecuyer AI, ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazında ursodeoksikolik asit tedavisi: Gerçek dünya koşullarında sonuçlar ve tedaviye yanıtı öngören faktörler. *Dig Liver Dis.* 2017; 49:63.

40. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazının tedavisinde ursodeoksikolik asidin etkinliği: bir meta-analiz. *Gastroenterology*. 2012; 143:1492.
41. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, ve ark. Gebelikte kolestaz tedavisine yönelik müdahaleler. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; :CD000493.
42. Kong X, Kong Y, Zhang F, ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazının tedavisinde ursodeoksikolik asidin etkinliğinin ve güvenliğinin değerlendirilmesi: Bir meta-analiz (prizma uyumlu bir çalışma). *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e4949.
43. Chappell LC, Bell JL, Smith A, ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazı olan kadınlarda plaseboya karşı ursodeoksikolik asit (PITCHES): randomize kontrollü bir çalışma. *Lancet*. 2019; 394:849.
44. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazını tedavi etmek için farmakolojik müdahaleler. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD000493.
45. Zhang Y, Lu L, Victor DW, ve ark. Gebelikte İntrahepatik Kolestazın Tedavisinde Ursodeoksikolik Asit ve S-adenosilmetionin: Bir Meta-analiz. *Hepat Mon*. 2016; 16:e38558.
46. Liu J, Murray AM, Mankus EB, ve ark. Gebeliğin Dirençli İntrahepatik Kolestazı İçin Rifampinin Adjuvan Kullanımı. *Obstet Gynecol*. 2018; 132:678.
47. Geenes V, Chambers J, Khurana R, ve ark. Gebeliğin şiddetli intrahepatik kolestazının tedavisinde rifampisin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 189:59.
48. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Gebeliğin intrahepatik kolestazı: deksametazon ve ursodeoksikolik asidi karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma. *Hepatology*. 2005; 42:1399.
49. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Hamileliğin intrahepatik kolestazı olan bir hastada fetal ölüm. *Obstet Gynecol*. 2006; 107:458.
50. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazında ani fetal ölüm. *Obstet Gynecol*. 2009; 113:528.
51. Salih MM, Abdo KR. Obstetrik kolestazın yönetimi konusunda fikir birliği: Ulusal Birleşik Krallık araştırması. *BJOG*. 2007; 114:99.
52. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazında safra asidi seviyelerine göre perinatal ölüm: sistematik bir derleme. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 34:3614.
53. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, ve ark. Gebelikte şiddetli intrahepatik kolestazın olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkisi: prospektif bir popülasyona dayalı vaka kontrol çalışması. *Hepatology*. 2014; 59:1482.

54. Girling J, Knight CL, Chappell L, Kraliyet Obstetrik ve Jinekoloji Koleji. Gebeliğin intrahepatik kolestazi: Green-top Guideline No. 43 Haziran 2022. BJOG 2022; 129:e95.

55. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji Obstetrik Uygulama Komitesi, Maternal ve Fetal Tıp Derneği. Tıbbi Endikasyonlu Geç Preterm ve Erken Dönem Doğumlar: ACOG Komite Görüşü, Sayı 831. Obstet Gynecol. 2021; 138:e35.

56. Öztekin D, Aydal İ, Öztekin Ö, ve ark. Gebeliğin intrahepatik kolestazında fetal asfiksini öngörülmesi. Arch Gynecol Obstet. 2009; 280:975.

57. Furrer R, Winter K, Schäffer L, ve ark. Gebelikte İntrahepatik Kolestaz Tedavisi Gören Kadınlarda Doğum Sonrası Kan Kaybı. Obstet Gynecol. 2016; 128:1048.

58. Maldonado M, Alhousseini A, Awadalla M, ve ark. Şiddetli K Vitamini Eksikliğine ve Koagülopatiye Yol Açan Gebelikte İntrahepatik Kolestaz. Case Rep Obstet Gynecol. 2017; 2017:5646247.

BÖLÜM IX

SAKİNLEŞTİRİCİ DÖNGÜ TEORİSİNİN ANNE BEBEK VE ÇOCUK DAVRANIŞINA ETKİSİ

*The Effect of The Calming Cycle Theory on Mother,
Baby And Child Behavior*

Esin ÇEBER TURFAN¹ & Nesrin ÇÖREKÇİOĞLU²

*¹(Prof. Dr.) Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanı,
Ebelik Ana Bilim Dalı, İzmir, e mail: esin.ceber@ege.edu.tr
ORCID: 0000-0003-2505-4913*

*²(Yüksek Lisans Öğrencisi) Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Yüksek Lisans Ebelik Ana Bilim Dalı, İzmir,
e mail: nesrin-gau@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-0436-4210*

1. Sakinleştirici Döngü Teorisi

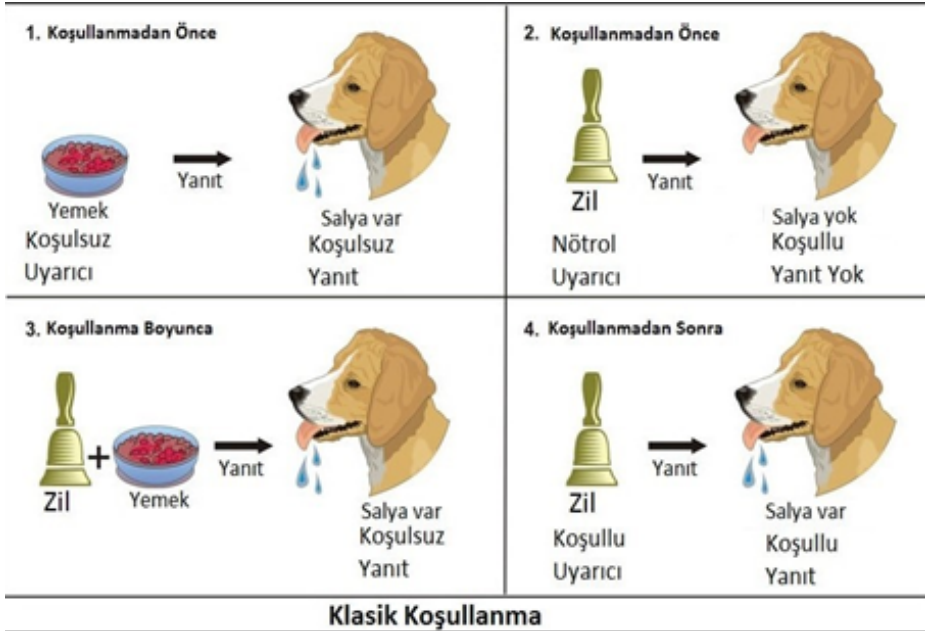
Sakinleştirici döngü teorisi anne ve bebeğin ya da çocuğun klasik koşullanma yolu ile birbirlerine uyum sağlama ve birbirlerini düzenleme sürecini ifade eder. Sakinleştirici Döngü Teorisi, erken duygusal davranışın anne ve bebek arasındaki otonom / klasik koşullanma tarafından şekillendirildiğini öne sürer. Bu iki yeni yapı, duygusal bağlantı ve otonom, refleks yapısı Pavlovun klasik koşullandırma çerçevesi içinde tanımlanmaktadır. Sakinleştirici döngü, hem bebek hem de anne uzun bir süre birbirleriyle doğrudan fiziksel temas halindeyken davranış ve durumlarında gözlemlenebilir değişikliklerden oluşur. Sakinleştirici döngü teorisine uyum sağlayan bebeklerin ve çocukların nöro gelişiminde ve davranışlarında iyileşmeler görülmektedir. Özellikle okul öncesi dönem çocukların ise olumsuz davranışlarında önemli ölçüde düzelmeler sağlanmaktadır. Anne ve bebeğin birbirini tanıma süreci, Pavlovun klasik

koşullaması yolu ile rahim ortamında başlamaktadır. Anne ve bebeğin otonom sinir sistemlerinde koşullu refleksler depolanmaktadır. Bu refleksler, otonom sosyo-duygusal refleksler olarak transnatal olarak korunur. Sakinleştirici Döngü ile tekrarlanan deneyimin amacı, bebek ve annenin birbirlerinin fizyolojik ve davranışsal ipuçlarına karşılıklı olarak uyum sağlamasını sağlamak ve annenin erken doğmuş bebeğine tam olarak bakma yeteneğine olan güvenini desteklemektir (1,2).

2. Sakinleştirici Döngü Teorisi ve Bilimsel Kökleri

Erken dönem anne-bebek davranışını açıklamak için bağlanma teorisinden söz edilmiştir. Bağlanma teorisi genelde çocuk ile yetişkin birey-çoğu zaman anne- arasındaki olumlu bağı ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Bağlanma teorisi veya bağlanma kuramı psikolojide, başka bir kişiden yakınlık bekleme eğilimi ve bu kişi yanında olduğunda bireyin kendisini güvende hissetmesidir. Bağlanma ile ilgili ilk araştırmaları John Bowlby ve arkadaşları yapmışlardır. Sakinleştirici döngü teorisini Bowlby'nin bağlanma ve bağlanma yapısı içinde açıklamak için birçok girişimde bulunulmuştur. Anne-bebek davranışını destekleyen yapılar içerisinde genetik, epigenetik, nörobiyolojik, psiko-biyolojik, bilişsel ve hormonal yapılardan söz edilebilir (1).

Pediatride ve psikolojide bu kavramlar her ne kadar yerleşmiş olsa da hiçbiri anne-bebek ilişkisinin yeterli bir şekilde anlaşılmasını sağlamaya yetmemektedir. Bowlby'nin bağlanma teorisinin köklerinin çocukluk döneminde bulunacağına dair iddiası sakinleştirici döngü teorisini destekler niteliktedir. Desteklenmesine dayanak olan klasik koşullanma teorisi çocukluktaki sosyal işlevselliğe ilişkin mevcut görüşlerin, anne/bebek duygusal bağlantısına klasik koşullanma sürecinin de bu düzenlemeye aracılık etmesinden dolayıdır. Ayrıca Edimsel ya da araçsal koşullanma yoluyla bilinçli olarak öğrenilen davranışlar, bilinçaltında Pavlovcu ya da klasik koşullanma yoluyla öğrenilmektedir. Bununla birlikte duyguların bedensel uyarılar ile birlikte harekete geçtiğine dair birçok çalışma bulunmaktadır (3,4,5).



Şekil 1: Klasik Koşullanma

Kaynak : Can, İ. Ivan Pavlov Klasik Koşullanma. 2013.

Pavlov'un köpekler üzerinde yaptığı klasik/otonom koşullandırma deneyi, özellikle de yiyecek ile eşleştirilen ve tekrarlanan eğitimin sonucunda refleks olarak tükürük salgılayabildiğini gösteren deneyleriyle klasik koşullanmanın bilinçaltı öğrenmeye etkisini kanıtlar niteliktedir (5).

2.1 Klasik Koşullanmanın İnsan Davranış Gelişimi Üzerine Etkisi

Bağlanma iki taraflı bir ilişkidir ve bu ilişki birbirinin ihtiyaçlarını karşılama ile şekillenir. Yeni doğan bir bebek beslenmek, ısınmak, korunmak kısaca yaşayabilmek için anneye veya bir bakıcıya muhtaçtır. Bu bakım esnasında hissedilen doyum aradaki bağın güçlenmesini sağlamaktadır. Günlük döngüsel uyarılma ve bu uyarılma sonucunda sakinleştirici davranışlar ile birlikte fizyolojik ve davranışsal sinyallerin klasik koşullandırılması ile sağlıklı anne ve bebek duygusal bağı meydana gelmektedir. Bebekler ve çocuklar, gebelik ve doğal doğum sırasında biyolojik olarak öz düzenleme ile değil anne veya bakıcı ile birlikte geliştirdikleri etki/tepki yoluyla davranışlarını düzenlemektedirler. Bu nedenden dolayı belirli olumsuz ya da

olumsuz davranış kalıplarının öğrenilmesi ya da hafızaya alınması bu etki/ tepki olayının kesintiye uğramasından veya sürekliliğinden dolayı meydana gelmektedir. Normal şartlar altında bir bebek gün boyunca düzensizlik ve öz düzenleme döngüsü arasında gidip gelmektedir. Bu döngüler sayesinde bebek veya çocuk öğrenme ve ilişki kurmak için kendine göre en doğru yolu belirlemeye çalışmaktadır. Bununla birlikte bu döngüde yeterli seviyede düzen sağlanamaz ise bebek/çocuk ve annede stres davranışları görülmektedir. Bu durum sonucunda bebek/çocukta gelişme geriliği veya bedensel hastalığa sebebiyet verebilmektedir. Anne ve bebek/çocuk davranışlarının sağlıklı gelişimin anahtarı bu döngüyü düzenli tutum ve davranışla devam ettirmeye dayanmaktadır (4,6,7).

Sakinleştirici döngü teorisi anne ve bebeğin düzenli fiziksel ve sosyal temas yol ile davranış durum düzeyinde birbirlerini birlikte düzenlemelerini önermektedir. Buna göre anne/bebeğin veya çocuğun otonom davranışları klasik koşullandırma aracılığı ile birlikte düzenlenmektedir. Sakinleştirici döngü teorisi seansının aşamaları anne/bebek ve çocuk arasındaki bağı bu bağlanma sonucundaki davranış örüntüsünü yeniden kurmak için tasarlanmıştır ve dört seanstan oluşmaktadır (1,5,8).

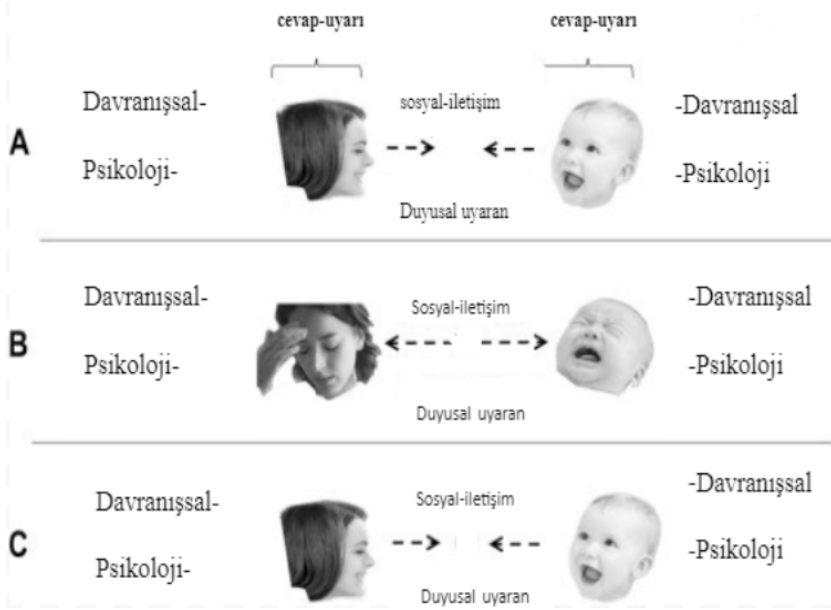
1- Anne/bebek veya çocuk ilk seansta değişen derecelerde üzüntü, huzursuzluk veya düzensiz davranışlar ile kendini belli eder.

2- İkili fiziksel olarak bir araya gelir ve üzüntülerini birlikte paylaşmaya başlar.

3- Fiziksel olarak bir arada bulunduktan sonra ikili sakinleşmeye başlar.

4- Göz teması ve sessiz olarak bakışma veya uyku odaklı karşılıklı sakinlik yaşanır.

Bu seans duygusal ifadelerin iletişim kanalı olarak görülmektedir. Eğer anne ya da bakım sağlayıcı kişi bu duyguları bebeğe veya çocuğa aktaramaz ise kişi ile bebek arasında duygusal bir engel oluşmaktadır. Birçok anne ya da bakım verici olumsuz duygularını bebeği de olumsuz etkileyeceği korkusu ile duygularını açık şekilde ifade edememektedirler. Bunun yanı sıra bu güçlü duygunun anne ya da bakım verici tarafından uygun ana dilde aktarıldığında olumu bir yanıt gözlenir ve bebek/çocuk bakım verici ile göz teması kurmaya başlamaktadır. Bu tür duyarlılık esnasında bakım verici ya da annede de duyarlılık düzeyi artabilmektedir. Bunun yanı sıra anne ya da bakım verici duygularını ana dilde olmayan bir dille ifade ederse bebekte çok az davranışsal tepkilerin gözlemlendiği görülmektedir (2)



Şekil 2: Davranış ve Psikoloji

Kaynak : Meijssen D., Wolf MJ. 2010.

Kültürler arası farklılıklarda bakım vericilerin gözlemlendiği araştırmalar bebeğe yönelik anadil konuşmasının kullanımı ile dil gelişimi oranları arasında pozitif bir ilişki olduğu öne sürülmektedir. Literatür incelendiğinde anadil ile bakım sağlanan bebeğin gelişiminin daha derinden araştırılması kanıta dayalı uygulamalar yapılması gerektiği düşünülmektedir (9).

Bazı bakım verici müdahaleleri ve anne / bebek aktiviteleri yoğun bakım ünitelerinde kullanılan müdahaleler ile aynı ya da benzer olduğu görülmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde anne ve bebek arasındaki ilk sakinleştirici etkileşimler, bebek izoleyken gerçekleşmektedir (2).

Bu etkinlikler, Yeni doğan yoğun bakım ünitesinde ki ilk günlerde annenin bebeğe sınırlı erişimiyle uyumlu olacak şekilde tasarlanmalıdır. Örneğin, Yeni doğan yoğun bakım ünitesindeki ilk günlerde, annenin bebeğiyle temas kurmaya başlamasının tek yolu karşılıklı koku duyusunun kullanılması olabilir. Amniyotik sıvı, anne memesi ve koltuk altı kokuları özellikle yeni doğan bebeklerde uyarıcı refleks davranışlarına sebep olmaktadır. Tanıdık anne kokularına maruz kalmanın yeni doğan bebekler üzerinde sakinleştirici bir etkisi vardır ve ağlamayı azaltabilir veya sıkıntıyı azaltmaktadır. Dokunma ve ses etkileşimi ise en kısa sürede sakinleştirici döngüye eklenmelidir. Bunun yanı sıra örneğin ten-tene

temas ve bebeğin yanında annenin giysinin bulunması anne/bebek arasındaki davranışın düzenlemesi açısından sadece bir araçtır ve klasik koşullanmadan ve davranış değişikliği oluşturmadan bağımsızdır olmaktadır. Bebeğin tıbbi durumu stabil hale geldiğinde ve bebek ten tene veya ten tene olmayan tutma ve besleme için izole olan ortamdaki ayrılacak kadar iyi hale geldiğinde, sakinleşme döngüsü seanslarına katılabilmektedir (2,10).

Sakinleştirici döngü teorisinin etiyojisi ilk olarak duygusal, davranışsal ve gelişimsel bozukluklardan mustarip çocukları olan aileleri tedavi eden klinik gözlemlerden yararlanarak elde edilmiştir. Bu konuda Özel olarak eğitilmiş yetiştirme uzmanları, çekingen anne/çocuk çiftinin, sakinleştirici seanslar boyunca, ikisinin davranışı sakin bir duruma dönüşene ve sakinlik davranışları görülene kadar duygusal iletişim ve duygusal üzüntüyü yönlendirmelerine yardımcı olur. Sakinleştirme seansları anne ve bebeğin ayrı ayrı sıkıntılı olmasıyla başlamaktadır. İkinci aşamada anneye çocuğuyla yakın fiziksel temas kurması ve çocuğa duygusal duygularını ifade etmesi talimatı verilmiştir. Çocuk tipik olarak, yaklaşık 15 dakika boyunca annesinin duygusal olarak meşgul olma girişimlerinden kaçınır. Üçüncü aşamada, anne, seansın yaklaşık 30. dakikasında duygularını serbest bırakır ve ağlamaya başlar. Çocuk hemen tepki verir ve sakinleşmeye başlar ve annesini yatıştırmaya çalışır. Dördüncü aşamada, anne ve oğul yaklaşık 15 dakika birbirlerine sarılmanın keyfini çıkarıyorlar. Oyuncak kutusunun el değmeden bırakıldığı resimlerde görülmektedir. Sakinleştirici seanslar, çift arasındaki duygusal bağı güçlendirmeye odaklanır (1,8).



Şekil 3: Sakinleştirme Seansından Bir Kesit

Kaynak: Welch Mg., Myers M. 2015.

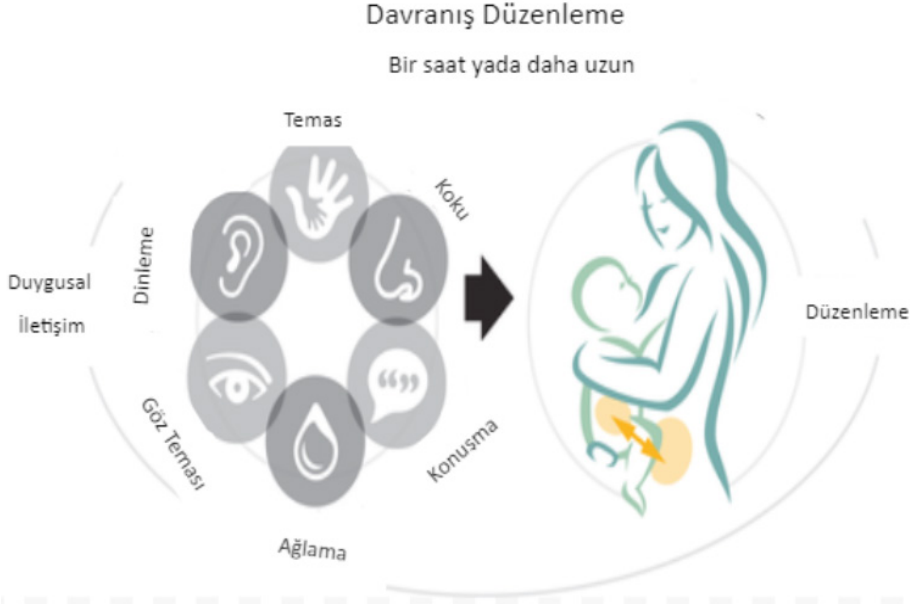
Yukarıdaki vaka çalışmasında bir anne ve dört yaşındaki oğlu arasında sakinleştirici seans aşamaları gösterilmektedir. Sakinleştirme seanslarından önce, dört yaşındaki erkek çocuk hiperaktivite, gelişimsel gecikmeler ve anneye karşı kaçınma ve saldırganlık göstermektedir. Anne ve erkek çocuk, altı hafta boyunca birer saatlik sakinleştirici seanslara katılmaktadır. Gösterilen sakinleştirici seans, altı haftalık bir saatlik seansların altıncısı olmaktadır. Uzun süreli kaçınmanın ardından seans sırasında anne ve erkek çocuk arasında duygusal tepkiler meydana gelmektedir (1).

