

“

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR II

Aralık 2024

EDİTÖRLER

SELEN İLHAN ALP

RAMADAN BİLGİN AKALIN

DEMET TERZİ

”

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Aralık 2024

ISBN • 978-625-5552-42-6

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruvenyayinevi.com

e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR II

ARALIK 2024

EDİTÖRLER

SELEN İLHAN ALP
RAMADAN BİLGİN AKALIN
DEMET TERZİ

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

ÇOCUKLARDA KANSERE GENETİK YATKINLIK

Elif EREN ÇİTAK.....1

BÖLÜM 2

GENETİK DANIŞMANLIK

Elif EREN ÇİTAK.....23

BÖLÜM 3

MİKROBİYAL İMMÜNÖTERAPİ: TEMEL MEKANİZMALAR VE KLİNİK UYGULAMALAR

Ramadan Bilgin AKALIN39

BÖLÜM 4

KORONAVİRÜS ÖNCESİ VE SONRASI DÜNYADA PULMONER REHABİLİTASYON

Hatice Sevil ARSLAN.....57

BÖLÜM 5

KRİTİK DURUMDAKİ PEDIATRİK HASTALARIN GÜVENLİ TRANSFERİ: BAKIM SÜREKLİLİĞİ VE TEMEL İLKELER

Zeynem YILDIRIM BALKAN75

BÖLÜM 6

PARKİNSON HASTALIĞI'NDA BEYİN BEYAZ CEVHER YAPILARININ ETKİLENİMİ

Demet TERZİ.....89

BÖLÜM 7

YAŞLILIK VE KANSER

Filiz DİLEK.....107

Deniz Ezgi BİTEK107

BÖLÜM 8

KRONİK HASTALIKLARDA YAŞAM KALİTESİ

Deniz Ezgi BiTEK123

Filiz DİLEK.....123

BÖLÜM 1

ÇOCUKLARDA KANSERE GENETİK YATKINLIK

Elif EREN ÇİTAK¹

¹ Öğr.Gör.Elif EREN ÇİTAK, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yaşlı Bakım Programı

1. Giriş

Çocukluk çağındaki maligniteler nadiren bilinen çevresel maruziyetlerle ilişkili olup, kalıtsal genetik faktörlerin önemli bir nedensel rol oynadığı giderek daha belirgin hale gelmiştir. Viral enfeksiyonlar, radyasyon, onkolojik veya immünsüpresif tedavinin neden olduğu nadir kanserler dışında, pediatrik malignitelerde hiçbir önemli çevresel nedenin rol oynadığı kanıtlanmamıştır. Son 5 yılda yeni nesil dizilemenin artan kullanımı, yeni çocukluk çağı kanser yatkınlık sendromlarının keşfedilmesine yol açmıştır. Bilinen kanser yatkınlık sendromlarının ve kansere yatkınlık genlerinin sayısı sürekli artmaktadır. Görüntüleme ve laboratuvar teknolojileri gelişmesi ve kansere yatkınlık sendromlarıyla ilişkili tümör çeşitleri ve malignite riskine ilişkin bilgilerin de giderek artmasını sağlamaktadır. Sonuç olarak, sürveyans önlemlerinin bu yeni bulgulara yönelik olarak sürekli olarak düzenlenmesi gerekmektedir. Kansere yatkınlık genlerinde patojenik germline varyantları bulunan bireylere yönelik yönetim önerilerinin, genetik danışmanlık, kanseri önleme, kanser sürveyansı, kanser tedavisi, psikolojik destek ve sosyal-etik konular gibi konuları ele alan uluslararası işbirlikçi çalışmalar yoluyla oluşturulması gerekmektedir (Kratz, Jongmans, Cavé, Wimmer, Behjati ve ark., 2021).