2.2 Duygusal davranışların düzenlenmesi

Duyguların bedensel durumlardan ortaya çıktığı, ancak duygusal davranışların beyin tarafından düzenlendiği yönünde yapılan araştırmalarda fikir birliği bulunmaktadır. Ancak son on yılda duygusal davranışların otonom sinir sisteminde vagus sinirinin periferik organlar ve merkezi sinir sistemi arasında iki yönlü sinyal taşıdığı ve sinyallemenin %80-90'ının afferent yönde (iç organdan beyne) olduğu bilinmektedir.

Ayrıca bağırsakta tek bir bakteri türünün varlığının iç organlardan beyne sinyal yoluyla ruh halini değiştirebileceği gösterilmiştir (3). Duygusal davranış bozukluklarını tedavi etmek için mevcut uygulanan yöntemler, bebeğin/ çocuğun kendi kendini düzenlemesini teşvik etmek için yukarıdan aşağıya, kortikal, düzenleyici kontrol süreçlerini vurgulamaktadır. Buna karşılık, sakinleştirici döngü teorisi ise anne ve bebek/çocuk arasındaki duygusal davranışsal etkileşimlerin kalitesinin, birlikte koşullandırma yöntemlerinin aracılık ettiği aşağıdan yukarıya süreçler tarafından düzenlendiğini öne sürmektedir (7).

Bebeğin ya da çocuğun olumlu duygusal davranışı, anne ile duygusal bağ kurup bu bağı sürdürmesiyle başlamaktadır. Anne ile bir kez bağ kurulduktan sonra, diğer aile üyeleriyle ve çocuğun hayatındaki diğer insanlarla duygusal bağ doğal olarak devam etmektedir (7).



Şekil 4: Davranış Düzenleme ve Duygusal İletişim

Kaynak : Welch Mg., Myers M. 2015.

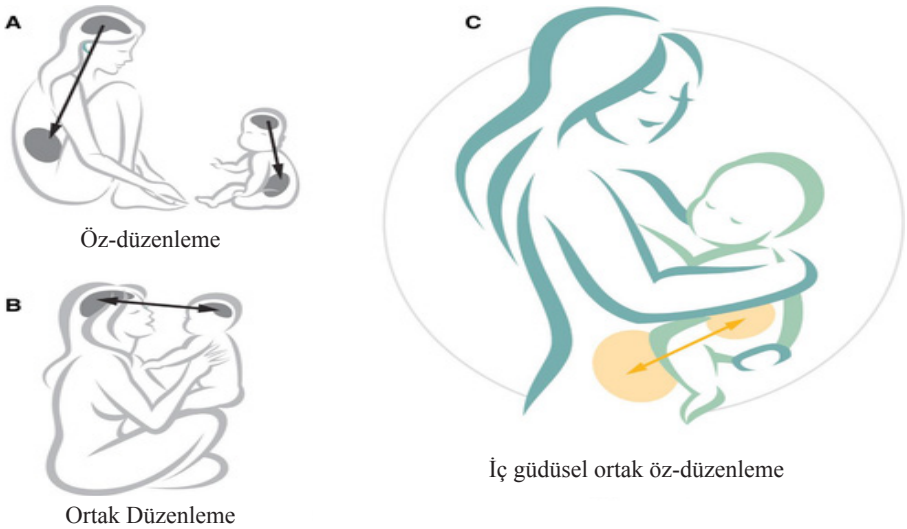
Sakinleştirici döngünün birinci amacı, anne ve bebek arasında karşılıklı duygusal bağı ortaya çıkarmaktır. Annelerin duygularıyla temasa geçmeleri bu durumu bebeğe aktarmaları istenmektedir. Sözlü iletişim, annenin ana dilinde olması istenmektedir. Bu süreç, anne ve bebek/çocuk arasında klasik koşullanma ve davranış düzenleme oluşturmak için uygulanmaktadır.

İki kişi arasındaki duygusal bağlantı, olumlu ya da olumsuz olabilen davranış tepkileri içermektedir. Prematüre bir bebek ile anne arasındaki uzun süreli ayrılıkta duygusal bağ kuramama ilişki kurma aşamalarını zorlaştırabilmektedir. Anne, bebeğinin beklenmedik erken doğumu ve ardından bebeğiyle normal yaşamına geçememesi nedeniyle depresyon yaşanabilmektedir. Bebek anneye çeşitli şekillerde sinyal veriyor olabilir, ancak anne bu sinyalleri alamıyor ya da yanıt veremiyor olabilir. Bunun dışında, anne erken doğmuş bebeğine sinyal veriyor olabilir, ancak doğuştan gelen refleks mekanizmaları tam olarak gelişmediği veya anneden ayrılmayla bozulduğu için bebek yanıt vermeyebilir. Bu tür duygusal kopukluk ve düzensizlik durumlarında, tekrarlanan sakinleştirici seanslar ile klasik koşullandırma süreci aracılığıyla doğal bir duygusal bağ kurulabilmektedir (10).

Sakinleştirici döngü teorisi, anne ve bebeğin düzenli fiziksel ve sosyal temas yoluyla otonom durum düzeyinde birbirlerine birlikte düzenlemeyi önermektedir. Tekrarlanan sakinleştirmeden seanslarından sonra, anne ve bebek arasındaki duygusal temasla eşleştirilmiş sakinleştirici bir döngü, sonraki her temasta sakinleştirici bir refleks ile tetiklenir. Bu birlikte düzenleme durumu, davranışsal olarak anne-bebek duygusal bağlantısında kendini göstermektedir. Bu karşılıklı duygusal tepkiler ne kadar çok olursa, koşullanma o kadar sağlam ve duygusal bağ o kadar güçlü olmaktadır (5).

3. Otonom refleksler ve davranış düzenleme ilişkisi

Otonom ortak düzenleme anne ve bebeğin/çocuğun otonom sinir sistemlerinin dinamik ve sürekli olarak yapılandırılması bakımından farklılık göstermektedir.



Şekil 5: Refleks Öz-düzenleme

Kaynak: Welch Mg., Myers M. 2015.

Şekile göre (A) Öz düzenleme, kişinin kendi duygularını düzenlemesiyle ilgilenen psikolojik temelli bir teoridir. Örneğin anne, bebeğin duygularını düzenlemesine yardımcı olmaktadır. (B) Psikolojik ortak düzenleme, her bir katılımcının diğerinin davranışını düzenlediği bağlanma teorisine dayanır. (C) refleks / otonom ortak düzenleme, aile ikilileri arasındaki optimal duygusal

davranışın düzenli sakinleştirici etkileşimlerin kurulmasından elde edildiği fizyolojik beden temelli bir teoridir. Anne ve bebek arasındaki otonom ortak düzenleme, bebeğin sosyal temas uyumlu veya uyumsuz bir şekilde yanıt vermesini sağlamaktadır (1).

4. Sakinleştirici Döngü Teorisi Sonuç

Sakinleştirici döngü teorisi, perinatal dönemde anne-bebek davranışı ve gelişimi üzerine bir dizi teoriyi birleştirmektedir. Teoriye göre, bebek ve anne, gebelik sırasında Pavlov bir koşullandırma mekanizması aracılığıyla utero da duygusal bir bağlantı ile ortak düzenleme kurmaktadır. Doğumdan sonra, duysal uyarım ve duygusal iletişim, duysal temas ile birleşerek refleks uyarımına sebep olmakta ve tepkiye yol açmaktadır. Bu, davranış örüntüsünün düzenlemenin temelidir ve anne ile bebeğin birbirleri arasındaki açıklamaktadır.

Bunun yanı sıra duygusal bağlantı kopabilir veya kesintiye uğrayabilir. Bu bağ kurulamaz ise, bebeğin ve annenin otonom durumları düzensizleşir ve olumsuz koşullanma meydana gelir, bu da fiziksel temasta duygusal kopukluk ve refleks olarak kaçınmaya yol açabilmektedir. Duygusal bağ, sakinleştirici döngü teorisinin aşamaları ile aralıklı seanslar yoluyla yeniden kurulabilir. İlişki bir kez değiştiğinde, döngü öğrenilen şekilde pekiştirilmiş olmaktadır. Pavlovun koşullandırma teorisi erken anne-bebek etkileşimlerini ve davranışlarını tanımlayan yeni duygusal bağlantı yapıları ile ortak düzenleme sağlamaktadır. Yaklaşma ve kaçınma davranışını hesaba katan koşullandırma mekanizması uygulanabilir bir yöntem olarak görülmektedir.

Sakinleşme Döngüsü, annelerin bebekleriyle etkileşimleri başlatmak ve sakinlik durumlarını en üst düzeye çıkarıp görünür rahatsızlık durumlarını en aza indirecek şekilde yanıt vermek için bir araç olarak uygulanmalı ayrıca davranışsal tepkilere uyum sağlama konusunda anne ve bebeğe/çocuğa yardımcı olmak için temel sağlıklı olmalıdır.

Kaynakça

1-Welch M. Hofer M., Brunelli S., Stark R., Andrews H., Austin J., and Myers M. Family Nurture Intervention (FNI): Methods And Treatment Protocol Of A Randomized Controlled Trial In The NICU. BMC Pediatrics. 2012; 12(1), 1-17.

2-Welch Mg., Myers M. Advances In Family-based Interventions In The Nicu. Curr Opin Pediatr. 2015;28: 163– 9.

3-Barrett J., Fleming A. Annual Research Review: All Mothers Are Not Created Equal: Neural And Psychobiological Perspectives On Mothering and The Importance Of Individual Differences. *Journal Of Child Psychology And Psychiatry*. 2011;52(4), 368-397.

4-Insel TR. and Young LJ. The Neurobiology Of Attachment. *Nature Review Neuroscience*. 2001;2 (2), 129-136

5-Pavlov I. P. *Conditioned Reflexes And Psychiatry...* Translated And Edited By Wh Gantt (vol. 2). International Publishers. 1941.

6-Klaus M. Mother and Infant: Early Emotional Ties. *Pediatrics*. 1998;102(supplemente), 1244-1246.

7-Meijssen D., Wolf MJ., Koldewijn K., Houtzager BA., Van Wassenaer A., Tronick E., and Van Baar A. The Effect Of Infant Behavior Assessment And Intervention Program On Mother-infant Interaction After Very Early Birth. *Journal Of Child Psychology And Psychiatry*. 2010;51 (11), 1287-1295.

8-Tinbergen N. *The Study Of Instinct*. Pygmalion Press, An Imprint Of Plunkett Lake Press. 2020.

9-Farran L., Lee C., Yoo H., and Oller K. Cross-cultural Register Differences In Infant-directed Speech: An Initial Study. *Plos One*. 2016; 11(3), E0151518.

10-Wolff P., Ferber R. The Development Of Behavior In Human Infants, Premature And Newborn. *Annual Review Of Neuroscience*. 1979; 2(1), 291-307.

11- Can, İ. *Ivan Pavlov Klasik Koşullanma*. 2013.

BÖLÜM X

WATSON'IN İNSAN BAKIMI KURAMINA TEMELLİ HEMŞİRELİKTE MESLEKTAŞ İLİŞKİLERİNE YAKLAŞIM

Watson's Human Caring Theory -Based Approach to Colleague Relations in Nursing

Serap İLERİ

*(Dr.) Dokuz Eylül Üniversitesi Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi –
Kalite Direktörü*

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi -Kalite Hemşiresi

e-mail:serapileri@yahoo.com

ORCID:0000-0003-2031-996X

1. Giriş

Hemşirelik, insanı ve evreni bakımla bütünleştiren bir meslektir. Mesleğin özünü oluşturan bakım, bilimsel bilgi, sevgi, saygı, nezaket ve şefkate dayanan temel bir değerdir. Bu değer, hem hastalar için hem de hemşireler için sağlıklı bir çalışma ortamı oluşturulmasında önem taşımaktadır (1-4).

Dünyada ve Türkiye’de sağlıklı çalışma ortamı sağlanmasına yönelik standartlar oluşturulmuş ve bu standartların sağlık kuruluşları tarafından yerine getirmesi beklenmektedir (5-8). Dünya sağlık örgütü, sağlık çalışanları için iş sağlığına yönelik ulusal programların uygulanmasını, ulusal ve kurum düzeyinde ise liderlik, paydaş katılımı, çalışanlar ve işverenler arasında sosyal etkileşim, kariyer geliştirme, izleme ve değerlendirmesini önermektedir (7). Uluslar arası akreditasyon kuruluşu JCI (2021), “Sağlık kuruluşu, çalışanların fiziksel ve zihinsel sağlığını ve güvenli çalışma koşullarını da kapsayan bir çalışan sağlığı ve güvenliği programına sahip olmalıdır” standart maddesi ile sağlık kuruluşunun sağlıklı çalışma ortamları oluşturmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır (5).

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı tarafından oluşturulan Sağlıkta Akreditasyon Standartlarında yer alan yedi boyuttan birisi “sağlıklı çalışma yaşamı” olarak belirlenmiştir (6). “Sağlıkta Kalite Standartları-Hastane” versiyon 6.1’de ise “Hasta ve Çalışan Odaklı Hizmetler” boyutunda yer alan “Sağlıklı Çalışma Yaşamı” bölümünde 12 standart tanımlanmıştır (8). Tüm bu standartlar sağlıklı çalışma ortamının sağlanmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bununla birlikte hemşirelerin meslektaşları ile ilişkileri, sağlıklı çalışma ortamının önemli bir bileşenidir (9-11). Uluslararası Hemşireler Birliği (International Council of Nursing - ICN) 2007 yılındaki raporunda, olumlu çalışma ortamlarının sadece hemşireleri değil diğer sağlık bakım çalışanlarını da etkilediğini, hizmetlerde mükemmelliği destekleyerek, hasta sonuçlarını iyileştirdiğini bildirmiştir (12). Hemşireler için, sağlıklı çalışma ortamı ile ilgili ulusal ve uluslararası kuruluşlar ile dernekler tarafından rehberler hazırlanmış ve standartlar geliştirilmiştir (13-17). Amerikan Yoğun Bakım Hemşireleri Derneği (American Association of Critical Care Nurses- AACN, 2016), sağlıklı çalışma ortamı oluşturma ve sürdürme standartlarında nitelikli iletişim ve işbirliğine yer verilmiştir (13). Ontario Hemşireler Birliği’nin (Registered Nurses Association of Ontario-RNAO) sağlıklı çalışma ortamı rehberinde yer alan standartlar arasında, hemşirelere yönelik iletişim ve iş birliğinin sağlanması için girişimlerin uygulanması önerilmektedir (16). Amerikan Hemşirelik Liderliği Örgütünün (American Organization for Nursing Leadership-AONL), belirlemiş olduğu sağlıklı bir uygulama ortamının unsurları arasında saygılı, mesleki iletişim ve davranış, ekip çalışması, açık ve güvenilir, çeşitliliğe saygıyı içeren ve işbirliğine dayalı kurum kültürü yer almaktadır (14). Yönetici Hemşireler Derneği’nin Türkiye’de hemşireler için geliştirdiği, sağlıklı çalışma ortamı standartlarının altı temasından biri ise ekip iş birliği - iletişim - takdir ve tanınma olarak belirlenmiştir.

Çalışanların desteklendiği ve ilişkilerin önemsendiği sağlıklı çalışma ortamı standartları, güvenli ve kaliteli hasta bakımının sağlanması ile hemşirelerin kurumda tutulmasını teşvik etmektedir (18). Wei ve arkadaşlarının (2018) yaptığı sistematik derleme çalışmasında sağlıklı çalışma ortamının iyileştirilmesine yönelik belirlenen beş ana temadan biri “hemşirelerin kişilerarası ilişkileri, iş performansı ve üretkenlikleri arasındaki ilişkiler” olarak belirlenmiştir. Bu derlemede kişilerarası ilişkilerin, hemşirelerin psikolojik sağlığını, iş performansını ve üretkenliğini etkileyen önemli bir faktör olduğu ve olumsuz meslektaş ilişkilerinin hemşirelerin ayrılma niyetlerini arttırdığı gösterilmiştir (19).

Sağlıklı çalışma ortamlarının oluşturulmasında hemşire ilişkilerinin önemi alan yazında 42 yıldan beri tartışılmaktadır. Hemşireden hemşireye nezaketsiz davranış ve zorbalık gibi olumsuz ilişkiler günümüzde de hala büyük bir tehdit oluşturmaya devam etmektedir (20-23). Sağlık kuruluşlarında hemşirelikte birden fazla kuşak bir arada çalışmakta kuşak farklılıkları, hemşirelerin çalışma ortamında tutumlarını, değerlerini (24), iyilik halini, performansını etkilemekte, iletişim sorunlarına ve çatışmalara sebep olabilmektedir (25). Alan yazında da işe yeni başlayan hemşirelerin daha fazla olumsuz tutumlara maruz kaldıkları (23,26,27), fazla iş yükü nedeniyle stres yaşadıkları (27) ve ayrılma niyetlerinin yüksek olduğu (28-31) gösterilmiştir.

Hemşirelerin olumsuz davranışlara maruz kaldıkları çalışma ortamları (26,32) ve iş doyumsuzluğuna bağlı olarak işten ayrılmalarına (33-35) neden olmaktadır. Bu durum, hemşire yetersizliğine yol açmaktadır (30,31,36,37). Alan yazında, hemşirelerin meslektaşları ile kurduğu etkili iletişimin, birbirine değer verme, önemseme ve desteklenmenin hemşirelerin işte kalma kararlarını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (38-40).

Çalışma ortamlarında olumlu meslektaş ilişkilerinin geliştirilmesinde yönetici hemşirelerin aktif rol alması beklenmektedir (41-44). Bu sorumlulukların yerine getirilebilmesi için hemşire ilişkilerini anlamak ve insan-insana ilişkilere odaklanılması gerekmektedir.

Watson'ın İnsan Bakım Kuramı (İBK), bakımı bir bilim ve kişilerarası etkileşim yoluyla potansiyel bir iyileştirmeye gücünün varlığı olarak tanımlamaktadır (45). Kuram, hemşireler arasındaki işbirliğinin geliştirilmesinde, karşılıklı saygı, sevgi ve hoşgörüyü dayanan iletişime odaklanmaktadır (46-48). Kişilerarası etkileşim esnasında kullanılan kelimeler, düşünceler, duygular, eylemler, beden dili, hareketler, jestler, dokunuşlar, bilgi ve görünümleri ifade eder. Bu davranışlar; varlığını kabul etme, varlığını sunma, fiziksel ve zihinsel hazır bulunma, birey merkezli olma, bireye ismi ile hitap etme, duygusal olarak açık ve ulaşılabilir olma, otantik dinleme, göz teması kurma, dokunma, gülümseme, hastayı rahatlatma, hasta sorumluluğunu alma, dürüstlük, duyarlılık, saygılı olma, sözel güvenceler verme, bilgi verme, kültürel farklılıkları dikkate alma şeklinde belirlenmiştir (4,49-51).

Meslektaş işbirliğinde Watson'ın İnsan Bakım Kuramı insan-insan ilişkilerini zenginleştirmek ve şefkatli-iyileştirici-destekleyici bir çalışma ortamı yaratmak için temel kılavuz olarak önerilmektedir. Bu kılavuz, ekiplerde uygulandığında, hemşirelerin kendilerine ve birbirlerine değer vermeleri, hasta bakımını teşvik etmek için destekleyici, güven verici bir bakım ilişkisi oluşturmaktadır (44). Hemşirelerin meslektaşları ile olumlu ilişkiler kurması,

hastalarına kaliteli bakım sunmalarını destekler (40,44,52,53). Hemşirelerin güven verici ve destekleyici iş arkadaşlarıyla çalışması, ekip üyelerinin mutlu hissettiğini göstermiştir (23,44). Hemşirelerin birbirini desteklemesi ve yardım edici-güven verici mesleki ilişki geliştirmesi mesleğin sorumlulukları arasında yer alır (54).

Olumsuz meslektaş ilişkilerinin ulusal ve uluslararası çalışmalarda bir problem olarak varlığını hala sürdürmektedir. Bu nedenle bu makalenin amacı, hemşirelikte meslektaş ilişkileri için İBK'ı temelli yaklaşımın nasıl kullanılacağına ilişkin bir uygulama örneği oluşturmak ve hemşirelerin mesleki gelişimine katkı sağlamaktır.