2. Kanser yatkınlık sendromu tanısı

Geleneksel olarak kansere yatkınlık sendromunun tanısı, genetik danışmanlık ve test yapılmasını gerektiren klinik şüpheye dayanır (Kratz ve ark., 2021). Aile öyküsünde, indeks hasta dahil aile bireylerinde 18 yaşından önce ≥ 2 malignite varlığı, mevcut veya 45 yaşından önce kanser öyküsü olan ebeveyn veya kardeş varlığı, aynı ebeveynenden gelen ≥ 2 birinci veya ikinci derece akrabalarda 45 yaşından önce kanser hastası bulunması, kanserli çocuğun anne ve babasının akraba olması klinik şüphe yaratır (Ripperger, Bielack, Borkhardt, Brecht, Burkhardt ve ark., 2017). En az üç kuşağı kapsayan aile öyküsü tanı için çok önemli olabilir; ancak negatif aile öyküsü, resesif kalıtım, yeni varyantlar veya azalmış penetrasyon gibi faktörler nedeniyle tanıyı dışlamaz. Kansere yatkınlık sendromu olan çocuklar, klinik tanıya izin veren spesifik fenotipik özelliklere sahip olabilir (Kratz ve ark., 2021). Bu nokta da çocukta, kanser yatkınlık sendromu ile ilişkili olduğu bilinen kanser türleri ve/veya kanser özelliklerinin mevcudiyeti, ≥ 2 malignitesi (örneğin, ikincil, iki taraflı, çok odaklı, metakron) veya konjenital anomalilere sahip olması, kanser tedavisinin aşırı toksisitesinden muzdarip olması da değerlendirilmesi gereken kriterler arasında yer almaktadır (Ripperger ve ark., 2017).

3. Tipik pediatrik kanserler ve ilişkili kanser yatkınlık sendromları

Akut lenfoblastik lösemi: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), lösemogenezise yol açan kromozomal translokasyonlar ve somatik mutasyonlarla karakterizedir (DeAngelo, Jabbour ve Advani, 2020). Son on yılda, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinin (ALL) genetik ve biyolojik temellerini anlamamızda,

mekanizmaları araştırmak ve yeni tedavileri değerlendirmek için deneysel modellerin ve daha etkili tedavi sınıflandırmasının geliştirilmesinde büyük ilerlemeler olmuştur. Genomik analizler ALL'nin moleküler taksonomisine ilişkin ilerlemeler sağlayarak, daha doğru risk sınıflandırmasını ve bazı durumlarda hedefe yönelik tedaviyi kolaylaştırmak için ALL'nin klinik yönetiminde genom ve transkriptom karakterizasyonunun uygulanmasına olanak sağladı. Mutasyon veya yola yönelik hedefe yönelik tedavi (örneğin, Philadelphia kromozomu pozitif olan hastalarda ALL'yi tedavi etmek için tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılması) şu anda ALL'li çocukların yalnızca azınlığı için mevcut olmasına rağmen, yeni tanımlananların çoğu moleküler değişiklikler, düzensiz hücre yollarını hedef alan yaklaşımların araştırılmasına yol açmıştır. Hücresel veya humoral immünoterapinin etkinliği, kimerik antijen reseptörü T hücreli terapisinin ve bispesifik birleştirici blinatumomab'ın ilerlemiş hastalığın tedavisindeki başarısıyla gösterilmiştir (Inaba ve Mullighan, 2020).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, ALL ile ilişkili en az 13 lokusta kodlamayan varyantlar tanımlamıştır. Her bir varyantla ilişkili göreceli risk tipik olarak düşüktür (1,5 veya 2 kata kadar artış), ancak kümülatif olarak ALL riskinde 10 kata kadar artışa neden olabilirler. Risk varyantları sıklıkla ARID5B, BAK1, CDKN2A/CDKN2B, BMI1-PIP4K2A, CEBPE, ELK3, ERG, GATA3, IGF2BP1, IKZF1, IKZF3, USP7 ve LHPP dahil olmak üzere hematopoietik transkripsiyon faktörü veya tümör baskılayıcı genlerde veya yakınındadır (Papaemmanuil, Hosking, Vijaykrishnan, Price, Olver ve ark., 2009; Treviño, Yang, French, Hunger, Carroll ve ark., 2009; Gocho ve Yang, 2019). Son olarak yapılan germ hattı genomik analizlerinde sporadik hiperdiploid BALL (NBN, ETV6, FLT3, SH2B3 ve CREBBP), Down sendromuyla ilişkili B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) (IKZF1, NBN, RTEL1) ve T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL)'de (Fanconi-BRCA) ek duyarlılık varyantları geliştirdiği bildirilmiştir (Winer, Muskens, Walsh, Vora, Moorman ve ark., 2020).