2. Gelişme

2.1. *Watson İnsan Bakım Kuramı*

Watson, hemşirelik bakımını, hemşireliğin özü ve bir sevgi eylemi olarak tanımlamaktadır. Hemşirelik, kişilerarası bakım-iyileşme odaklı bir sağlık disiplini. İBK'de hemşirelik mesleği; ampirik, estetik, etik, kişisel ve spiritüel bilmeyi bakımla bütünleştirme olarak tanımlanır (55). Kalp merkezli bilincin geliştiği iyileştirici hemşirelikte bakım, hemşirenin kendisini ve insanları sevmesiyle başlar (45). On iyileştirici sürecin ilki olan sevgi ve iyilik iyileştirici hemşirenin gelişimine katkı sağlamaktadır (56).

İBK'ı hemşireliğin temelini, ruhunu ve özünü yansıtır. Watson (2005), insanın eşsizliği ve yaşam deneyimlerinin önemini vurgulamaktadır (57). Watson, bireyi yaşayan ve büyüyen bir varlık olarak tanımlamaktadır. Birey akıl, beden ve ruh olmak üzere varoluşsal üç alana sahiptir. Bireyin zekası ve anılarına karşılık gelen akıl ile iç dünyası ve maneviyatı olarak tanımlanan ruh ve beden birbiri ile uyumlu olması, kişinin sağlıklı olmasını sağlar (4).

Watson'ın İBK'nın genel özellikleri aşağıdaki gibidir (4):

- Yaşanan deneyimler bireyler için önemlidir. Bireylerin kişilerarası bir ilişki kurduğu ve karşılıklı etkileşime geçtiğini, bunun sonucunda birbirlerinden öğrenmenin gerektiğini açıklar.

- Akıl-beden-ruh uyumunun sağlandığı bütüncül desteğe önem verir.

- Hemşireliği, dijitalleşen sağlık sistemlerinin ilerisine götürerek bağımsız hemşirelik uygulamalarının önemini ve değerini vurgular.

- Görev odaklı yaklaşımdan hemşireleri uzaklaştırır. "Hemşirelik nedir?" ve "Hemşire ne yapar?" sorularını sordurarak mesleğin anlaşılmasına yol gösterir.

- Her gelişim düzeyindeki bireye uygulanabilir.
- Mesleğin tüm uzmanlık alanlarına ve rollerine uygulanabilir.
- Kurumların işleyiş süreçlerine uyarlanabilir.

Bütüncül bir bakış açısını içeren İBK, kişilerarası psikoloji, devam eden bir etik-epistemik-ontolojik ve üniter bir dünya görüşü üzerine inşa edilmiş derin bir değer sistemine sahiptir. Üniter bakım bilimine dayandırılan hemşirelik uygulamaları, bir kişinin ihtiyaçlarını bütüncül bir yaklaşım ile bakım-iyileştirme perspektifinde ele alır. Kuramın felsefesi ve temel değerleri ile üniter bakım biliminin günlük klinik uygulamalarında yer alması ve gelişmesi, profesyoneller arası ekip işbirliğinde dönüşümü sağlar (59).

İBK'nın göze çarpan güçlü yanları, sürekli ilerlemesi, eğitim, uygulama ve araştırma alanlarında ilgi görmesi, çalışma ortamı ve hasta bakım kalitesine katkı sağlamasıdır (58,59).

2.1.1. İnsan Bakım Kuramının Temel Kavramları

İnsan Bakım Kuramı; kişilerarası bakım ilişkisi, bakım anı-durumu, bakım-iyileştirme bilinci, otantik ilişki, iyileştirici çevre, iyileştirici hemşire ve iyileştirici süreçler olmak üzere yedi temel kavramdan oluşmaktadır:

✓ Kişilerarası Bakım İlişkisi

Kişilerarası bakım ilişkisi, bireyler arasındaki bilimsel, profesyonel, etik, estetik, yaratıcı ve kişiselleştirilmiş alma-verme davranışları ve tepkileridir (60,61). Hemşire ve birey arasında oluşan ve her ikisinin yaşamını etkileyen kişilerarası bakım ilişkisi zaman, mekan ve fiziksel durumları aşan bir süreçtir (59,61). Kişilerarası bakım ilişkisi; insanın akıl, beden ve ruhtan oluşan varoluşuna, bütünlüğüne, uyumuna ve özgünlüğüne saygı gösteren iki insan arasındaki özel bir etkileşim ve bağlılıktır (60,61). Kişilerarası bakım, duyarlılık, uyumluluk, doğruluk, güvenilirlik, saygı, empati, içtenlik, samimiyet, ahlaki ve etik sorumluluk duygularını içermektedir (59,62).

Kişilerarası bakım ilişkisi bireyler arasında merhamet, sevgi ve şefkat içeren bir ilişki kurulduğu zaman gerçekleşmektedir. Hemşire, bireyin ruhu ve iç dünyasının arasında bağlantı kurarak, onun varoluşsal alanına giriş yapar ve orda kalmayı dener. Varoluşsal alanına girebilmek için “iyileşmesi için onun yanında hissettirecek” sorularla bireyi yönlendirir (63).

Kişilerarası bakım ilişkisinin geliştirilmesi ve güçlendirilmesinde aşağıdaki yöntemler kullanılmalıdır (60,63,64):

- **İşitme Yöntemleri:** Müzik, doğa sesi, melodi, ilahi şarkılar.
- **Görsel Yöntemler:** Işık, renk, biçim, doku ve sanatsal çalışmalar.
- **Solunum Yöntemleri:** Aromaterapi, temiz havayı içine çekme.
- **Dokunma Yöntemleri:** Aküpresür (bedenin belli noktalarına bası uygulayarak manipüle edilmesi tekniği), beden terapileri, dokunma, refleksoloji (ayaklardaki refleks noktalarının uyarılmasıyla çeşitli iç organlara cevap elde etme tekniği) ve terapötik masaj.
- **Tat Alma Yöntemleri:** Diyetin düzenlenmesi ile besinlerle doğal yoldan yeterli miktarda alınamayan destekleyici maddelerin alınması.
- **Ruhsal-Bilişsel Yöntemler:** Akıl ve hayal etmenin önemine odaklanma.
- **Kinestetik Yöntemler:** Temel deri bakımı, masaj, hareket, dans, yoga.
- Fiziksel, psikolojik ve terapötik yapıya odaklanan bir yöntem olarak, bakım bilincinin kullanımı.

Bu yöntemlerin kullanılması var olmayı güçlendirmektedir. Watson, kişilerarası bakım ilişkisinin geliştirilmesinde bireyin deneyimlerinin yanında hemşirenin deneyimlerinin de önemli olduğunu vurgulamaktadır (65).

Kişilerarası bakım ilişkisi; Bireyin kişisel, mesleki ve spiritüel gelişim ile mesleki uygulamaları önemli düzeyde etkilemektedir. Benlik, varoluşsal alan ve öznelarasılık boyutları kişilerarası bakım ilişkisini oluşturmaktadır (63).

Benlik, bireysel kimliğin temelini oluşturmaktadır. Bireyin geçmişten getirdiği kendine, başkalarına ve yaşama ait anlamları ve bu anlamlarına ilişkin değerlerinden oluşur. Bireye özgü duygu, düşünce, ideal ve yetenekler benlik kavramını oluşturur (60,66).

Varoluşsal alan, bireyin deneyimleri, duyguları, bedensel tepkileri, düşünceleri, inançları, hedefleri, beklentileri ve algılarını oluşturmaktadır. Bireyler, kendi eşsiz öykülerinin içinde varoluşsal alanlara sahiptir (60,61).

Öznelarasılık (Bireyler Arasındaki İçsel İletişim), bakım veren ve bakım alan arasındaki etkileşimdir. Hemşire, bireyi anlama, kültür ve algılarını keşfetmek için bireyin varoluşsal alanını tanımlamalı ve ona ulaşmalıdır. Otantik bir bakım ilişkisi ile güçlendirilen kişilerarası bakım ilişkisi için aşağıdaki sorular bireye göre şekillendirilerek sorulabilir (67):

- Bana kendinden bahseder misin?
- Yaşam deneyimlerini benimle paylaşır bilir misin?

- Vücudunda hissettiklerini anlatır mısın?
- Kültürel ve manevi inançlarından bahseder misin?
- Hedeflerin ve beklentilerin konusunda beni bilgilendirir misin?

Watson (1999) bakımı, sonsuz bakım etkisi yaratmak için, uzay, zaman, ruh ve fiziksel düzlem aracılığıyla belirli anın ötesinde tüm yönlere yayılan kişi ötesi bakım anlarının akışlarından oluştuğunu vurgulamaktadır (68). Watson'ın felsefi kavramlara yaptığı bu vurgu, belirli bakım ve dikkatli etki katmanlarını kabul ederek günlük hemşirelik uygulamalarına yansıtılabilir.

Watson Gölet Çakıl Modeli'nde, metafor olarak çevredeki ağaçların, mavi gökyüzünün, bulutların ve dağların görüntülerini yansıtan durgun mavi bir gölet hayal edilir. Bu gölet, günlük yaşam için varlık zemini. Bir kişiyi (veya hemşireyi) bakım niyetiyle gölete düşen bir çakıl taşı olarak hayal ettirir. Bu olay basit ama derin olgunun iyi bir örneğidir. Çakıl taşından püskürtme ve sıçrama, enerjinin her yöne yayılmasına neden olur. Bu küçük çakıl taşının şefkatli etkisi, ilk düştüğü yerden dışarıya doğru dalgalanır. Benlik, diğerleri, akranlar, liderler, yerel/dünya toplulukları, çevre, sanal/web-tabanlı ve ötesi, nihayetinde sürekli genişleyen holografik etki alanları, çakılın ilk düştüğü yerden dışarıya doğru hareket ettikçe yayılır. Tek bir özenli niyet ve/veya eylem evreni etkiler, zaman/uzay/fiziksel sınırları aşar. Gölet Çakıl Modeli, aslında her gün işte meşgul olduğumuz etkileşim katmanlarını göstermektedir. Benlik merkezdedir, çünkü tüm diğer etkileşimlerin dayandığı temeldir, bu nedenle benliğe yönelik bilinçli, dikkatli bakım, diğer katmanlardaki üretken ve yaşamı onaylayan çalışma için kritik öneme sahiptir. Farkındalık pratiği, sadece yaşam deneyimlerini bilinçli bir şekilde solumak, içimizde ve hemen etrafımızda olup bitenlere dikkat etmek, çalışma ve çevremizdeki bakım uygulamalarını desteklemektedir. Sakin ve bilinçli farkındalık, benliğin merkezinden çıkarak çemberdeki diğer tüm katmanları etkilemektedir (69).

✓ **Bakım Anı ve Bakım Durumu**

Bakım anı, hemşirelerin birey ile bir araya geldiği an, bakım için fırsat sunan yer ve zaman olarak tanımlanmaktadır. Hemşire, bakım anında duygularının ve o anının doğallığının farkındadır. Bakım anı, hemşire ve birey arasındaki eylem ve seçimleri içerir. Bakım alan ile bakım veren arasında karşılıklı etkileşim gerçekleşmektedir (63).

Bakım anı, kişilerarası bakım ilişkisi kurmak için bir fırsattır (66). Bakım durumu, hemşire ve bireyin yaşam deneyimleri ile varoluşsal alanlarının

bütünleşmesi sonucunda gerçekleşir. Bu bütünleşme birbirini anlamayı sağlamakta ve bireyin iyileşmesine yardımcı olmaktadır (63,68).

✓ **Bakım-İyileştirme Bilinci**

Bakım iyileştirme bilinci, bakım-sevgi-iyileştirme kavramları ile açıklanmaktadır (60). Bakım ve iyileştirme bilincinde bireyler arasındaki sevginin önemini vurgulanmaktadır (4). Bakım iyileştirme bilinci aşağıdaki hususları kapsamaktadır:

- Bakım-iyileştirme-sevgi bilinci yer ve zaman gibi fiziksel boyutların ötesinde olan bir kavramdır.
- Bakım anında bakım-iyileştirme-sevgi kavramlarının bütününün kullanılması gerekmektedir.
- Bakım anında bireylere arasında bir enerji alışverişi olmaktadır.
- Hemşirenin bakım-iyileştirme-sevgi bilinci, bakım alan kişiye bakım anında iletilir (65).

✓ **Otantik İlişki**

Doğal, samimi, güvenilir ve sevgi dolu bir iletişimi tanımlamaktadır. Watson, bireyler arasındaki ilişkinin otantik bir ilişki olması gerektiğini belirtmektedir (4,62). Otantik ilişki, bireyin duygu ve düşüncelerinin anlaşılmasını sağlayarak bireyler arasında özel bir bağ kurulmasını sağlar.

✓ **İyileştirici Çevre**

Fiziksel, duygusal ve manevi anlamda konforlu, güzel, huzurlu bir çevre olarak tanımlanmaktadır (4,62). Fiziksel, duygusal ve manevi olarak bireyin kendini rahat hissettiği bir ortamda karşılanır. Fiziksel çevre; güzel kokan, temiz, konforlu, güvenilir, bireyin hijyen, beslenme, boşaltım vb. gibi ihtiyaçların karşılayabileceği bir çevre olarak tanımlanır. Duygusal Çevre; hemşirenin bireyin istekleri doğrultusunda birey için oluşturduğu, güzel kokan, huzurlu, temiz, sessiz, müzikli vb. özel bir çevredir. Manevi Çevre; bireylerin inançları doğrultusunda ibadet etmek, dua etmek, meditasyon vb. gibi kendisini rahatlatan ve istediği eylemlere izin verilmesidir.

✓ İyileştirici Hemşire

İyileştirici hemşire, İBK'da bakım bilincine sahip olan hemşire olarak tanımlanmaktadır (4). İyileştirici hemşire;

- Topluma, insanlığa ve ahlaki değerlere bağlı,
- İnsanlık onurunu ve bütünlüğünü koruyan, iyileştiren ve yükselten, kendi ve diğerleri ile olan ilişkilerinde iyileştirme bilinçliliğini gösteren,
- Etkileşime geçtiği bireylere “kalp merkezli” yaklaşan,
- Otantik ilişki, şefkat, bilgelik, dürüstlük ile “kalp merkezli” bakım sağlayan ile “ben-sen” ilişkisini oluşturmaktadır (4).

✓ İyileştirici Süreçler

Watson, iyileştirici süreçleri “*eşsiz bakım-iyileştirme sanatları*” olarak adlandırmaktadır. Geleneksel tıp ve tedavi edici faktörlerin ötesinde olarak tanımlanan iyileştirici süreçler, hemşirelik uygulamalarının temeli olarak kabul görmektedir. İyileşme ve bakım sonuçları için bu süreçler sınırlayıcı ya da kesin kuralcı olmadığı gibi birbirleriyle etkileşim içindedir. İyileştirici süreçler bir bütün olarak uygulanabildiği gibi ayrı ayrı da uygulanabilir. Bakım anına rehberlik edecek iyileştirici sürecin hemşire tarafından bilinmesi önemlidir. İyileştirici süreçler, bilimsel bilgi ile birlikte etik ve estetik bilgilerle de kullanılır. İyileştirici süreçlerin ilk üçü, birbirine bağımlı olmakla birlikte bakım biliminin felsefi temelini oluşturmaktadır. İyileştirici süreçler, spirüüel bir boyutta bakım ve sevgiyi içermektedir (4,69).

İBK'ye göre bakım, on iyileştirici faktörü içermektedir. On iyileştirici faktör: kendine ve başkalarına sevgi dolu şefkat göstermek; inanç, umut ve kişinin kendisinin ve başkalarının içsel-öznel yaşam dünyasını mümkün kılmak için var olmak; bireyin kendi ruhsal uygulamalarını teşvik etmek; güvene dayalı kişilerarası bakım ilişkileri geliştirmek; kendini ve başkalarını affetmek ve empati kurmak; bilmenin tüm yollarını kullanmak; gerçek öğretme-öğrenme deneyimlerine katılmak; katılan herkes için şefkatli-iyileştirici bir ortam yaratmak; insanlığa değer veren; ve hayattaki bilinmeyenleri ve mucizeleri kucaklamak (4).

İBK geliştikçe, on iyileştirme süreci, üniter bakım biliminde iyileştirici-değer odaklı (Caritas-Veritas) okuryazarlığına doğru ilerlemektedir. Değer odaklılık (Veritas), insan bakımını onurlandırmanın ebedi değerlerini temsil eder. İyileştirici-değer odaklı okuryazarlıkta, iyileştirme süreçlerinin her biri bir

anahtar sözcükle ifade edilir. Bu anahtar kelimeler: “Kucaklamak (Sevgi-İyilik), İlham Vermek (İnanç-Umut), Güven (Kişilerarası Benlik), Beslemek (İlişki), Affetmek (Hepsini), Derinleştirmek (Yaratıcı Benlik), Denge (Öğrenmek), Birlikte Yaratmak (İyileştirici Alanı), Yardım Etme (İnsanlık) ve Açıklık (Sonsuzluk)” (44).

İyileştirme süreçleri, hemşireler veya yönetici hemşirelerde bulunması gereken olması gereken mesleki özellikler ve yeterlilikler dizisi olarak kabul edilmektedir. İBK on iyileştirme sürecinin yönetimde kullanımı aşağıda ayrı ayrı ele alınmıştır. Boz (2020) tarafından belirtilen iyileştirme bilincine göre hemşirelik uygulamaları bu bölümde meslektaş yaklaşımları olarak düzenlenmiştir (56).

1. Süreç: *Sevgi ve İyilik (Sevgiyle Nezaketle Kucaklamak)*

Kendine ve diğer bireylere karşı ılımlı ve sevgi dolu olarak, iyilik yaparak insancıl-alturistik değerleri desteklemek olarak tanımlanmaktadır. Hemşireler arasındaki ilişkide, en iyi profesyonel bakımı teşvik etmek için sevgi dolu nezaket ve şefkatli yaklaşım önemlidir (70). Bir kurumun önce çalışana ve ikinci olarak hastasına değer verme sorumluluğunu içeren sevgiyle ve nezaketle kucaklama süreci yönetim literatüründe yaygın olarak tartışılmaktadır (71). Bu süreç, meslektaş ilişkilerine odaklanmanın gerekliliğini vurgulamaktadır. Bireylerin birbirlerine karşı sevecen bir yaklaşım gösterildiğinde bu anlayışın hastalarına tüm seviyelere nüfuz edeceği için kurumda özenli bir bakım anlayışı yaygın hale gelir. Bu nedenle *sevgiyle, nezaketle kucaklama* bilincine göre meslektaş yaklaşımları (56):

- Bireylerin eşsizliğini onaylamak
- İyiliğe yönelik eylemleri onaylamak
- Bireylerin yetenek ve becerilerini onurlandırmak
- Bireylerin duyarlı yönlerini fark etmek
- İyilik, sevgi ve şefkatle kendini ve diğer bireyleri iyileştirmek
- Bireylere kulak vermek ve onlarla ilgili konuları içtenlikle dinlemek
- Bireylerin insani değerlerini onurlandırmak
- Bireyleri olduğu gibi kabul etmek
- Bireylere saygı göstermek

2. Süreç: *Umut ve İnanç (İlham Vermek)*

Otantik olarak var olmak, umut ve güven vermek, inanç sistemini etkinleştirmek; bireyin kendinin ve diğer bireylerin öznel iç dünyasını ve yaşamını onurlandırmasıdır. Bütüncül bir yaklaşımla bireylerde inanç ve umudu aşılama amaçlayan bu süreç, inanç, umut, bireysel inançlara saygı kavramlarını içermektedir (69). Bakım anlayışını benimseyen meslektaşların inançlarına, güvenlerine, umutlarına saygı duyarak ve içtenlikle var olarak tüm çalışanlara rol model olması beklenir. İlham verme bilincine göre meslektaş yaklaşımları (56):

- Sessizlik, yansıtma ve ara vermek için fırsat yaratmak
- Bireylerin kendilerine inanmalarına yardım etmek
- Bireylerin inançları hakkında bilgi sahibi olma ve inançlarını desteklemek
- Bireylerin umudunu desteklemek
- Bireyleri obje olarak değil bir birey olarak kabul etmek
- Bireylerin hayata tutunma yeteneklerini güçlendirmek
- Bireylerle uygun göz teması kurmak ve dokunmak
- Bireylere ismiyle hitap etmek
- Hayatı keşfedilecek bir gizem olarak görmek
- Bireylin yaşamında anlamı ve önemi olanları, onların değer ve inançları ile birleştirmek

3. Süreç: *Ben-Ötesi Varoluş (Güven)*

Bireyin kendine ve başkalarına duyarlı olması, manevi uygulamalarını geliştirmesi; ego ve benliğin ötesine geçerek varoluşudur. Hemşirelerin birbirlerinin duygularını tanınması ve kendini gerçekleştirme için bu süreç önemlidir. Hemşireler, kendi duygu ve düşüncelerini kabul ettiğinde daha gerçekçi, daha otantik ve başkalarına karşı daha duyarlı olacaktır (4). Bu sürecin temelini, büyüme, gelişme, manevi destek, güven ve bilinçlilik kavramları oluşturmaktadır.

Güven çalışanlar arasındaki ilişkinin önemli unsurlarından biridir. Bu süreçte, hemşirelerin, kendini gerçekleştirme için kendinin ve diğerlerinin gereksinimlerine duyarlı olmalıdır (72). Güven oluşturma bilincine göre meslektaş yaklaşımları (56):

- Öz yansıtmayı uygulamak (dua etme, ibadet etme, meditasyon günlük tutma,), Bireyin duygularını, kendini geliştirmek için inanç ve değerlerini keşfet edebileceğini göstermek

- Temel bir seviyede manevi olarak kendini ve diğer bireyleri kabul etmek
- “Rutinleri” iyileştirici süreçlere dönüştürmek
- Kendini ve diğer bireyleri bağışlama becerisi göstermek
- Diğer bireylerle ilgilendiğini göstermek
- Bireyin insan olarak, özüne değer vermek
- Bağışlama, merhamet, minnet ve güveni sağlamaya yönelik anlamlı ritüeller geliştirmek

4. Süreç: Otantik Bakım İlişkisi (Beslemek)

Sevecen, güven verici ve yardım edici bakım ilişkisi kurmkurarak geliştirmek, bireyi otantik dinleyerek, olumlu ve olumsuz duyguların açığa çıkartılmasına ve farkına varmasına izin vermektir. “Otantik bakım ilişkisi kurmak, insanlık ile ilgili köklü bilgiye sahip olmayı gerektirir. Otantik bakım ilişkisi hazır olmak, otantik dinlemek ve duymak, bir anda başka biri için var olmak hakkındadır...” (4).

Iyileştirici bilincin merkezi, sevecen, güven verici ve yardım edici bakım ilişkisidir ve insan insana etkileşimde orijinallik ve otantiklik gerektirir (165). Yardım edici ve güven verici bir ilişki, olumlu ve olumsuz duyguların açığa çıkartılmasını kolaylaştırır. Otantik bakım ilişkisi, bireyler arasında uyum, empati, etkili ve sıcak bir iletişim gerçekleştiğinde sağlanmaktadır. Otantik bakım ilişkisi, sevecenlik, yardım etmek, güven ve iyileştirici iletişim kavramlarını içermektedir (63). İnsan insana ilişkinin en zor kısmı, ilişkinin kurulmasının yanı sıra sürdürülmesidir. Beslemek bilincine göre meslektaş yaklaşımları (56);

- Koşulsuz sevgi ve saygı ile diğer bireyleri kabul etmek
- Yargılayıcı olmayan bir tutum sergilemek
- Bireylerin yaşam deneyimlerine uygun olarak onlara yanıt vermek
- Otantik bir ilişkide uygulamalar yapmak
- Karşılıklı etkileşim esnasında dürüst, içten, duyarlı ve açık olmak
- Kendinin ve diğer bireylerin iletişim stillerinin (sözel ve sözsüz) farkında olmak ve bunu göstermek
- Yapıcı, saygılı ve doğrudan iletişim sağlamak
- Sağlıklı, güvenli, etik, yaşamı destekleyici ve geliştirici aktivitelerde bulunmak

- Bireylerin kişisel ve mesleki gelişimini desteklemek
- Proaktif ve problem çözücü olmak
- Sevgi dolu ve etkili bir iletişim sağlamak
- Kendileri hakkındaki konuşmak için bireylere uygun zamanı seçim izni vermek

5. Süreç: Dinleme ve Duyguların Açığa Çıkartılması (Affetmek)

Bireyi otantik olarak dinleyerek, olumlu ve olumsuz duyguların ortaya çıkmasına izin vermektir. Duyguların paylaşılması, meslektaşlar için karşılıklı kabul etme deneyimidir. Birey, meslektaşları ile her etkileşiminde açığa çıkabilecek olumlu ve olumsuz duygular için hazırlanmalıdır. Bilinmelidir ki entelektüel ve duygusal potansiyeller birbirinden farklı olabilmektedir.

Hemşireler bir takım halinde çalışır. Olumlu ve olumsuz duyguların ifade edilmesini destekleyecek ortamın yaratılması takımın başarısı için önemlidir. İfade ve kabul eksikliği, zayıf ilişkilere neden olur (72). Dinleme becerileri affetmek için çok önemlidir, çünkü çalışanların hikayelerini dinlemek, yapılabilecek en büyük etki veya hediye olabilir. İşyerinde bir çatışma olabileceği yadsınamaz; bu nedenle, çatışma ve intikamı sona erdirmek için meslektaşlar arasında çatışma yönetimi ve affetme kavramı geliştirilmelidir. Bireylerin affedici olması, zarar vermemesi, kötü ve olumsuz şeyler yapanlar hakkında konuşmaması için bir taahhütte bulunması ile süreç başlar ve bu affetme bireye psikolojik yarar sağlamaktadır (73). Affetme bilincine göre meslektaş yaklaşımları (56):

- Deneyim ve duyguların açığa çıkmasını desteklemek
- Olumsuz duyguları onaylamak ve baş etmek için bireylere yardım etmek
- Bireyin dini inançları güçlüyse dua etmeyi önermek ve manevi olarak rahatlatmak
- Bireyi aktif dinleyerek, benliğinden enerji akışını sağlamak
- İçsel yolculukla iyileşmeyi onaylamak
- Öykü anlatmaya özendirme
- Durumun iyi yönlerini anlamasına yardımcı olmak

6.Süreç: Problem Çözme-Çözüm Arama (Derinleştirmek)

Etkileşim süreci boyunca yaratıcı problem çözme-çözüm arama, kendini bilme/var olma/yapma/olma yollarıyla bakım-iyileştirme sanatını kullanmaktır.

Her türlü bilme yolunu kullanarak, iç görü kazanma, bilme, deneyimleme ve yargılama yöntemlerini kullanarak kanıtla ulaşılır. Kanıtlar, bilgi, anlayış ve bilgelik arasında farklılık olduğunu ortaya koymaktadır (4).

Problem çözme-çözüm arama süreci, ampirik, mesleki, teknik ve kişisel bilgilerden oluşan kanıt kaynakları ile bütünleşerek karar vermeyi içerir. Bu süreç, problem çözme, sezgi, yaratıcılık, bilme yolları, bakım-iyileştirme sanatı ve hemşirelik süreci kavramlarını kapsamaktadır. Watson'a göre altıncı süreç sadece problem çözme-çözüm arama ve modelin gelişmesini değil, aynı zamanda bakımın görünür hale gelmesini sağlamaktadır (69). Derinleştirmek bilincine göre meslektaş yaklaşımları (56):

- Estetik, etik, kişisel, metafizik ve ampirik bilme yollarını yaratıcılık ile bütünleştirerek, bakım bilimi ve sanatının ortaya çıkması için eleştirel düşünmeyi kullanmak
- Soru sorması için bireyi cesaretlendirmek
- Yaşam deneyimlerinden/şu anki durumdan yeni anlamlar çıkarması için yeni ve farklı yollar bulmasını sağlamak
- İyileştirici ses ve müzik, dokunma, otantik olma, sanatsal dışavurum ve sanat terapisi, gevşeme/hayal kurma/ımajinasyon, oyun-mizah-eğlence, günlük tutma, doğal ve samimi olma, nefes alma, hazır olma, göz teması kurma, gülümseme, olumlu ve güzel davranışı, aktif dinleme, uyarıcı ışık/sesten korumak

7. Süreç: Özgün Öğretme ve Öğrenme (Denge)

Öğretme ve öğrenmeyi uygulama; sağlık/iyilik için mentörlük/koçluk modeli doğrultusunda bireye özgü olmaktır. Eğitim ve öğretim, bireyler için hayati değer taşımaktadır. Hemşire denge sürecini öğrenme-öğretme yolu ile kolaylaştırmaktadır. Hemşirelerin, öğretme ve öğrenme bağlamı; özellikle yeni yöneticilerin veya yeni işe başlayan taleplere veya mevcut koşullara göre yetenekli ve bilgili olmalarını sağlamak ve geçiş sürecini kolaylaştırmak için koçluk veya rehberlik yöntemlerini içerir (74). Bu süreç, bireyin öz bakımını sağlayacak, gereksinimlerine karar verecek, kişisel gelişim için fırsatlar sağlayacak şekilde düzenlenmelidir (66). Denge bilincine göre meslektaş yaklaşımları (56):

- Diğer bireylerin yaşam deneyimlerini anlatmalarını sağlamak ve otantik dinlemek

- Sakin olarak konuşmak, saygılı olmak ve diğer bireylere tüm dikkatini vermek
- Öğrenmek için önce araştırmak, bireylerin dünya görüşünü anlayarak onlarla paylaşmak, koçluk/mentörlük yapmak ve bilgi vermek, ihtiyaçlarını karşılamak için alternatifler sunmak
- Bireyin öğrenme isteği, bilgi düzeyi ve anlama kabiliyeti ile olduğu gibi kabul etmek
- Birlikte yaratıcı, işbirlikçi, ortak olmak
- Diğer bireylerin kendileri hakkındaki düşüncelerini anlamalarına yardımcı olmak
- Diğer bireylerin kendileri hakkında neler bildiklerini sormak
- Bireylere sormak istedikleri soruları ifade etme ve sorma zamanını planlama konularında yardımcı olmak

8. Süreç: İyileştirici Bakım Çevresi (Birlikte Yaratmak)

İyileştirici çevre oluşturmak, otantik bakım varlığı için uygun bir ortam olarak tanımlanan önemli iyileştirici yeterliliklerinden biridir (45). Hemşireler, içsel ve dışsal çevreleri tanımlamalıdır. İçsel çevre, zihinsel ve manevi esenlik ile bireyin sosyokültürel inançlarıdır. Dışsal çevre ise mahremiyet, güvenlik, konfor, temizlik ve estetikten oluşmaktadır (66). Kuramda, hemşirelerin kendilerini çevre olarak düşünmeleri beklenmektedir. Hemşirelik yönetiminde ise fiziksel sosyal ve manevi çevreler tanımlanmaktadır. Fiziksel çevre, kurum için en uygun altyapı ve güncel teknolojilerle ilgilidir. Sosyal çevre ise kıdem, ırk, etnik köken, zorbalık veya sosyal değerler ile kurum kültürünü içerir. Manevi çevre ise, inançların ve iş dahil yaşamın tüm yönlerinin entegrasyonu ile ilgilidir. Bakım bilimi iyileştirici bakım çevresini; “Eğer ben çevre olsam, nasıl daha iyi bakım-iyileşme ortamı olurum?”, “Bireyin iyileşme yolculuğunda onun için nasıl bir güvenli yer, kutsal bir yol olabilirim?”, “Bireyin iyileşmesi için neler yapabilirim?” ve “Bireyin iyileşmesi için aklımı, varlığımı, sesimi, dokunmamı, yüzümü, ellerimi ve kalbimi nasıl kullanabilirim?” soruları ile ele almaktadır (69,72). Her düzeyde sorulabilecek bu sorular yönetimde sorulduğunda, iyileştirici bir ortam yaratmak, sağlıklı veya olumlu çalışma ortamını yaratmak anlamına gelir. Bu, bütünlüğün, güzelliğin, rahatlığın, saygınlığın ve huzurun güçlendirildiği destekleyici, koruyucu ve/veya düzeltici fiziksel, sosyal ve ruhsal ortamın sağlanmasını içerir (72). Bireyler birbirleri için ortam olarak kabul edilir (61). Birlikte yaratma bilincine göre meslektaş yaklaşımları (56):

- Bireylerle etkileşim sağlamak için ortam yaratmak
- Bakım-iyileştirme bilince sahip olmak
- Yönetim planı oluşturmak
- Bireyleri mahremiyet, güvenlik, konfor, temizlik, beslenme, su, ses, ışık, sanat, güzellik bağlamında eşsiz bir insan olarak görmek
- Bireyin rutin ve ritüellerini öğrenmek
- Birey için ulaşılabilir olmak
- Birey konuştuğunda dikkatli dinlemek
- Bireyin gereksinimlerini öngörmek

9.Süreç: Temel Gereksinimlere Yardım (Yardım Etme-İnsanlık)

Temel gereksinimlere saygıyla yardım etme, diğer bireyin ruhuna akıl-beden-ruhla dokunma, insan bütünlüğünü sürdürmektir. Watson'a göre, Maslow'un hiyerarşisindeki gibi beslenme, boşaltım ve solunum, biyo-fiziksel gereksinimler iken, aktivite, dinlenme ve cinsellik psiko-sosyal gereksinimlerdir. Biyo-fiziksel ve psiko-sosyal gereksinimler düşük düzey gereksinimler olarak görülmektedir. Başarma, bağlılık ve kendini gerçekleştirme ise yüksek düzeyde kişilerarası gereksinimlere örnek olarak verilebilir (66). Yardım etme bilincine göre meslektaş yaklaşımları (56):

- Bireyleri bütüncül değerlendirmek
- Özgün bireysel ihtiyaçlarına saygı duymak
- Rahat etmelerini sağlamak
- Endişelerinin azaltmak için yardım etmek
- Ailesi, sevdikleri ve önemsedikleri insanlara karşı duyarlı olmak
- Mahremiyet sağlamak ve saygı duymak
- Eşsiz ihtiyaçlarına ve dünyayı algılamalarına saygı duymak
- Aile ve sosyal çevresindeki kişileri önemsemek
- Uyku, gevşeme ve iyileşme gibi özel ihtiyaçlarına yardımcı olmak
- Ekip ile açık ve samimi bir biçimde konuşmak
- Bireylerin bedenlerinin yaşamdaki gizemleri dikkate alarak tedavi etmek

10. Süreç: Mucizelere İzin Verme (Açıklık-Sonsuz)

Manevi, gizem ve bilinmeyenlere açık olmak, mucizelere izin vermektir. Watson, bu iyileştirici sürecin anlaşılmasının zor olduğunu ve bu sürecin kendini ve diğer bireyleri daha iyi anlamaya ve düşünmeye zorlayan bir deneyim

kazanmaya hizmet ettiğini belirtmiştir (4). Watson İBK'de, insan bilimi ve ampirik fenomenolojiyi kullanmıştır. Watson'ın yazılarında, giderek artan biçimde insanlık ile evren arasında kutsal bir varoluş ilişkisi olduğuna inandığı anlaşılmaktadır (66). Bu, batı tıbbında bilimsel olarak açıklanamaz; ancak doğu tıbbında mucizeler, kültürel inançlar, mitler, metaforlar ve içsel öznel yaşamla ilgili manevi boyutlar yaygındır (72).

Watson (2008) açıklık süreci şöyle açıklamaktadır: *“Söylemeye çalıştığım tek şey rasyonel düşüncelerimiz ve modern bilimin, yaşam ve ölümlle ilgili tüm cevaplara sahip olmadığıdır. Bu nedenle kontrol edemediğimiz bilinmeyenlere açık olmalıyız, hatta bir mucize olarak düşündüğümüz şeyin hayatımıza ve işimize girmesine izin vermeliyiz. Ayrıca bu iyileştirici süreç, bireyin yaşam deneyimlerinden oluşan subjektif dünyasının tamamen açıklanamayan pek çok faktörlerden etkilenen bir fenomen olduğunu kabul etmektir.”*(4).

Bu süreç, bireyin kendinin ve diğerlerinin iç yaşam deneyimlerinin, birçok faktörden etkilendiğini ve bazı durumların açıklanamadığını ortaya koymaktadır. Önemli bir yaşam değişikliğinde ya da varoluşsal düzeyde meydana gelen manevi bir krizde etkili olduğu belirtilmektedir. Bu durum, işe yeni başlama, farklı bir birime başlama, hemşirenin hastalık sonucu yeni tanı alması, travma geçirmesi gibi ani bir hayat değişikliği sonucu olarak ortaya çıkar (4,69). Sonuç olarak, kişilerarası bakım ilişkisinde birey varoluşsal ve ruhsal boyutlara açık olmalı ve bu konularda kendini geliştirmelidir. Açık olma bilincine göre meslektaş yaklaşımları (56):

- Bilinmeyenlerin ortaya çıkmasına izin vermek
- Yaşamdaki çelişkileri kabul etmek
- Umudu büyütürken desteklemek
- Mucizeleri önceden görmek ve kontrolü ele geçirmek
- Bakım anına katılmak ve paylaşmak
- Kendisi ve diğer bireylerin içsel duygularını kabul etmek
- Kendisi ve diğer bireyler için önemli olan şeyleri bilmek
- Bireyler için anlamlı olan şeylere saygı göstermek
- Yaşamın var olduğu inanmak, her durum için iyiliğin ve sevginin olduğunu kabul etmek
- Bazı yaşanan olayların mucizelerden oluştuğunu kabul etmek

Meslektaş ilişkilerinin geliştirilmesinde “Watson İnsan Bakım Kuramı”na temelli sevecen, destekleyici ve iyileştirici yaklaşım, hasta ve hemşire sonuçlarına olumlu katkı sağlamaktadır.

3. Sonuç

Günümüzde hala olumsuz meslektaş ilişkilerinin varlığı sağlıklı çalışma ortamlarının oluşturulmasına engel olmaktadır. Hemşireler arası ilişkileri geliştiren faktörlerin ve bu ilişkileri engelleyen unsurların bilinmesi, olumlu meslektaş ilişkilerinin geliştirilmesine ve sürdürülmesine katkı sağlayacağı bilinmektedir. Olumlu meslektaş ilişkileri için hemşireler birbirlerine Watson’ın İBK’ına uygun şekilde, saygılı, empatik, anlayışlı, güven verici, sevecen ve yardım edici bakım davranışları göstermelidirler. Hemşireler birbirlerinin varlıklarını kabul etmeli ve birbirlerine sunmalıdır. Aynı zamanda da umut aşılmalıdır. Bu bakım davranışları, meslektaş davranışlarını olumlu yönde etkileyecektir. Watson’ın İBK’ında da belirttiği gibi sağlık profesyonelleri birbirlerine olduğu kadar kendilerine de sevgi ve şefkatle yaklaşmalıdırlar. Hemşireler, bakım anında yaşadıkları etkileşim deneyimlerini birbirleri ile paylaşacakları iyileştirici ortamlar oluşturarak desteklenmelidirler. Olumlu çalışma ortamında nezaket, saygı ve sevgi çerçevesinde sevecen ve olumlu meslektaş yaklaşımlarının deneyimlenmesi, destekleyici çalışma ortamı algısına katkı sağlayacaktır. Sevgi, merhamet/şefkat ve nezaket gibi temel duygularla insan ruhunu besleyen, destekleyici ve iyileştirici meslektaş ilişkileri, hemşirelerin motivasyonunu olumlu yönde etkileyerek, karşılıklı iyileşmeyi sağlayacaktır. İBK’ya odaklı yaklaşımların kullanılmasının meslektaş ilişkilerinin geliştirilmesinde yararlı olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle İBK’ya temelli sevecen meslektaş ilişkilerinin geliştirilmesine hemşirelik eğitiminde başlanmalıdır. Ayrıca yönetici hemşirelerin, çalışanların iletişimini geliştirecek programları oluşturması ve uygulaması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brewer BB, Watson J. Evaluation of Authentic Human Caring Professional Practices. *J Nurs Adm.* 2015;45(12):622-627. doi:10.1097/NNA.0000000000000275

2. Foss Durant A, McDermott S, Kinney G, Triner T. *Caring Science: Transforming the Ethic of Caring-Healing Practice, Environment, and Culture*

within an Integrated Care Delivery System. *Perm J.* 2015;19(4):e136-e142. doi:10.7812/TPP/15-042

3. Näsman Y. The theory of caritative caring: Katie Eriksson's theory of caritative caring presented from a human science point of view. *Nurs Philos.* 2020;21(4):e12321. doi:10.1111/nup.12321

4. Watson, J. *The philosophy and science of caring.* CO: University Press of Colorado. 2008;1-10.

5. Joint Commission International, Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals Including Standards for Academic Medical Center Hospitals, 7th Edition | Effective 1 January 2021.

6. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı, Sağlıkta Akreditasyon Standartları Hastane Seti Hastane Seti – v2.1/2018. ISBN: 978-975-590-479-5.

7. World Health Organization (WHO). Health worker safety: a priority for patient safety” World Patient Safety Day, 17 September 2020. ISBN 978-92-4-001159-5.

8. Sağlık Bakanlığı. Sağlıkta Kalite Standartları Hastane. 2020. <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/TR-64476/sks-hastane-surum-6- yayinlandi.html>

9. Foss Durant A, McDermott S, Kinney G, Triner T. Caring Science: Transforming the Ethic of Caring-Healing Practice, Environment, and Culture within an Integrated Care Delivery System. *Perm J.* 2015;19(4):e136-e142. doi:10.7812/TPP/15-042

10. Miller, R. Creating a caring healing enviroment:Be the Change. Watson Caring Science Institute Caritas Coach Education Program, 2013 (October).

<http://www.watsoncaringscience.org/wp-content/uploads/2013/06/millerabstract.pdf>

11. Pajnikihar M, Štiglic G, Vrbnjak D. The concept of Watson's carative factors in nursing and their (dis)harmony with patient satisfaction. *PeerJ.* 2017;5:e2940. Published 2017 Feb 7. doi:10.7717/peerj.2940

12. Baumann A. Positive practice environments: quality workplaces = quality patient care information and action tool kit. International Council of Nurses. 2007.

13. American Association of Critical-Care Nurses. AACN Standards for Establishing and Sustaining Healthy Work Environments: A Journey to Excellence. 2nd ed. Aliso Viejo, CA: American Association of Critical-Care Nurses; 2016.

14. American Organization for Nursing Leadership-AONL. Elements of a Healthy Practice Environment.2019

https://www.aonl.org/system/files/media/file/2020/02/elements-healthy-practice-environment_1.pdf

15. Kocaman G, Arslan Yürümezoğlu H, Uncu S, Türkmen E, Göktepe N, Seren İntepeler Ş. Türkiye’de hemşireler için sağlıklı çalışma ortamı standartlarının geliştirmesi. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi. 2018;15(1):30-38.

16. RNAO. Best Practice Guidelines Developing and Sustaining Interprofessional Health Care: Optimizing patient, organizational and system outcomes developing and sustaining interprofessional health care: Tips and tools for health-care teams. 2013:Tarihinde adresinden erişildi.

<http://rnao.ca/sites/rnaoca/files/DevelopingAndSustainingBPG.pdf>

17. Registered Nurses’ Association of Ontario (RNAO). Developing and Sustaining Safe, Effective Staffing and Workload Practices (2nd ed.). Toronto, ON: Registered Nurses’ Association of Ontario. 2017.