ALL'nin intrauterin kökeni: Çeşitli araştırmalar, çocukluk çağı lösemi vakalarının bir alt kümesinin doğumdan önce ortaya çıktığını göstermektedir. Kromozomal translokasyonlar, özellikle ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) çok aşamalı bir lösemogenez sürecine destek sağlar ve lösemnin klinik başlangıcından yıllar önce doğumda alınan venöz kanda veya kordon kanında tespit edilebilir. İntrauterin döneme ilişkin kanıtlar arasında ALL için en güçlü olanı, yeniden düzenlenmiş KMT2A ve ETV6-RUNX1'dir (Ma, Dobbins, Sherborne, Chubb, Galbiati ve ark., 2013).

B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL): Farklı gen ekspresyon profilleri ile ilişkili olan ve üç ana başlatıcı (kromozomal anöploidi, onkogenleri serbest bırakan veya kimerik transkripsiyon faktörlerini kodlayan yeniden düzenlemeler ve nokta mutasyonları) genetik değişiklik türü tarafından yönlendirilen, yaşa göre değişken prevalansa sahip 20'den fazla alt tip içeren ALL'nin

en yaygın şeklidir. Her bir alt tip tipik olarak lenfoid gelişimini, hücre döngüsü regülasyonunu, kinaz sinyallemesini ve kromatin regülasyonunu bozan birlikte ortaya çıkan genetik değişikliklere sahiptir ve ilgili genlere bağlı olarak bunların katılım sıklığı alt tipler arasında farklılık gösterir (Roberts ve Mullighan, 2020).

Yüksek hiperdiploidi (>50 kromozom) çocukluk çağı ALL'lerinin %30'unda mevcut olup, Ras yolağındaki mutasyonlar ve CREBBP gibi kromatin değiştiriciler ile ilişkilidir. ALL'li çocukların yaklaşık %1'inde düşük hipodiploidi (31-39 kromozom) mevcuttur. Vakaların yaklaşık yarısında IKZF2'nin silinmesi ve kalıtsal olan evrensel TP53 mutasyonları ile karakterizedir. Pediatrik ALL'nin yaklaşık %2'sinde haploidi (24-30 kromozom) mevcuttur ve Ras mutasyonları (özellikle NF1) ve IKZF3 delesyonları ile ilişkilidir. Hem düşük hipodiploid hem de haploide ile ALL arasında pozitif ilişki bulunmaktadır. Hipodiploidi prevalansı, hipodiploid genomun kopyalandığı ve hiperdiploid modal kromozom sayısına yol açan "maskeli" hipodiploidi olgusu nedeniyle hafife alınabilir (Carroll, Shago, Mikhail, Raimondi, Hirsch ve ark., 2019). Maskeli hipodiploid ALL'yi yüksek hiperdiploid ALL'den ayırmak genetik (germline TP53 değişiklikleri) ve prognostik çıkarımlar açısından önemlidir. Maskelenmiş hipodiploididen, kromozomal kazanç modellerinden (yüksek hiperdiploid ALL'deki trizomilerden ziyade genellikle diploid ve tetrasomik kromozomlardan) şüphelenilebilir ve genellikle her ikisi için de maskelenmemiş zirveleri gösteren DNA indeksinin akış sitometri analizi ve SNP dizileri gibi heterozigotluk kaybını değerlendiren tekniklerle resmi olarak doğrulanabilir. Ek olarak, neredeyse haploid ve yüksek hiperdiploid ALL'nin transkriptomik profilleri ve birlikte ortaya çıkan genetik değişiklikleri (örn. Ras yolağı ve CREBBP değişiklikleri) benzerdir. Kromozom 21'in intrakromazal amplifikasyonuna (iAMP21) bağlı ortaya çıkan ALL, daha büyük çocuklarda en yaygın olanıdır ve kötü prognozla ilişkilidir (Moorman, Robinson, Schwab, Richards, Hancock ve ark., 2013).