18. Cohen J, Stuenkel D, Nguyen Q. Providing a healthy work environment for nurses: the influence on retention. Journal of Nursing Care Quality. 2009 Oct 1;24(4):308-15.

19. Wei H, Sewell KA, Woody G, Rose MA. The state of the science of nurse work environments in the United States: A systematic review. Int J Nurs Sci [Internet]. 2018;5(3):287–300. Available from URL:

<https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2018.04.010>

20. Duldt, BW. Anger: an occupational hazard for nurses. Nurs Outlook. 1981; 29(9): 510-518.

21. Vessey JA, Demarco R, DiFazio R. Bullying, harassment, and horizontal violence in the nursing workforce: the state of the science. Annu Rev Nurs Res. 2010;28:133-157. doi:10.1891/0739-6686.28.133

22. Hartin P, Birks M, Lindsay D. Bullying and the nursing profession in Australia: An integrative review of the literature. Collegian. 2018;25.6:613-619.

23. İleri S, Çamveren H, Kocaman G. İşe Yeni Başlayan Genç Hemşirelerin Kıdemli Meslektaşları ile İlişkileri: Fenomenolojik Bir Çalışma. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi. 2023;16(1):12-26. doi: 10.46483/deuhfed.1061343

24. Hendricks JM, Cope VC. Generational diversity: what nurse managers need to know. J Adv Nurs. 2013;69(3):717-725. doi:10.1111/j.1365-2648.2012.06079.x

25. Zemke R, Claire R, Bob F. “Generations at work: managing the clash of boomers.” Gen Xers, and Gen Yers in the workplace, New York: AMACOM (2013).

26. Hawkins N, Jeong S, Smith T. New graduate registered nurses' exposure to negative workplace behaviour in the acute care setting: An integrative review. *Int J Nurs Stud.* 2019;93:41-54. doi:10.1016/j.ijnurstu.2018.09.020

27. Halpin Y, Terry LM, Curzio J. A longitudinal, mixed methods investigation of newly qualified nurses' workplace stressors and stress experiences during transition. *J Adv Nurs.* 2017;73(11):2577-2586. doi:10.1111/jan.13344

28. Arslan YH, Kocaman G. Structural empowerment, workplace incivility, nurses' intentions to leave their organisation and profession: A path analysis. *J Nurs Manag.* 2019;27(4):732-739. doi:10.1111/jonm.12751

29. Savgat S. Hemşirelerin işten ayrılma niyeti ile sorumlu hemşirelerin algılanan ve beklenen güç tarzlarının ilişkisi. 2019.

30. Sherman RO. Recruiting and retaining Generation Y perioperative nurses. *AORN J.* 2015;101(1):138-143. doi:10.1016/j.aorn.2014.10.006

31. Zhang Y, Wu J, Fang Z, Zhang Y, Wong FK. Newly graduated nurses' intention to leave in their first year of practice in Shanghai: A longitudinal study. *Nurs Outlook.* 2017 Mar-Apr;65(2):202-211. doi: 10.1016/j.outlook.2016.10.007. Epub 2016 Nov 5. Erratum in: *Nurs Outlook.* 2018 Apr 19;: PMID: 27939200.

32. MacKusick CI, Minick P. Why are nurses leaving? Findings from an initial qualitative study on nursing attrition. *Medsurg Nurs.* 2010;19(6):335-340.

33. Çamveren H, Arslan Yürümezoğlu H, Kocaman G. Why do young nurses leave their organization? A qualitative descriptive study. *International Nursing Review.* 2020 Dec;67(4):519-28. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/inr.12633?casa_token=niBpwqk2Ks0AAAAA:K2TZjhkcwDMts1o4MtiZ3B2CkOe3ECsmfJdrP1WUIDDsNPiZdgna7vRUEYMMhFPhaI7u-LUYeLDMxU76J

34. Hayward D, Bungay V, Wolff AC, MacDonald V. A qualitative study of experienced nurses' voluntary turnover: learning from their perspectives. *J Clin Nurs.* 2016;25(9-10):1336-1345. doi:10.1111/jocn.13210

35. Mert HS, Kocaman G, Tokat MA. Farklı kuşaklardaki hemşirelerin işten ve meslekten ayrılma niyetleri ile örgütsel ve mesleki bağlılıklarının incelenmesi. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi.* 2016;3(3):119-131.

36. Ho, S. S., Stenhouse, R., & Snowden, A. (2021). ‘It was quite a shock’: A qualitative study of the impact of organisational and personal factors on newly qualified nurses’ experiences. *J Clin Nurs*, 30(15-16), 2373-2385. doi: 10.1111/jocn.15777

37. Walker A, Campbell K. Work readiness of graduate nurses and the impact on job satisfaction, work engagement and intention to remain. *Nurse Educ Today*. 2013;33(12):1490-1495. doi:10.1016/j.nedt.2013.05.008

38. Burtson PL, Stichler JF. Nfbaumanursing work environment and nurse caring: relationship among motivational factors. *J Adv Nurs [Internet]*. 16 Haziran 2010 [kaynak 13 Haziran 2018];66(8):1819–1831. Available from URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2648.2010.05336.x>

39. Latham CL, Hogan M, Ringl K. Nurses supporting nurses: creating a mentoring program for staff nurses to improve the workforce environment. *Nurs Adm Q*. 2008;32(1):27-39. doi:10.1097/01.NAQ.0000305945.23569.2b

40. Mayasari, P., Hatthakit, U., Thiangchanya, P. Meanings and Expressions of Caring among Nurses in Clinical Workplace: A Literature Review. *Nurse Media Journal of Nursing*. 2013;3(1):527-539. doi: 10.14710/nmjn.v3i1.4467

41. Arakelian E, Rudolfsson G, Rask-Andersen A, Runeson-Broberg R, Wålinder R. I stay—swedish specialist nurses in the perioperative context and their reasons to stay at their workplace. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2019 Jun 1;34(3):633-44.

42. Cummings GG, Tate K, Lee S, Wong CA, Paananen T, Micaroni SPM, vd. Leadership styles and outcome patterns for the nursing workforce and work environment: A systematic review. *Int J Nurs Stud [Internet]*. 2018;85(September 2018):19–60. Available from URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020748918301019>

43. Leicester G, *Beyond Survival*. Triarchy Press, Devon, 2009.

<https://www.triarchypress.net/beyondsurvival.html>

44. Wei H, Watson J. Healthcare interprofessional team members’ perspectives on human caring: A directed content analysis study. *Int J Nurs Sci* 2019;6(1):17–23. doi:10.1016/j.ijnss.2018.12.001.

45. Watson J. Unitary caring science [online]. United States of America: University Press of Colorado; [2018]. Available from: URL:

https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=bKdhDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT14&dq=unitary+caring+science+the&ots=xDcmrPIyKM&sig=dnbtkp9-0pfATst60lrhEcIyi8&redir_esc=y#v=onepage&q=unitary+caring+science+the&f=false

46. Bournes DA, Milton CL. Nurses' experiences of feeling respected-not respected. *Nurs Sci Q*. 2009;22(1):47-56. doi:10.1177/0894318408327294
47. Clark M, Raffray M, Hendricks K, Gagnon AJ. Global and public health core competencies for nursing education: A systematic review of essential competencies. *Nurse Educ Today*. 2016;40:173-180. doi:10.1016/j.nedt.2016.02.026
48. Wei H, Corbett RW, Ray J, Wei TL. A culture of caring: the essence of healthcare interprofessional collaboration. *J Interprof Care* 2020;34(3):324–31.
49. Kol E, Boz İ. Yoğun bakım hemşireliğinde bakım davranışları üzerine bir literatür derleme. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 2020;24(1):32-38. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1095390>
50. Finfgeld-Connett D. Meta-synthesis of caring in nursing. *Journal of clinical nursing*.2008;17(2);196-204.
51. Potter PA, Perry AG. *Caring in nursing practice, fundamentals of nursing*. 6th. Edition, America: Mosby Elsevier. 2005.
52. Alshehry AS, Alquwez N, Almazan J, Namis IM, Moreno-Lacalle RC, Cruz JP. Workplace incivility and its influence on professional quality of life among nurses from multicultural background: A cross-sectional study. *J Clin Nurs*. 2019;28(13-14):2553-2564. doi:10.1111/jocn.14840
53. Ricciotti, NA. Emotional intelligence and instigation of workplace incivility in a business organization, Walden dissertations and doctoral studie. [Doctoral thesis, Walden University]. Scholar Works Walden University. 2016
54. Enns C, Gregory D. Lamentation and loss: expressions of caring by contemporary surgical nurses. *J Adv Nurs* 2007; 58(4): 339-347.
55. Kulakaç, Ö. İnsan Bakım Kuramı ve Çoklu Bilme Yolları. Okumuş H, Boz İ, Editörler. *Postmodern Hemşirelik İnsan Bakım Kuramı*. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2020. 45-71.
56. Boz, İ. İyileştirici Süreçler, Hemşirenin Düşünce Biçimi ve İyileştirme Bilincine Göre Hemşirelik Uygulamaları. Okumuş H, Boz İ, Editörler. *Postmodern Hemşirelik İnsan Bakım Kuramı*. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2020a:45-71.
57. Watson J. *Jean Watson's Theory of Human Caring in Nursing Theories and Nursing Practice*, Edited by Marlyn Parker Davis Company. 2005:29-302.
58. Kostich K, Lasiter S, Duffy JR, George V. The relationship between staff nurses' perceptions of nurse manager caring behaviors and patient experience: A correlational study. *J Nurs Adm*. 2021;51(9):468–73. Available from URL:

https://journals.lww.com/jonajournal/Fulltext/2021/09000/The_Relationship_Between_Staff_Nurses__Perceptions.10.aspx

59. Watson J. Assessing and measuring caring in nursing and health sciences. New York: Springer. 2009.

60. Fawcett J, Desanto-Madeya S. Contemporary nursing knowledge: Analysis and evaluation of nursing models and theories. FA Davis. 2012.

61. Watson J. Human Caring Science. A Theory of Nursing. MA Jones and Barlett. 2012.

62. Lukose A. Developing a practice model for Watson's Theory of Caring. Nursing Science Quarterly. 2011;24(1):27-30.

63. Durgun-Ozan Y. İnsan Bakım Kuramının Temel Kavramları. Okumuş H, Boz İ, Editörler. Postmodern Hemşirelik İnsan Bakım Kuramı. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2020. 75-82

64. Arslan-Özkan İ, Okumuş H. Bakım Ve İyileşmenin Kesiştiği Bir Model: Watson'ın İnsan Bakım Modeli, Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi. 2012;14(2):61-72

65. Watson J, Woodward TK. Jean Watson's theory of human caring. Parker ME, Smith MC. Nursing theories and nursing practice. Philadelphia F. A. Davis Company. 2010:351-369.

66. Jesse E, Allgood M. Jean Watson: Watson's Philosophy and Theory of Transpersonal Caring. In Nursing Theorists and Their Work, Edited by Martha Allgood, Eighth Edition. Elsevier. 2014:79-98.

67. Cara C. A pragmatic view of Jean Watson's caring theory. International Journal of Human Caring. 2003 Apr 1;7(3):51-62.

68. Watson, J. (1997). The theory of human caring: Retrospective and prospective. *Nursing Science Quarterly*, 10(1), 49-52. doi: 10.1177/089431849701000114

69. Sitzman K, Watson J. caring science, mindful practice: Implementing watson's human caring theory, springer publishing company. 2013. ProQuest. Ebook Central,

<http://ebookcentral.proquest.com/lib/deulibraryebooks/detail.action?docID=1600440>.

70. Gunawan J, Aunguroch Y, Watson J, Marzilli C. Nursing administration: Watson's theory of human caring. Nurs Sci Q. 2022;35(2):235-43. Available from URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/08943184211070582>

71. Nayar V. Employees first, customers second: Turning conventional management upside down. Harvard Business Press; 2010.

72. Watson J. *Nursing Human Science and Human Care*. CT: Appleton-Century-Crofts. Reprinting 2007. NY:NLN.

73. Enright R. *8 keys to forgiveness (8 keys to mental health)*. WW Norton & Company; 2015 Sep 28.

74. Gunawan J, Aunguroch Y, Fisher ML, McDaniel AM, Marzilli C. Managerial competence of first-line nurse managers in public hospitals in Indonesia. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2020;13:1017.

BÖLÜM XI

ÇANAKKALE’NİN SAĞLIK VE SOSYAL GÖSTERGELERİ İLE DEMOGRAFİK DÖNÜŞÜM ANALİZİ: 2010-2020

*Demographic Transition Analysis for Canakkale with
Health and Social Parameters: 2010-2020*

Berna SERT¹ & Sibel OYMAK YALÇIN²

¹ (Arş. Gör. Dr.) Çanakkale Onsekiz Mart Ü. Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı AD., Çanakkale
e-mail: bernasert465@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1432-026X

² (Prof. Dr.) Çanakkale Onsekiz Mart Ü. Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı AD., Çanakkale
e-mail: cevizci.sibel@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7979-8892

1. Giriş

Çanakkale; İstatistikî Bölge Birimleri Sınıflaması’na göre Türkiye’nin Batı Marmara (Düzey 1) - Balıkesir alt bölgesinde (Düzey-2) yer alan bir ildir. İl, Asya ile Avrupa kıtalarını birleştiren bir boğaza ve Ege Denizinde iki adet adaya (Bozcaada ve Gökçeada) sahiptir; bu özellikleri sebebiyle il içi ulaşımında deniz yolu kullanılmakta ve kötü hava şartları ilçelere ulaşım ve hizmet götürülmesini aksatabilmektedir. Karadeniz’e gidecek uluslararası bandıralı gemilerin ülke sularından ilk geçiş noktası olduğu için sınır güvenliği ve bulaşıcı hastalıkların ülkeye giriş noktası olma açısından kritik coğrafi öneme sahiptir. Ülke içi trafikte ise Ortadoğu’dan Avrupa’ya gidecek karayolu lojistik araçları ile tatillerde İstanbul-Ege Rivierası arası yolculuk eden sivil araçlar Çanakkale Boğazındaki feribotlar ile geçiş yapmaktadır.

Sağlık hizmetlerinin planlanması ve sunumunda, hizmetlerin sunulacağı toplumun yapısının ve ihtiyaçlarının belirlenmesi kritik önem taşır. Farklı sosyal, ekonomik, kültürel ve demografik şartlarda yaşayan toplumların ihtiyaç duyduğu sağlık hizmetleri farklı olacaktır. Örneğin gelişmişlik düzeyi düşük ülkelerde en öncelikli halk sağlığı müdahaleleri enfeksiyonların önlenmesi ve anne-çocuk sağlığının iyileştirilmesi iken gelişmiş ülkelerde yaşam kalitesinin artırılması ve dejeneratif hastalıkların önlenmesidir. İhtiyaçlardaki bu farklılık hizmetlerin de farklı niteliklerde ve şekillerde sunulmasını gerektirir.

Demografik dönüşüm kuramı; ülkelerin yüksek doğum ve ölüm hızlarından düşük doğum ve ölüm hızlarına, basamaklarla geçişini açıklayan kuramdır (1). Notestein'in 1950'lerde sistematikleştirdiği bu kuram Avrupa ülkelerinin demografi tarihini inceleyerek, demografik olayların ortak bir yolu izlediği çıkarımını yapar; kurama göre tüm toplumlar kaçınılmaz olarak bu yol üzerinde bulunur ve spesifik dinamikleriyle tanımlanan üç aşamayı deneyimler: Birinci aşama Avrupa'da sanayileşme öncesi dönemi anlatır, hem doğum hızı hem de ölüm hızı yüksektir, nüfus piramidinde geniş tabanlı piramit şekli gözlenir. İkinci aşamada iyileşen yaşam koşullarının etkisiyle ölüm hızı düşüğe geçer, gecikmeli olarak doğum hızları da düşüş eğilimindedir, nüfus artış hızı yüksektir. Üçüncü ve son aşamada ise hem doğum hızı hem ölüm hızı düşüktür, nüfus piramidi fiçı/silindir şeklini almıştır, nüfus yaşlanmaktadır (2).

Kuramın ilk zamanlarında bu demografik geçiş hareketi teknolojik gelişim ve endüstrileşmeye bağlanmıştır ancak zamanla, kadın okuryazarlığı ve toplumda kadının yerinin daha önemli bir faktör olduğu görülmüştür (1). Epidemiyolojik geçiş ise Omman'a göre demografik dönüşümdeki mortalitenin, sınırları iyi belirlenmiş 3 dönemlerden geçmesi sürecidir: Birinci dönem, öldürücü hastalıklar ve kıtlığın hakim olduğu dönemdir. İkinci dönem, pandemilerin azalmaya başladığı dönemdir. Üçüncü dönem ise dejeneratif ve insan yapımı ölümler dönemidir (3,4). Omman, epidemiyolojik dönüşüm için 3 farklı model belirlemiş olup bunlar Klasik (Batı tipi) Epidemiyolojik Geçiş, Hızlandırılmış Epidemiyolojik Geçiş ve Çağdaş (Gecikmiş) Epidemiyolojik Geçiş'tir. Bu modeller, mortalite sebeplerinin demografik ve gelişmişlik düzeylerinin temel göstergesi olduğu varsayımını yapar; geçişin en karakterize özelliği ise en sık mortalite sebebinin salgınlardan dejeneratif hastalıklara geçmesidir. İnsanların mortalite sebepleri, nasıl yaşam koşullarında yaşadıklarına dair önemli bir göstergedir (4).

Demografik dönüşümün önümüze getirdiği yeni dinamiklerden biri de beklenen yaşam süresinin artmasıdır. Türkiye’de beklenen yaşam süresi 1960 yılında 45,37 yıl iken modernleşme süreciyle birlikte 2000’de 70,0 yıl, 2019’da 78,6 yıl olmuştur (5,6). Bu artışta en önemli makro faktörler sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi, gıda ve su güvenliğinin sağlanması, bilimsel gelişmeler ve iş güvenliğine verilen önemin artması olarak sıralanabilir (7). Bireyler de kendi yaşam koşullarını ve davranışlarını geliştirerek yaşam sürelerini uzatabilirler. Yaşam sürelerinin uzaması istenen bir sonuç olmakla birlikte kendi zorluklarını da getirmektedir; nüfusların yaşlanması yaşlı bağımlılık oranlarını artırmakta, yaşlılara özel sosyal hizmet ve sağlık hizmeti ihtiyaçları doğurmaktadır. Demografik dönüşümün aşamalarında ilerlendikçe toplumun ihtiyaçları değişmekte olduğundan, çalışma hayatı ve emeklilik başta olmak üzere pek çok konuda düzenlemelerin değiştirilmesi gereklidir. Ülke çapındaki değişiklikler kadar ülke içinde bölgeler arası farklılıklar da bölgesel sağlık, eğitim, vb hizmet sunumlarının değişen nüfus yapısının ihtiyacına göre sürdürülebilir planlanmasında oldukça önemlidir.

Bu ikincil veri analizlerini içeren çalışmamızın amacı Çanakkale’nin son 10 yılda bazı temel sağlık ve sosyal demografik göstergelerinin nasıl değiştiğini incelemek, bu göstergeler üzerinden Çanakkale’nin demografik dönüşümünü tartışmak ve sonuç olarak bu demografik göstergelerin işaret ettiği muhtemel sağlık, eğitim ve sosyal ihtiyaçlara yönelik stratejiler önermektir.

2. Demografik Göstergelerin Tanımlanması ve Yorumlanması Amacıyla Kullanılan Parametreler

Çalışmada Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (ADNKS) (6) ile Gelir ve Yaşam Koşulları Araştırması (8), Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllıkları 2017-2018 ve 2019 raporları (9-11), Dünya Bankası Çevrimiçi Veritabanı (5), Çanakkale Sağlık İstatistikleri 2012 yayını (12), Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü’nün Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 raporu (13), Türkiye’de Verem Savaşı 2019 Raporu (14) ve Türkiye’nin Demografik Dönüşümü (2) raporundaki veriler kaynak alınmıştır. Bu kaynaklardan elde edilen veriler Microsoft Excel 2019 programında düzenlenip, yorumlanarak grafik ve tablo halinde görselleştirilmiştir. Verilerin işlenmesinde frekans, yüzde gibi tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Yaş grupları beş yaş aralıklı olarak oluşturulmuştur. Doğum, ölüm ve nüfus artışı gibi karşılaştırmalarda epidemiyolojik hız hesaplama formüllerinden yararlanılmıştır

(15). Nüfus verileri ve diğer veri kaynakları incelenirken yararlanılan bazı demografik göstergeler ve tanımlar aşağıda sunulmuştur:

Nüfus piramidi: Belirli bir bölge ve/veya ülkenin nüfusunun, cinsiyet ve beşer yıllık yaş gruplarına göre dağılımını gösteren grafikdir. X ekseninde ilerleyen yaş grupları, y ekseninde yaş gruplarının nüfusa yüzdesel oranı bulunmaktadır. Piramidin sol tarafında mavi renkle gösterilen çubuklar erkek nüfusu, piramidin sağ tarafında kırmızı renkle gösterilen çubuklar kadın nüfusu temsil etmektedir.

Yaşlı: Yaşlı kavramı farklı kaynaklarda farklı tanımlansa da bu çalışmada 65 yaş ve üzerindeki nüfus yaşlı kabul edilmiştir.

Ortanca yaş: Nüfusu oluşturan kişilerin yaşları, küçükten büyüğe doğru sıralandığında ortada kalan kişinin yaşdır.

Kentsel Nüfus: İl veya ilçe merkezi sınırları içinde yaşayan nüfustur.

Kırsal Nüfus: İl ve ilçe merkezleri dışında, köy ve beldelerde yaşayan nüfustur.

Kaba Doğum Hızı: Belli bir yıl içinde her 1000 nüfusa düşen doğum sayısıdır.

Kaba Ölüm Hızı: Belli bir yıl içinde her 1000 nüfusa düşen ölüm sayısıdır.

Toplam Doğurganlık Hızı(Kadın Başına): Bir kadının, 15-49 yaş grubu boyunca yaşayacağı ve yaşa özel doğurganlık hızlarını takip edeceği varsayımı altında, doğurabileceği ortalama canlı doğan çocuk sayısıdır.

Yaşa Özel Doğurganlık Hızı: Belli bir yaş grubunda, bin kadına düşen canlı doğum sayısıdır.

Yıllık nüfus artış hızı: İki sayım tarihi arasında her 1000 nüfus için yıllık artan nüfustur.

Doğal nüfus artış hızı: Göç hareketlerinden bağımsız olarak, bir toplumdaki Kaba Doğum Hızıyla Kaba Ölüm Hızı arasındaki farktan kaynaklanan nüfus artışıdır (15).

Net Göç Hızı: Göç edebilecek her 1000 kişi için net göç sayısıdır.

Net Nüfus Artış Hızı: İki ardışık yıl arasındaki nüfus farkının, önceki yılki nüfusa oranını verir (15).

Genç Bağımlılık Oranı: 15-64 yaş grubundaki her 100 kişi için 0-14 yaş grubundaki kişi sayısıdır.

Yaşlı Bağımlılık Oranı: 15-64 yaş grubundaki her 100 kişi için 65 yaş ve üstündeki kişi sayısıdır.

Toplam Bağımlılık Oranı: 15-64 yaş grubundaki her 100 kişi için 0-14 yaş grubu ile 65 yaş ve üstü kişilerin sayılarının toplamıdır.

Hanehalkı: Akrabalık bağı şartı aranmaksızın, aynı konutta ikamet eden ve temel ihtiyaçlarını ortak karşılayan bir veya daha fazla kişinin oluşturduğu topluluktur.

Eşdeğer hanehalkı kullanılabilir fert geliri: Hane halkının yıllık kullanılabilir gelirinin, hanehalkının eşdeğer büyüklüğüne bölünmesiyle elde edilen değerdir.

P80/P20 oranı: %20'lik fert/hanehalkı gruplarının toplam gelirden aldıkları paylara göre

Görelî yoksulluk: Toplumun genel düzeyine göre belli bir sınırın altında gelir veya harcamaya sahip olan birey veya hanehalkı görelî anlamda yoksul sayılmaktadır. Refah ölçüsü olarak amaca göre harcama veya gelir düzeyi seçilebilir.

Görelî yoksulluk oranı: Bölgelere göre hesaplanmış yoksulluk sınırının altında kalan nüfusun toplam nüfusa yüzdelik oranıdır. Bu çalışma için yoksulluk sınırı, eşdeğer hanehalkı kullanılabilir fert medyan gelirinin %50'si olarak alınmıştır.

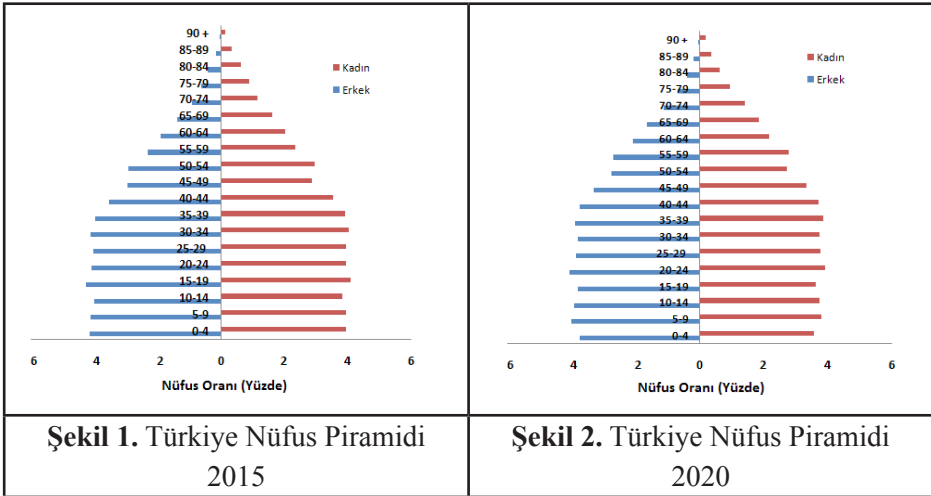
Gini katsayısı: Kişisel gelir dağılımını ölçmek için kullanılan bir dağılım ölçüsüdür. 0 ile 1 arasında değer alır; 0 değeri toplumdaki herkesin eşit gelire sahip olduğunu, 1 değeri ise tüm gelirin bir kişide toplandığı durumu anlatır. 0'dan 1'e ilerledikçe gelir eşitsizliğinin arttığı ifade edilir.

Not:2012 yılında çıkan 6360 sayılı Büyükşehir Yasası ile birçok idari bölge tanımı değişmiş olup, büyükşehir olarak tanımlanan illerdeki tüm köyler mahalle statüsüne geçmiştir. Bu geçiş, yasadan önce 2012 yılında %23 olan köylerde yaşayan nüfus oranının 2013 yılında %9 olarak değişmesine sebep olmuştur. Verilerin toplanış şekli itibariyle, büyükşehirlerdeki mahallelerin hangilerinin Büyükşehir Yasasından önce köy statüsünde olduğuna erişilememektedir. Bu yüzden, günümüzde kırsal özellik taşıyan yerleşim yerleri ile resmi olarak köy statüsünde bulunan yerleşim yerlerinin sayıları örtüşmemektedir (TNSA, 2018). Çanakkale ili büyükşehire dönüştürülmediği için köylerde yaşayan nüfus oranı doğru şekilde elde edilebilmektedir ancak Türkiye'de her bölge için aynı durum söz konusu değildir. Kırsal nüfus oranı karşılaştırmasında bu noktaya dikkat edilmelidir.

3. Genel Demografik Ölçütlerle Çanakkale'nin On Yıllık Dönüşümü

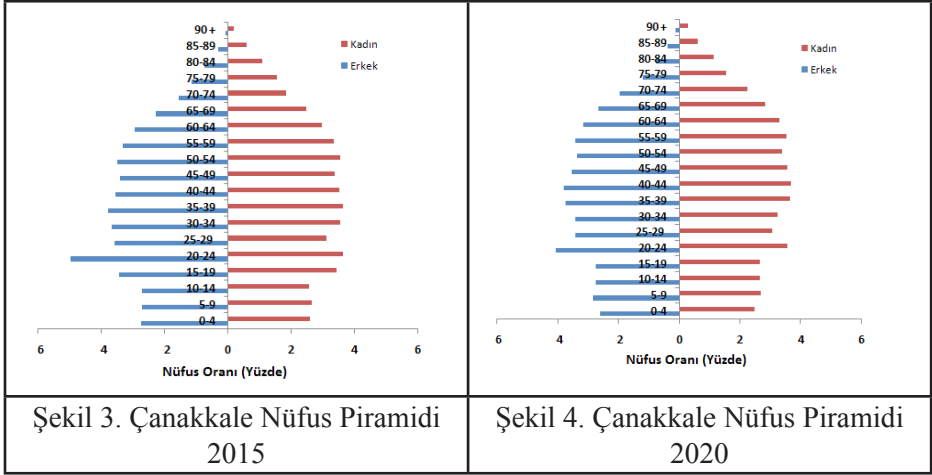
Çanakkale il nüfusu 2020 itibariyle 541548 kişi olup %49,9'u kadın %50,1'i erkektir. İlde 0-14 yaş nüfusun toplam nüfusa oranı %16,01'dir, bu oran Türkiye geneli için olan %22,8'den oldukça düşüktür (6). 65 yaş üstü nüfusun toplam nüfusa oranı %15,72'dir ve Türkiye genelinin %9,51'lik oranından oldukça yüksektir. Çanakkale'nin nüfus artış hızı yıllar içinde dalgalı bir seyire sahip olup 2020 itibariyle (-1,1)'dir, bu değer Türkiye geneli için 5,5'tir (6). Bu üstünkörü karşılaştırmayla bile Çanakkale'deki demografik yapının Türkiye geneline göre varyasyon gösterdiği sonucu çıkarılabilir.

Türkiye nüfusunun yaş gruplarına göre dağılımını gösteren nüfus piramitleri Şekil 1 ve 2'de verilmiştir.



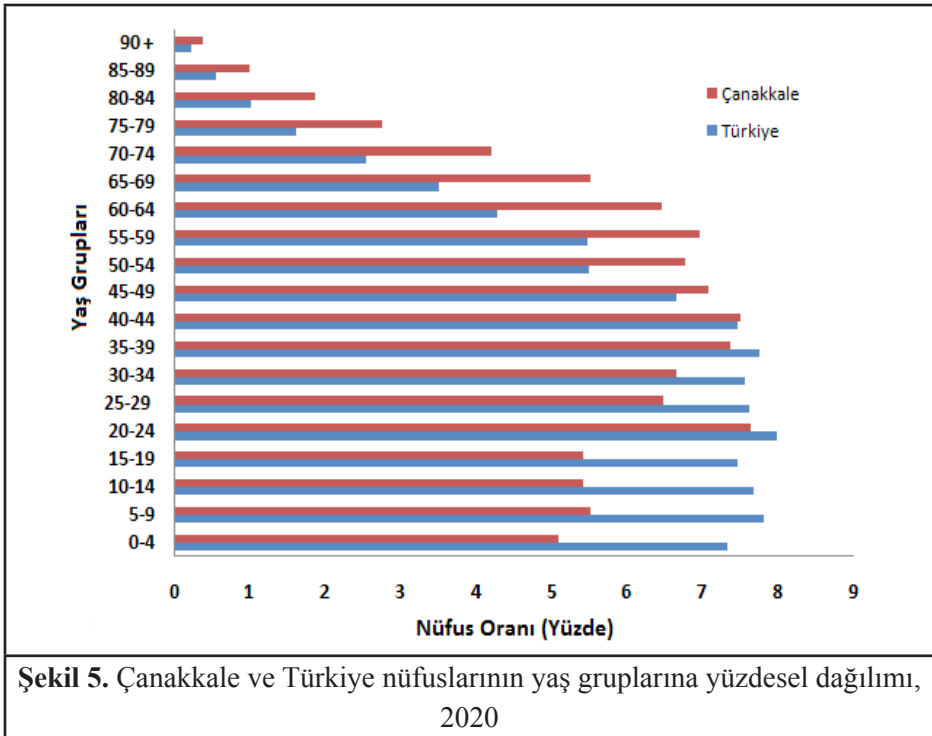
Kaynak: TÜİK ADNKS, 2015-2020

Çanakkale ili için 2015 ve 2020 yılına ait nüfus piramitleri Şekil 3 ve 4'te sunulmuştur. Çanakkale'de yerleşik bulunan askeri kurumlar ve 2020 yılında 48.749 öğrenciye ev sahipliği yapan Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, şehrin 20-24 yaş grubunda kurumsal nüfus artışı sağlayan kurumlardandır ve nüfus piramidinde doğal akışa uymayan bir yükselişe sebep olmaktadır (16). Yükselişin 2015'te 2020'ye göre daha dramatik farklılık yaratması, 2020 yılına özel bir etki olarak, pandemi sebebiyle üniversitenin uzaktan eğitim modeline geçmesi ve üniversite öğrencilerinin büyük kısmının ailelerinin yanında ikamet etmeye başlamasıyla ilişkili olabilir.



Kaynak: TÜİK ADNKS, 2015-2020

Şekil 5’te Türkiye ve Çanakkale için 2020 yılına ait nüfusun yaş gruplarına göre dağılımı karşılaştırmalı olarak verildi. Çanakkale’nin Türkiye’ye göre; genç yaş gruplarında daha düşük, ileri yaş gruplarında daha yüksek yüzdelere sahip olduğu gözlemlendi.



Kaynak: TÜİK ADNKS, 2020

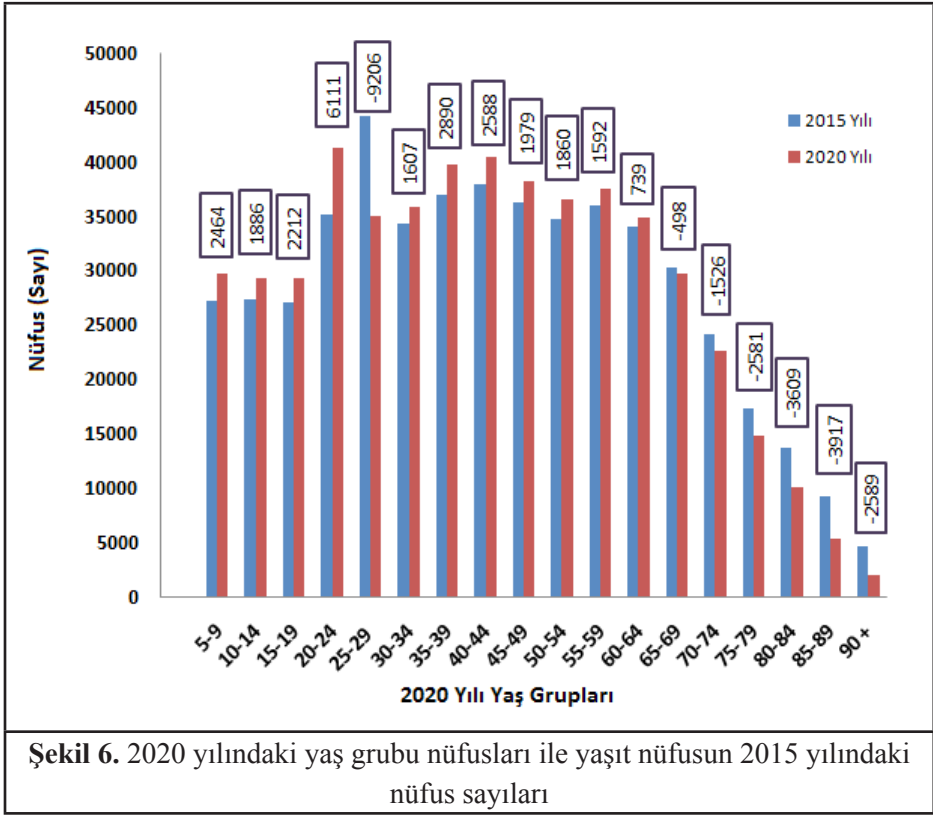
Genel demografik ölçütler tablosundan anlaşılacağı üzere Çanakkale, kırsal nüfus oranı Türkiye ortalamasının üzerinde olan bir ildir; nüfusun %39,3'ü köy ve beldelede yaşamaktadır, Türkiye geneli içinse bu oran %7,03'tür. Nüfus artış hızı, doğal nüfus artış hızından ziyade göç hızının değişkenliğinden etkilenmektedir. Tablo 1'de Çanakkale'nin genel demografik ölçütlerinin 2010, 2015 ve 2020 yıllarındaki durumu gösterilmiştir.

Tablo 1. Genel Demografik Ölçütler, Çanakkale, 2010-2015-2020

	2010	2015	2020
Nüfus	490397	513341	541548
Kentsel Nüfus (%)	54,9	58,9	60,8
Kırsal Nüfus (%)	45,1	41,1	39,2
0-14 Yaş Nüfus (%)	16,66	15,96	16,01
65 Yaş ve Üzeri Nüfus(%)	12,19	13,8	15,72
Toplam Doğurganlık Hızı(Kadın Başına)	1,44	1,55	1,39
Kaba Doğum Hızı (‰)	10,3	10,5	9,1
Kaba Ölüm Hızı (‰)	8,1	8,4	8,4*
Doğal Nüfus Artış Hızı(‰)	2,2	2,1	1,2*
Nüfus Artış Hızı(‰)	26,16	3,0	-1,1
Göç Hızı(‰)	2,4	4,1	3,8

Kaynak: TÜİK; Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi; *: 2019 verisi

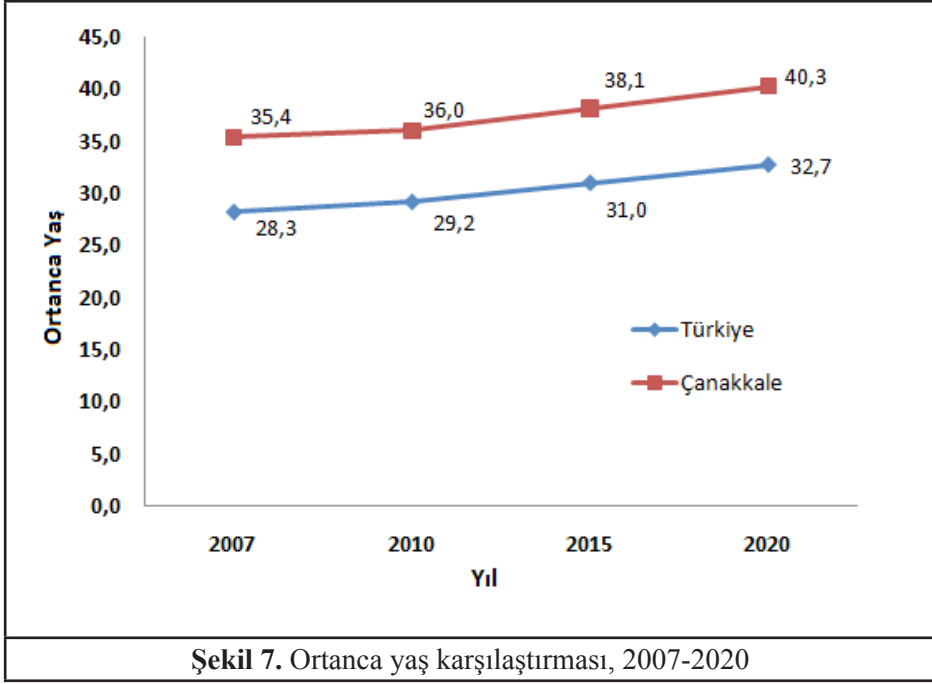
Şekil 6'da 2020 yılındaki yaş gruplarının sayıları, 2015'te Çanakkale'de yaşayan yaşlılarının sayılarıyla karşılaştırılmıştır. Bu hesaplama göre 2015 yılında Çanakkale'de yaşayan 3 yaşındaki bir çocuk ilk mavi sütunda yer alacak; 2020 yılında halen Çanakkale'de yaşıyorsa 8 yaşında olacak ve ilk kırmızı sütunda bulunacaktır.



Kaynak: TÜİK, ADNKS 2015-2020

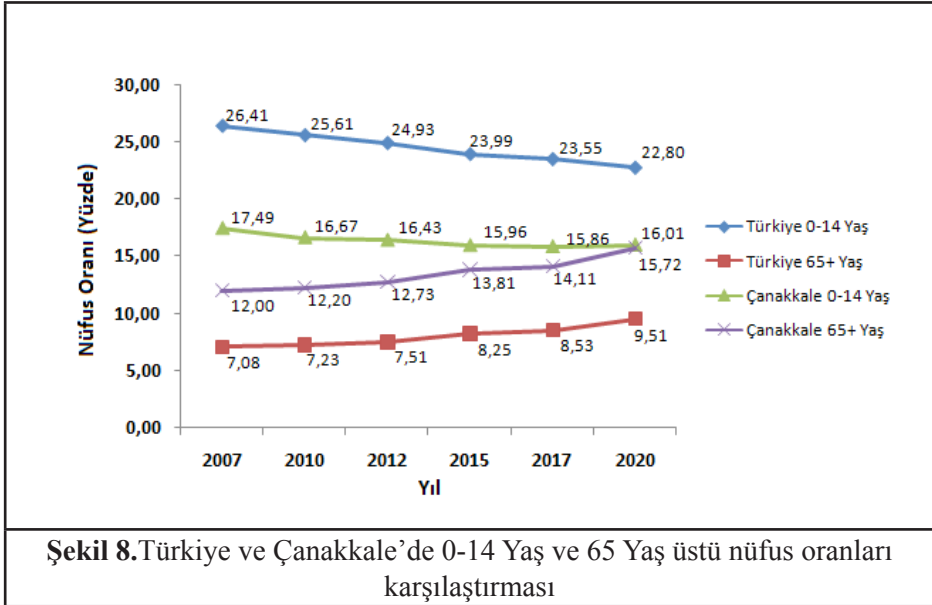
Ortanca yaş, Türkiye’de modernleşme süreciyle paralel olarak artmaktadır. Çanakkale’de ise ortanca yaş daima Türkiye’nin geneline göre daha yüksektir ve 2020’de 40,3 yıl olmuştur (Şekil 7).

Türkiye’de 2010 yılında %25,61 olan 0-14 yaş nüfus oranı yıllar içinde azalarak 2020 yılında %22,80 olmuştur. Bu seyrin aksine 65 yaş üstü nüfus oranı ise yıllar içinde artarak %9,51’e ulaşmıştır. Çanakkale’de ise artan 65 yaş üstü nüfus oranı ile azalan 0-14 yaş nüfus oranı arasındaki fark giderek azalmış, 2020 yılında %16,01’lik çocuk oranı ile %15,72’lik yaşlı oranına ulaşmıştır (Şekil 8).