Alt tiplerden çocukluk çağında en yaygın olan B-ALL'de translokasyonlarla tipik olarak ilişkili olan ETV6-RUNX1'i kodlayan t(12;21)(p13;q22), Afrika kökenli Amerikalılarda daha yaygın olan varyantlarının TCF3-PBX1'i kodladığı ve daha sık merkezi sinir sistemi metastazları ile ilişkilendirilen t(1;19)(q23;p13), (Crist, Carroll, Shuster, Behm, Whitehead ve ark., 1990) ve BC-R-ABL1'i kodlayan Philadelphia kromozomunun oluşumuyla sonuçlanan t(9;22)(q34;q11.2) translokasyonudur. Bebeklerde ise ALL için en yaygın olan translokasyon KMT2A-AFF1'i kodlayan t(4;11)(q21;q23) olup, prognozu kötüdür (Slayton, Schultz, Kairalla, Devidas, Mi ve ark., 2018). DUX4'ün immüno-globulin ağır zincir lokusuna (IGH) translokasyonu da sitogenetik olarak kriptomiktir ve B-ALL'nin % 5-10'unda bulunur. Translokasyon, C-terminal alanı olmayan DUX4 proteininin aşırı ekspresyonuyla sonuçlanır. Bu kesik protein, ETS ailesi transkripsiyon faktörü ERG'nin (ETS ile ilişkili gen) intragenik bir

bölgesine bağlanarak ERG'nin derin transkripsiyonel deregülasyonuyla sonuçlanır. Bu da genellikle bir C-terminal ERG protein fragmanının ekspresyonuna ve/veya ERG silinmesine neden olur (Zhang, McCastlain, Yoshihara, Xu, Chang ve ark., 2016).

Genomik analizler, özellikle transkriptom dizilimi, kriptik ve/veya çeşitli yeniden düzenlemeler veya dizi mutasyonları nedeniyle sitogenetik analizde belirgin olmayan çok sayıda yeni alt tip tanımlamıştır. ETV6-RUNX1 benzeri ALL, ETV6-RUNX1 ALL'ye benzer bir gen ekspresyon profili ve immüfenotip (CD27⁺, CD44 düşük/negatif) ile karakterize edilir. Bu tür hastalar, ETS ailesi transkripsiyon faktörlerinde (ETV6, ERG, FLI1), IKZF1 veya TCF3'te alternatif gen füzyonları veya kopya sayısı değişiklikleri barındırır. ETV6-RUNX1 – ALL gibi neredeyse yalnızca çocuklarda görülür (pediatrik ALL'nin ~%3'ünü temsil eder) ve nispeten olumlu prognozla ilişkilidir. ZNF384 yeniden düzenlemesi, B-ALL (genellikle anormal miyeloid işaretleyici ekspresyonuyla) veya B/miyeloid karışık fenotipli akut lösemi (MPAL; MPO-pozitif lösemi) olarak ortaya çıkabilen farklı bir akut lösemi grubunu tanımlar. ZNF384 yeniden düzenlemesi, çocukluk çağı B-ALL'nin %6'sında gözlenir (Gu, Churchman, Roberts, Moore, Zhou ve ark., 2019). NUTM1 yeniden düzenlemeleri ise, çeşitli transkripsiyon faktörlerini ve epigenetik düzenleyicileri yönlendirir. Tüm füzyonlarda NUT alanı korunur ve bunun, kromatin asetilasyonunda genel değişikliklere ve histon deasetilaz inhibitörlerine veya bromodomain inhibitörlerine karşı duyarlılığa yol açtığı varsayılır. Gu ve arkadaşlarının (2019) ALL'nin PAX5'e bağlı alt tiplerinde yaptığı çalışmada, NUTM1'in yeniden düzenlemesini vakaların %0,6'sında saptanmıştır.