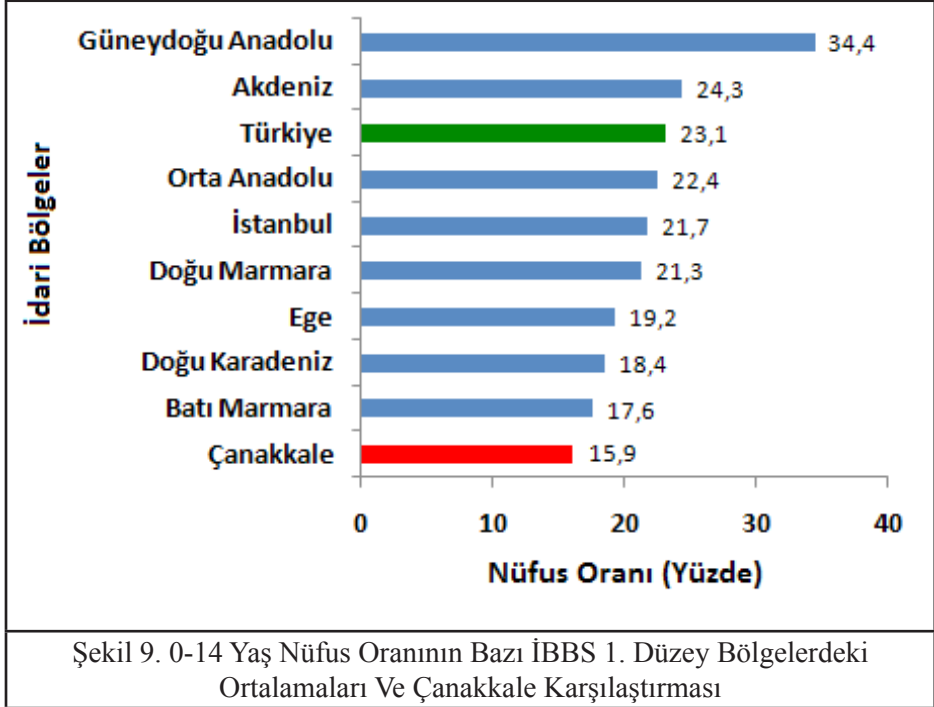
Şekil 7. Ortanca yaş karşılaştırması, 2007-2020

Kaynak: TÜİK ADNKS,2007-2020



Şekil 8. Türkiye ve Çanakkale'de 0-14 Yaş ve 65 Yaş üstü nüfus oranları karşılaştırması

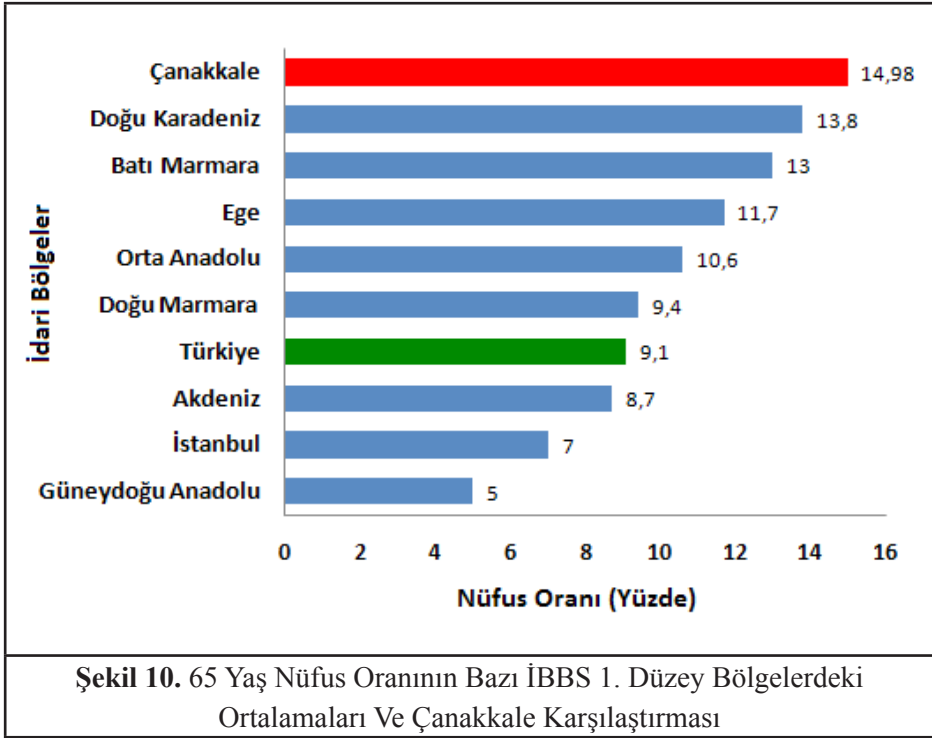
Şekil 9’da 0-14yaş grubunun toplam nüfusa oranı Türkiye’nin bazı İBBS 1. Düzey Bölgeleri, Türkiye ortalaması ve Çanakkale arasında karşılaştırılmıştır. Güneydoğu Anadolu’da %34,4’e varan oran Türkiye’de %23,1, Çanakkale’de %15,92 olmuştur.



Kaynak: TÜİK ADNKS, 2019

0-14 yaş nüfus oranının Dünya, Türkiye ve diğer OECD ülke gruplarıyla karşılaştırılmasında Çanakkale’nin çocuk nüfus oranı Dünya, Türkiye ve OECD Üst Gelir Grubu ülkeleri ortalamalarının altında kalmaktadır.

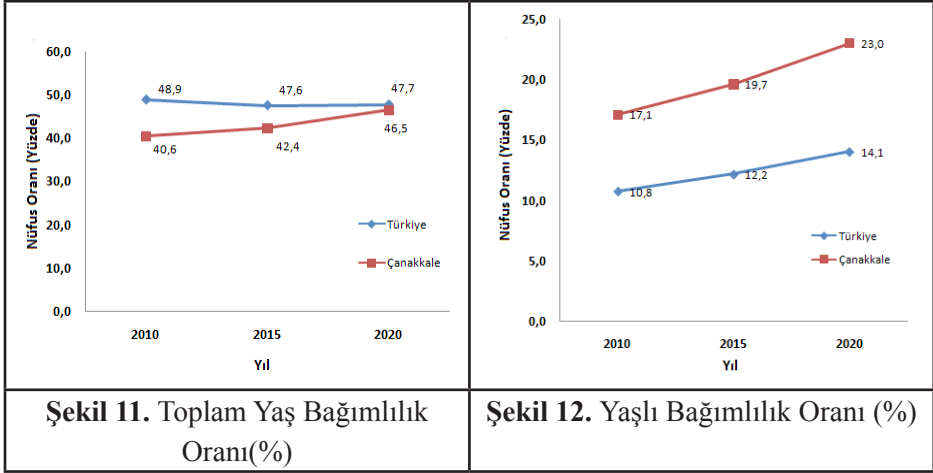
65 Yaş nüfus oranının ülke içi karşılaştırmasında ise Çanakkale, ait olduğu İBBS 1. Düzey Bölgesi olan Batı Marmara bölge ortalamasından da yüksek bir orana sahip olduğu görülmüştür (Şekil 10).



Kaynak: TÜİK ADNKS, 2019

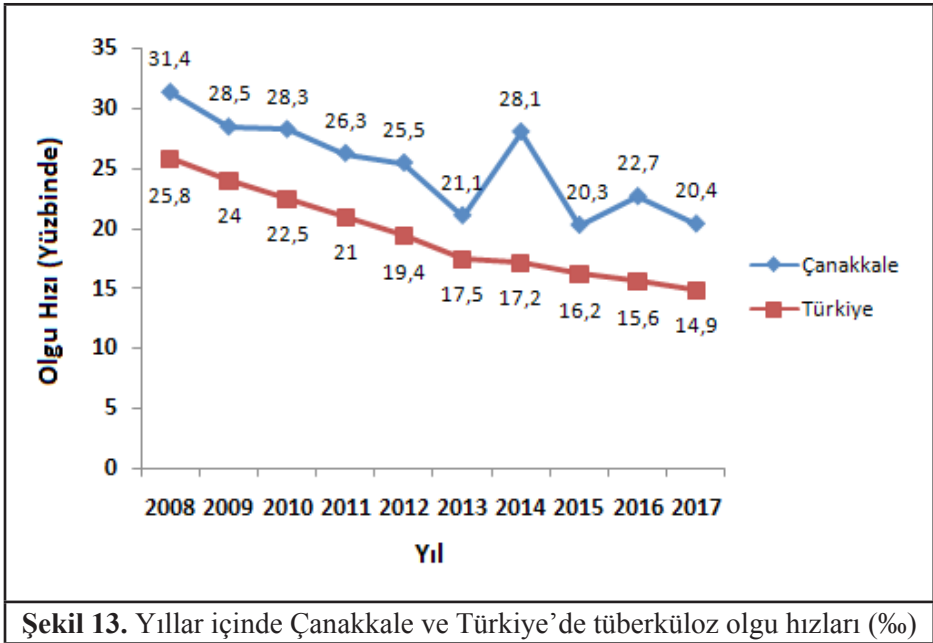
65 yaş üstü nüfus oranının karşılaştırmasında ise Çanakkale'nin oranı OECD Orta Üst Gelir Grubu ortalamasından yüksek, DSÖ Avrupa ortalamasından düşüktür.

Toplam yaş bağımlılık oranı, 15-65 yaş arasında olup aktif olarak çalışan her 100 kişiye düşen 0-15 yaş çocuk ve 65 yaş üstü yaşlı sayılarının toplamıdır. Türkiye'de toplam yaş bağımlılık oranının yüksek olmasının sebebi çocuk bağımlılık oranının fazla olması iken Çanakkale'deki en önemli sebep yaşlı bağımlılık oranının fazla olmasıdır. 2020 yılındaki yaşlı bağımlılık oranı Çanakkale için 23'tür ve toplam yaş bağımlılık oranının doğrudan yarısını oluşturmaktadır (Şekil 11, 12).

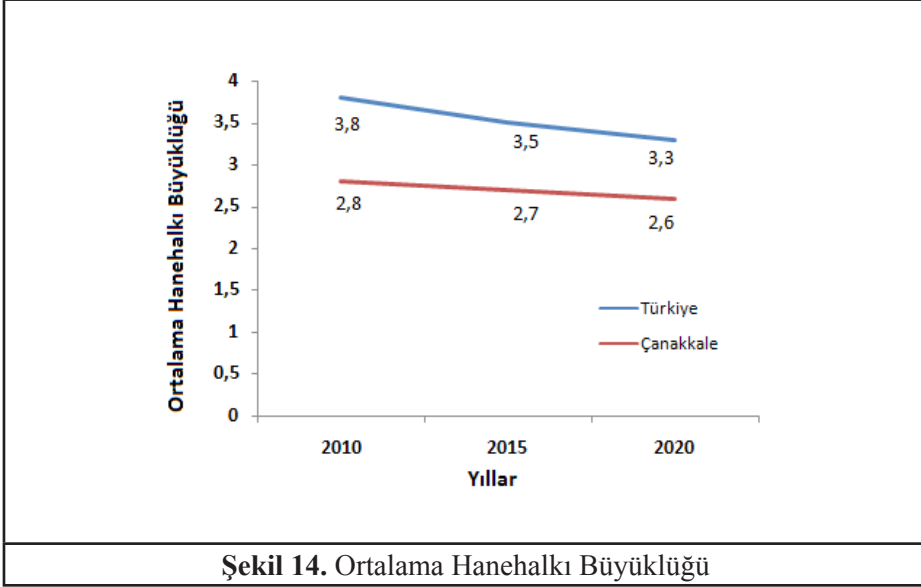


Kaynak: TÜİK, ADNKS 2020

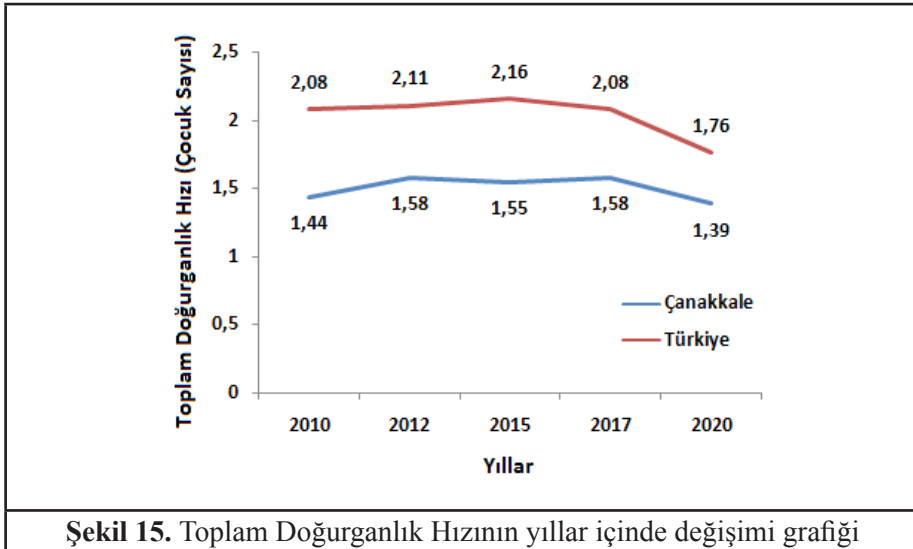
Morbidite göstergelerinden olan tüberküloz olgu hızı, bir bölgedeki yüz bin nüfusa düşen yeni olgu sayısını göstermektedir. Türkiye'nin ve Çanakkale'nin tüberküloz olgu hızı yıllar içinde giderek azalmıştır (Şekil 13).



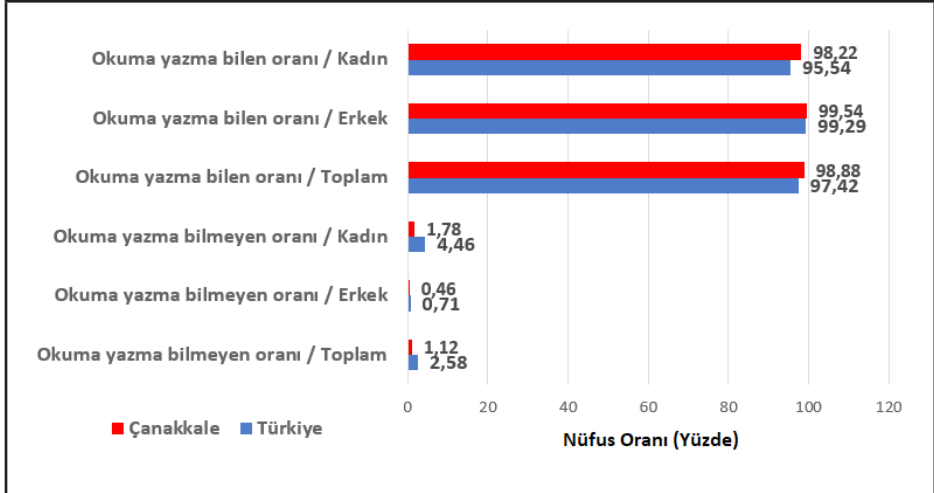
Ortalama hanehalkı büyüklüğü Çanakkale’de her zaman Türkiye ortalamasının altında seyretmektedir ve iki ortalama da ilerleyen seneler içerisinde düşüş eğilimindedir (Şekil 14).



Toplam doğurganlık hızı Çanakkale için son 10 yılda en yüksek 1,58 olmuş ve 2017’den sonra Türkiye’yle paralel olarak düşüş eğilimine girmiştir (Şekil 15)



Çanakkale, özellikle kadın okuma yazma bilme oranı ile Türkiye’nin ilerisinde bir noktadadır. Okuma yazma bilmeyen kadın oranı sadece %1,78’dir, Türkiye için bu değer %4,46’dır (Şekil 16).



Şekil 16. Türkiye ve Çanakkale’de okuma-yazma bilen ve bilmeyen nüfus oranlarının cinsiyetlere göre karşılaştırılması, 2020

P80/P20 oranı; en yüksek gelire sahip %20’lik grubun gelirinin, en düşük gelire sahip %20’lik grubun gelirine oranıdır ve bir gelir eşitsizliği göstergesidir, sayısal değeri arttıkça gelir eşitsizliği artar. P80/P20 oranı Türkiye’de 8,0; İBBS 2. Düzey bölgeleri arasında en düşük 4,2 ile TR81 (Zonguldak, Karabük, Bartın) bölgesinde, en yüksek 8,6 ile TR10 (İstanbul) bölgesindedir. İstanbul’u 7,9 ile TR22 (Balıkesir, Çanakkale) bölgesi takip etmektedir.

Görelî Yoksulluk Oranı, her bölge için eşdeğer hane halkı kullanılabilir fert medyan gelirinin %50’si temelinde hesaplanan yoksulluk sınırına göre yoksulluk sınırının altında kalan nüfus oranıdır. Türkiye geneli için bu değer %15,0 iken TR22 (Balıkesir, Çanakkale) bölgesi %16,1 ile İBBS Düzey 2 bölgeleri arasında görelî yoksulluğun en yüksek olduğu bölgedir.

4. Tartışma

Demografi, sağlık hizmetlerinin öncelenmesi ve planlanmasında, hizmet verilecek toplumun ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde sağlanması açısından önemlidir.

Bu çalışmada, demografik dönüşüm bakış açısıyla Çanakkale'nin mevcut demografik durumu incelenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, Türkiye İstatistik Kurumu, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, Çanakkale Sağlık İstatistikleri Yıllığı kaynaklarından Dünya, Avrupa, Türkiye geneli ve Çanakkale özelindeki veriler karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Türkiye'nin nüfus piramitlerine 2015 ve 2020 genelinde bakıldığında, 2015'teki piramit arı kovanı şeklindeki 2020'ye gelindiğinde bu şeklin ilerleyen yaş gruplarına doğru dolgunlaştığını görmekteyiz. Çanakkale'de ise daha 2015'te asimetric piramit yapısını gözlemlemekteyiz. Demografik dönüşümün dördüncü basamağında sanitasyon ve koruyucu sağlık hizmetlerinin düzenli uygulanmasının sonucu olarak prematür ölümlerin azalması ile nüfus piramidinde tabandaki çocuk nüfusun kayba uğramadan sonraki yaşlara ilerlemesiyle bu şekil ortaya çıkmaktadır (17).

Çanakkale; kırsal nüfusun ülkenin geneline göre yüksek olduğu ancak kaba doğum hızının düşük olduğu, yaşlı nüfus oranında artış görülen bir ildir. Net nüfus artış hızının doğal nüfus artış hızından farklılığı incelendiğinde yoğun bir göç hareketliliğine sahip olduğu görülmektedir. Bu göç hareketliliği, sanayileşmenin çok yoğun olmadığı bu şehirde, özellikle 20-24 yaş grubu için, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesinde eğitim görmek için veya askeri görevlerini yerine getirmek için şehre gelen kurumsal nüfustan kaynaklanıyor olabilir. Genç nüfus oranlarının yaşlı nüfus oranlarından daha az seyrettiği bu piramidin 2015'ten 2020'ye dek çok az değişiklik göstermesi dikkat çekicidir. Genç nüfus oranları düşük seyrettiği halde 20-24 yaş grubu sonrasında ilerleyen yaş gruplarına doğru görülen dolgunluk, Çanakkale'nin içe göçünün yetişkin gruptan olduğunu düşündürmektedir.

Türkiye ve Çanakkale nüfus piramitleri incelendiğinde Çanakkale'nin piramidinin tabanının Türkiye'nin piramidinin tabanına göre çok daha dar olduğu görülmektedir. Buna karşılık, ileri yaş gruplarında Çanakkale'deki oranlar Türkiye'deki oranlardan daha yüksektir.

Çanakkale'nin genel demografik ölçütlerinin 2010, 2015 ve 2020 yılları arasındaki değişimi incelendiğinde 10 yıl boyunca nüfusun devamlı artış eğiliminde ve kırsal nüfus oranının ise azalmakta olduğu gözlenmiştir. 0-14 yaş nüfus oranı dalgalanma göstermiş ancak yaşlı nüfus oranı giderek artmıştır. Kadın başına toplam doğurganlık hızı 1,55-1,39 arası dalgalanma göstermiştir ancak değerler Türkiye genelinin çok altındadır. Toplam doğurganlık hızının, sabit nüfusu sağlayan 2,1 değerinin altına inmesi, demografik dönüşümde dördüncü aşamanın karakteristik özelliğidir (2-4). Kaba doğum hızı 2020'de

azalmıştır. 2020 yılının ölüm istatistikleri TÜİK tarafından Aralık 2021 itibariyle yayınlanmamış olduğundan, kaba ölüm hızı 2019’un değeri olarak verilmiştir ancak COVID-19 salgını sebebiyle ölüm hızının artmış olacağı tahmin edilebilir. Kırsal nüfus oranının değişimi beklenenden azdır.

Doğal nüfus artış hızı, kaba doğum hızından kaba ölüm hızının çıkarılmasıyla elde edilen, içe-dışa göç hareketlerinden bağımsız nüfus artışını gösteren bir ölçüttür. Azalan kaba doğum oranları sebebiyle doğal nüfus artış hızı düşüş eğilimindedir. Nüfus artış hızı, tabloda istikrarlı bir düşüş gösteriyor gibi gözükse de yıllara bakıldığında önemli dalgalanmalar gösterdiği görülebilir. Göç hızının da değişken olması, Çanakkale’nin göç hareketliliği yaşanan bir bölge olduğunu göstermektedir.

Çanakkale’nin göç hareketliliğinin niteliğine işaret edici bulgular incelendiğinde (Şekil 6) 2020 yılında Çanakkale’de ikamet eden kişilerin yaş gruplarını kırmızı sütunlar, 2015 yılında bu kişilerin 5 yıl genç hallerinin nüfusunu mavi sütunlar göstermektedir. Yaş grubundaki aynı bireylerin 2015 ve 2020 yıllarındaki sayılarını karşılaştırabilmek için 0-4 yaş grubu ile 90+ yaş grupları analize alınmamıştır. Şekilde, 30-34 yaş grubundan 60-64 yaş grubunun sonuna kadarki kesimde 2015 yılından 2020 yılına kadar artış görülmüştür. Yine 5 yaştan 19 yaşa kadarki grupta benzer bir artış vardır. Doğal piramit akışının üstündeki bu artış ancak içe göç ile açıklanabilir. 20-29 yaş arası hareketlilik, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesine öğrenci olarak gelen ve eğitimi bittiğinde Çanakkale’den başka şehre göç eden veya askerlik görevi için gelip görevi sonlandığında kendi ikamet şehrine dönen nüfusun hareketliliğinden kaynaklanıyor olabilir. Grafikte 65 yaş ve üzeri nüfusta artış gözlemlenmemekle birlikte, yaş grubuna özel ölüm hızı da bilinmediğinden değişimlerin ne kadarının göç kaynaklı ne kadarının ölüm hızı kaynaklı olduğu anlaşılamamaktadır.

Ortanca yaş karşılaştırılmasında (Şekil 7) Çanakkale’nin ortanca yaşının 2007’den bu yana hep Türkiye’nin ortanca yaş değerinden yaklaşık 7 yıl kadar fazla olduğu görülmüştür. Ortanca yaş, ortalama yaştan farklı olarak çok küçük veya çok ileri yaştaki kişilerde etkilenmez, toplumun yaş yapısının yığılımını anlatır. Ortanca yaşın artması, toplam doğurganlık hızının düşüşüne ve bu yüzden nüfus artış hızında da düşüşe sebep olmaktadır (18). 2020 yılında Çanakkale’de 65 yaş üstü yetişkin sayısının 14 yaş altı çocuk sayısına yettiği görülmektedir. Bu duruma paralel olabilecek şekilde, daha öncesinde 2018 yılında dünyada ilk defa 64 yaş üstü olan bireylerin sayısı, 0-4 yaş arası çocukların sayısını yakalamıştı (18). Çanakkale ve Türkiye için 0-14 yaş nüfus oranının yurtiçi ve

uluslararası bölgelerle karşılaştırmasında görüldüğü üzere Çanakkale'nin 0-14 yaş nüfus oranı, Türkiye'den ziyade Avrupa Birliği seviyelerine yaklaşmıştır.

Çanakkale 65 yaş ve üstü nüfus ortalaması Türkiye'den ziyade OECD sınırlarına yakın gözlenmiştir. Türkiye'de genel olarak, demografik dönüşümün etkisiyle, çocuk bağımlılık oranlarının baskın olduğu durumdan yaşlı ağırlık oranının baskın olacağı duruma geçiş gerçekleşmektedir. Çanakkale'de toplam yaş bağımlılık oranının %46,7'ye gelerek Türkiye seviyesini yakaladığını görmekteyiz ancak yaşlı bağımlılık oranlarına baktığımızda yaş bağımlılık oranının Çanakkale'de yaşlı ağırlıklı olduğunu ve Türkiye'den epey farklı bir profil çizdiğini söyleyebiliriz. 2020 yılı itibariyle Türkiye'de yaşlı bağımlılık oranı %14,1, Çanakkale'de %23,0, Dünya Bankası verilerine göre dünyada %14,2'dir. Dünyada Çanakkale'nin değerine en yakın ülkeler Rusya Federasyonu (%23,4) ve Güney Kore (%22,0)'dir. Avrupa Birliği ortalaması %32,3'tür (5). Bu değerler, yaşlı bağımlılığı konusunda benzer durumdaki diğer toplumları bulma ve sorunlara getirdikleri çözümleri inceleme açısından yol gösterici olacaktır.

Tüberküloz, sıtma, AIDS gibi hastalıkların boyutları ve kontrolü, bir toplumdaki sağlık hizmetlerinin kalitesine yönelik iyi bir göstergedir. Ancak, bu göstergelerin verilerinin yerel ölçekte paylaşımı oldukça kısıtlıdır. Türkiye'de Verem Savaşı 2019 Raporu ve Çanakkale Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012 Raporu'ndan alınan verilerle Türkiye ve Çanakkale'de tüberküloz olgu hızları incelenmiştir (12, 14). Bu verilere göre yıllar içerisinde tüberküloz olgu hızları ülke genelinde de il genelinde de azalmaktadır ancak Çanakkale ilindeki olgu hızlarının Türkiye geneline göre yüksek seyretmektedir. Türkiye'de Verem Savaşı 2019 Raporu'nda belirtildiği üzere özellikle yetişkinlikten itibaren, ilerleyen yaşla birlikte tüberküloz olgu hızları da artmaktadır. Çanakkale'de olgu hızlarının ülke ortalamasına göre daha yüksek seyretmesindeki faktörlerden birisi daha yaşlı bir nüfusa sahip olması olabilir.

Ortalama hane halkı büyüklüğü, bir bölgedeki aile yapısının geniş aile, çekirdek aile veya tek başına yaşama arasındaki dağılımını gösterebilir. Tek başına yaşama oranı son yıllarda pek çok ülkede artmaktadır ve bu oranın artışıyla ilişkili olan bazı faktörler şunlardır: artan gayrisafi yurtiçi hasıla, farklı kültürlerdeki sosyal bağ yapıları, yeni evlere hizmet sağlayabilecek altyapı imkanları ve tek başına yaşamak isteyenlerin tek başına yaşama maliyetini karşılayabilecek ekonomik imkanlara ulaşabiliyor olması (19). Ayrıca ileri yaşlardaki çiftlerde çocukların kendi çekirdek ailelerini kurmalarının ardından eşlerden birinin vefat etmesi de tek başına yaşama durumunu ortaya

çıkarabilmektedir. Yaşlı bireylerde tek başına yaşama durumu, kırılgnlık açısından önemli bir risk faktörüdür (20).

Toplam doğurganlık hızı, doğurganlık çağındaki bir kadın başına düşen çocuk sayısıdır. Bir nüfusun sayıca aynı kalmasını sağlayacak toplam doğurganlık hızı 2,1 olarak hesaplanmıştır ve bu düzeyin adı “doğurganlık yenilenme düzeyi”dir (21). Doğurganlık yenilenme düzeyinin altında kalan doğurganlık hızları, nüfusun küçüleceği tahminini yaptırır.

Klasik demografik dönüşüm kuralı; toplumların ve devletlerin gelişmişlik düzeylerinin artması sonucu ne gibi yeni problemlerle karşılaşacağı konusunda yol gösterici olabilmekle birlikte göç hareketliliğinin fazla olduğu ve kırsallık oranının hızlı düşmediği Çanakkale’nin dönüşümünü açıklamakta zayıf kalmaktadır. Bu durum, demografik dönüşümün etnosentrik ve “tek yol”cu yaklaşımına getirilen eleştirileri desteklemektedir. Nielsen İngiltere ve İsveç nüfusları üzerinden yaptığı bir incelemede elde edilen mevcut verilerle de klasik demografik dönüşüm kuramının çeliştiğini göstererek, doğum ve ölüm oranlarındaki büyük dalgalanmaların bile insan nüfusunun büyümesi üzerinde hiçbir etkisi olmadığına işaret etmiştir. Bu nedenle, doğum ve ölüm oranlarındaki dalgalanmaların nüfus büyüklüğünde Malthusçu yaklaşımlar üretebileceğini düşünmenin de yanlış olduğunu savunmaktadır. Ayrıca, Nielsen’e göre büyüme oranındaki veya doğal artış oranındaki ılımlı değişimlerin de, en iyi ihtimalle, nüfus artışında yalnızca küçük ve önemsiz değişimler yaratabileceğini savunmaktadır (22). Günümüzde gelişmiş ülkelerde düşük doğurganlık seviyelerinin yarattığı nüfus kaybını tamamlamaya yönelik politikalara odaklanılmaktadır. Bunun en hızlı çözümlerinden biri, ülkenin dışından göç hareketlerini belirli çerçeveler içerisinde kabul etmektir; bu durum “yenileme göçü” olarak adlandırılmakta ve ülkelerin ihtiyaç duydukları işgücünü karşılayabilmektedir. Ancak işgücü olarak alınan bu nüfusun yarattığı sosyal problemlerin yanı sıra bu göçmen nüfusun yaşlanacağı unutulmamalıdır (23).

Demografik dönüşüm teorisinin açıklamakta zayıf kaldığı bir diğer nokta ise, modern çağda değişen sosyal dinamiklerdir (22, 24). Demografik dönüşüm teorisinin gelecek tahmini, son aşamada toplam doğurganlık hızının doğurganlık yenilenme hızı olan 2,1’ye düşmesiyle stabilleşen bir nüfus yapısına yöneliktir. Oysa modern dünyada doğurganlık hızları daha da düşmeye devam etti ve göç hareketleri tüm dünyada hızlandı. İkinci demografik dönüşüm, klasik demografik dönüşüm teorisinin bu yetersizliklerini öne çıkararak ortaya atıldı (24). İkinci demografik dönüşüm ile, dönemin Avrupasında yaygınlaşan bireysellik eğilimine ve getirdiği sosyal dönüşüme dikkat çekildi. Bu sosyal

dönüşümde artık bireyler evlilik yerine birlikte yaşamayı tercih edebiliyor, çocuk sahibi olmayı ise isteğe bağlı alınan bir karar olarak görüyordur (23). Bu yeni yaşam tarzı doğurganlık hızının düşüşüne, zaten yaşlanmakta olan Avrupa toplumlarının genç nüfus oranlarının daha da azalmasına sebep olup politika geliştirecekleri yeni çözümler aramaya yönlendirmiştir.

Politika belirleyicileri bir diğer yandan, yaşlanan nüfusun ihtiyaç duyacağı hizmetleri tanımlamaya ve karşılamaya yönelik çözümler aramaktadır. Japonya 2000 yılında %24,8'i bulan yaşlı bağımlılık oranı ve yaşlanmaya devam eden nüfusunun ihtiyaçlarını karşılamak için yeni bir sosyal sigorta sistemi geliştirmiş, yaşlı bireylerin günlük hayatlarını iyi bir kalitede sürdürebilmeleri için ihtiyaç duydukları sağlık ve sosyal hizmetleri tek çatıda toplamıştır. Bu kapsamda hizmet verilecek bireyler belirlenip sınıflandırılmakta, bireylere kurumsal bakım veya evde bakım hizmetleri verilmekte, verilen hizmetlerin finansmanının kimler tarafından ne oranlarda karşılanacağı belirlenmektedir (25, 26). Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü'nün (OECD) 2005 yılındaki "Yaşlı Bireyler için Uzun Süreli Bakım" raporu, Japonya örneğindeki gibi pek çok farklı ülkenin yaşlı nüfuslarının ihtiyaçlarına yönelik geliştirdiği çözümleri açıklamaktadır (25).

Hem kronik hastalıklardaki hem de çevresel değişimin ortak nedeni modern toplumların karakteristik yaşam tarzlarının sonuçları olsa da, uzunca bir süre ayrı araştırma ve politika alanları oluşturmuşlardır. Bununla birlikte, günümüzde yapılan çalışmalar özellikle Tek Sağlık yaklaşımına göre, çevre ve iklim değişikliğinin artan baskısı altında, halk sağlığı ve küresel sağlık konularında sağlık ve çevre perspektiflerini birlikte değerlendirmeyi öngörmektedir (27-33). Sağlık odaklı bireysel davranış araştırmaları gibi, hanehalkı tüketiminin çevresel analizleri de belirgin sosyal eğilimlere işaret etmektedir. Demografik dönüşümle de kendini gösteren bu yönelimler sonucunda ülkelere toplumlara ve kentsel özelliklere göre değişmekle birlikte çevresel ayak izleri, hanehalkı gelir ve harcamalarına paralel olarak artış gösterir (34-39). Çalışmalar, daha iyi durumda olan evlerde yaşayanların yalnızca sağlığı koruyucu davranışlara sahip olma olasılığının daha yüksek olmadığını, aynı zamanda çevreyi koruyucu olduğu görülen bir dizi tüketim uygulamalarını daha fazla tercih ettiklerini, örneğin geri dönüştürülmüş kağıt ürünleri satın alma, ev çöpünü geri dönüşüm için ayırma ve geri dönüşüm noktalarını kullanmak gibi davranışlarının daha yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir (40).

5. Sonuç ve Öneriler

Çanakkale; düşük doğurganlık oranı, yaşlanan nüfus, yenileme göçü alması gibi yönleriyle gelişmiş ülkelerin yaşamakta olduğu dinamikleri tecrübe etmektedir. Çanakkale’nin demografik özelliklerinin ve dönüşümdeki rolünün incelenmesinin, yakın gelecekte karşılaşılabileceğimiz sorunlar için çözümler geliştirilmesine yol göstereceğini düşünmekteyiz. Özellikle yaşlı nüfusa dair olası sorunların çözümü için diğer ülkelerdeki sistemlerin incelenip, ülkemizin sosyokültürel özelliklerine uygun yeni çözümler geliştirilmesi kritik öneme sahiptir.

Demografik dönüşüm küresel çevre dinamiklerini etkileyerek ekosistemlerde olumsuz değişikliklere yol açmaktadır. Bu küresel sağlığı ve ekosistem sağlığını bozan değişimler yüksek gelirli ülkelerde gelişen ekonomik sistemler, çevresel yapılar ve yaşam tarzları gibi sosyal belirleyiciler tarafından yönlendirilmektedir. Bu nedenle, toplumların ve kentlerin demografik dönüşümlerinin izlenmesi ve analiz edilmesi sadece yaşanılan bölgedeki tek sağlık dinamiklerinin değil aynı zamanda küresel tek sağlığın da korunması ve geliştirilmesi için önemlidir. Özellikle hane halkını bir tüketim birimi olarak ele aldığımızda hem halk sağlığı hem de çevre sağlığı açısından koruyucu bireysel davranışların geliştirilmesi ve artırılması konusunda da demografik dönüşüm verilerinin analizi ve yorumlanması gereklidir. Böylelikle, bütüncül bir tek sağlık yaklaşımı ile değişen yaş yapısı Türkiye’de diğer illere göre daha hızlı olan Çanakkale Modelinde olduğu gibi özellikle ileri yaş nüfusunun sağlığının korunması ve geliştirilmesi için gerekli olan sağlık ve sosyal hizmet sunumlarının hem aktif ve sağlıklı yaş alma hem de yaşlı dostu çevre planlamaları ve politikaları için kentsel demografik dönüşümlerin takip edilmesinin yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Kaynakça

1. Last, JM.A Dictionary of Epidemiology. New York: Oxford University Press. 2001.
2. Koç İ, Eryurt MA, Adalı T, Seçkiner P. Doğurganlık, Aile Planlaması, Anne-Çocuk Sağlığı ve Beş Yaş Altı Ölümdeki Değişimler:1968-2008. Türkiye’nin demografik dönüşümü. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. ISBN 978-975-491-285-2.
3. Omran A R. The epidemiologic transition; a theory of die epidemiology of population change. Milbank, Mem Fund Quart.1971; 49:509-538.

4. Bakar C, Oymak S, Maral I. Turkey's Epidemiological and Demographic Transitions: 1931-2013. *Balkan Med J.* 2017;34(4):323-334.

5. World Bank Data Webpage, 2022, Erişim Adresi: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN> Erişim Tarihi: 26.01.2022

6. Türkiye İstatistik Kurumu Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Veri Tabanı, Erişim Adresi: <https://data.tuik.gov.tr/> Erişim Tarihi: 03.01.2022

7. Alustiza Galarza A, Lines E. Introduction to Demography. In E. Lines (Ed.): *Population Europe Materials for Schools*, Lesson 1. Berlin: Max Planck Society / Population Europe. 2018.

8. TÜİK Gelir ve Yaşam Koşulları Araştırması, 2020. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Gelir-ve-Yasam-Kosullari-Arastirmasi-2020-37404> Erişim tarihi: 25.02.2022.

9. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Ankara, 2018. ISBN:978-975-590-697-3. Yayın No:1106.

10. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Ankara, 2019. Erişim adresi: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/36134,siy2018trpdf.pdf?0> Erişim tarihi: 26.02.2022.

11. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Ankara, 2021. ISBN:978-975-590-792-5. Yayın No:1185.

12. Çanakkale Sağlık İstatistikleri 2012. T.C. Sağlık Bakanlığı Çanakkale Halk Sağlığı Müdürlüğü, Çanakkale, 2013.

13. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2018. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, 2019. T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Turkey.

14. Türkiye'de Verem Savaşı 2019 Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, 2020. ISBN: 978-975-590-763-5. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1168.

15. Tezcan, S. (2020). Sağlık Düzeyini Belirleyen Epidemiyolojik Ölçütler. Ankara: Hipokrat Kitapevi.

16. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Kurumsal Değerlendirme Sistemi Web Sayfası, Erişim adresi: <https://ubys.comu.edu.tr/BIP/BusinessIntelligence/Home/Index> Erişim Tarihi: 26.02.2022

17. Cole J., "The Demographic Transition" Planetary Health: Human Health in an Era of Global Environmental Change, CAB International, Boston USA, 2019

18. Ritchie H, Roser M. Age Structure. 2019. *Published online at OurWorld InData.org*. Erişim adresi: <https://ourworldindata.org/age-structure> Erişim tarihi: 26.02.2022

19. Ortiz-Ospina E. The rise of living alone: how one-person households are becoming increasingly common around the world. 2019. *Published online at OurWorldInData.org*. Erişim adresi: <https://ourworldindata.org/living-alone> [Online Resource] Erişim tarihi: 27.01.2022.

20. Kojima G, Taniguchi Y, Kitamura A, Fujiwara Y. Is living alone a risk factor of frailty? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2020;59:101048. doi: 10.1016/j.arr.2020.101048.

21. TÜİK Doğum İstatistikleri, 2021 Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2020-37229> Erişim tarihi: 27.02.2022

22. Nielsen RW. Demographic Transition Theory Contradicted Repeatedly by Data. 2015. Erişim adresi: <http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1510/1510.00471.pdf> Erişim Tarihi: 26.02.2022.

23. Lesthaeghe R. The second demographic transition: a concise overview of its development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(51):18112-18115.

24. Van de Kaa DJ. Europe’s second demographic transition. *Population bulletin*, 1987; 42(1): 1-59.

25. OECD. Long-term Care for Older People, 2005. The OECD Health Project, OECD Publishing, Paris, Erişim adresi: <https://doi.org/10.1787/9789264015852-en> Erişim tarihi: 26.01.2022

26. Okma K, Gusmano MK. Aging, pensions and long-term care: what, why, who, how? Comment on “Financing long-term care: lessons from Japan.” *Int J Health Policy Manag*. 2020;9(5):218–221.

27. Graham H, White PC. Social determinants and lifestyles: integrating environmental and public health perspectives. *Public Health*. 2016;141:270-278.

28. Watts N, Adger WN, Agnolucci P, et al. Health and climate change: policy responses to protect public health. *Lancet*. 2015;386(10006):1861-1914.

29. McMichael AJ, Haines A. Global climate change: the potential effects on health. *BMJ*. 1997;315(7111):805-809.

30. VanLeeuwen JA, Toews DW, Abernathy T, Smit B. Evolving models of human health toward an ecosystem context. *Ecosyst Health* 1999;5(3):204-219.

31. Reis S, Morris G, Fleming LE, Beck S, Taylor T, White M, Depledge MH, Steinle S, Sabel CE, Cowie H, Hurley F, Dick JM, Smith RI, Austen M. Integrating health and environmental impact analysis. *Public Health*. 2015;129(10):1383-1389.

32. Whitmee S, Haines A, Beyrer C, Boltz F, Capon AG, de Souza Dias BF, Ezech A, Frumkin H, Gong P, Head P, Horton R, Mace GM, Marten R, Myers SS, Nishtar S, Osofsky SA, Pattanayak SK, Pongsiri MJ, Romanelli C, Soucat A, Vega J, Yach D. Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: report of The Rockefeller Foundation-Lancet Commission on planetary health. *Lancet*. 2015;386(10007):1973-2028.

33. Bentley M. An ecological public health approach to understanding the relationships between sustainable urban environments, public health and social equity. *Health Promot Int*. 2014;29(3):528-537.

34. Weber CL, Matthews HS. Quantifying the global and distributional aspects of American household carbon footprint. *Ecological Economics*, 2008;66(2-3): 379-391.

35. Pohlmann J, Ohlendorf N. Equity and emissions. How are household emissions distributed, what are their drivers and what are possible implications for future climate mitigation? Degrowth Conference Leipzig 2014. Erişim adresi: <http://co-munity.net/system/files/3555.pdf> Erişim tarihi: 25.02.2022.

36. Gough I, Abdallah S, Johnson V, Collins JR, Smith C. The distribution of total greenhouse gas emissions by households in the UK, and some implications for social policy. LSE STICERD research paper. 2012. No. CASE152: Centre for analysis of social exclusion. London School of Economics. Erişim adresi: <https://sticerd.lse.ac.uk/dps/case/cp/casepaper152.pdf> Erişim tarihi: 12.01.2022.

37. Peattie K. Green consumption: behavior and norms. *Annu Rev Env Resour*, 2010; 35:195-228.

38. Pye S, Skinner I, Ohlendorf MN, Leipprand A, Lucas K, Salmons R. Addressing the social dimensions of environmental policy. European Commission. 2008. Erişim adresi: <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=1672&langId=en> Erişim tarihi: 15.02.2022.

39. Kennedy EH, Krahn H, Krogman NT. Egregious emitters: disproportionality in household carbon footprints. *Environ Behav*, 2014;46: 535-555.

40. Lynn P, Longhi S. Environmental attitudes and behaviour: who cares about climate change? S.L. McFall, C. Garrington (Eds.), *Understanding society: early findings from the UK's household longitudinal study*. Institute for Social and Economic Research, University of Essex, Colchester, UK 2011; 109-116. ISBN 9781858711584.