T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL): Gen ekspresyonu profili, T-ALL'nin >%90'ının, T hücresi reseptör güçlendiricileri, yapısal varyantları veya TAL1, TAL2, TLX1'in güçlendirici mutasyonları ile yeniden düzenlemenin bir sonucu olarak T-ALL transkripsiyon faktörlerinin serbestleştirilmesiyle tanımlanan alt gruplara sınıflandırılmasını (TLX, HOXA, LMO /LMO2, LMO2/LYL1 veya NKX2-1) sağlar (Liu, Easton, Shao, Maciaszek, Wang ve ark., 2017). Liu ve arkadaşları (2017) yaptıkları çalışmada, TAL1'in yukarıdaki küçük ekleme/silme mutasyonları MYB veya TCF1/TCF2 için yeni bir bağlanma motifine ve ardından TAL1 ifadesinde değişikliklere yol açarak T-ALL için risk faktörü oluşturduğu bildirmişlerdir. MO2 dahil T-ALL'deki diğer onkogenler için benzer bir mekanizma tarif edilmiştir. ETV6, RUNX1 ve GATA3 dahil olmak üzere ek transkripsiyon faktörü genleri, silme veya dizi mutasyonu T-ALL ile ilişkilidir ancak alt tipi için tanımlayıcı değildir (Abraham, Hnisz, Weintraub, Kwiatkowski, Li ve ark., 2017). Çoğu T-ALL vakasında T hücresi gelişimi için kritik bir transkripsiyon faktörü olan NOTCH1'in anormal aktivasyonu bulunur. NOTCH1 mutasyonlarının (vakaların >%75'inde) ve/veya negatif regülatör FBXW7'deki inhibitör mutasyonların (vakaların %25'inde) aktive edilmesinin neden olduğu yapısal NOTCH1 aktivitesi kısmen artan MYC eks-

presyonu yoluyla kontrolsüz hücre büyüme destekler. Pediatrik T-ALL'de gözlemlenen diğer temel değişiklik ise, öncelikle CDKN2A/CDKN2B (vakaların %80'inde) ve daha az yaygın olarak CDKN1B, RB1 veya CCND3 olmak üzere tümör baskılayıcı lokusların silinmesidir (Inaba ve Mullighan, 2020).

Özetle, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemide özellikle Down sendromu (çocukluk çağı ALL'sinin %2-3'ü), ROB t(15;21) (q10;q10), ETV6 (çocukluk çağı ALL'sinin ~%1'i), PAX5, RUNX1, IKZF1 varyasyonları, Li-Fraumeni sendromu (düşük hipodiploid ALL'nin %40'ı, ancak ALL hastalarının <%1'i), DNA onarım kusurları ve gelişimsel bozukluklar (örn. Noonan sendromu) kanser yatkınlık risk düzeyinde artışa neden olmaktadır (Ripperger ve ark., 2017). Bu varyasyonlar çocukluk çağı ALL'de kanseri önleme, surveyanı ve tedavisinde yol gösterici olacaktır.

Akut miyeloid lösemi (AML)/Miyelodisplastik sendrom (MDS): Akut miyeloid lösemi (AML), çeşitli mutasyonlar, sitogenetik, antijen ekspresyonu ve morfoloji ile karakterize edilen hematopoietik kök ve progenitor hücrelerin biyolojik olarak heterojen bir neoplazmıdır. Bununla birlikte, bu mutasyona spesifik hedefe yönelik tedavilerden yararlanan AML'li hastalarının büyük bir kısmı (FLT3/IDH1/IDH2 hastalığı olanlar hariç), hastalıklarının moleküler süreçleri bilinmeden altta yatan hastalığı doğrudan hedeflemeyen tedaviyi almaya devam etmektedir (Swaminathan, Bourgeois, Armstrong ve Wang, 2022).

Çoğu durumda çocukluk çağı AML'si sporadik görünmektedir. Ancak çocukluk çağı AML'lerinin yaklaşık %5-10'u Down sendromlu ve somatik olarak edinilmiş GATA1 (hematopoietik transkripsiyon faktörü) mutasyonu olan çocuklarda görülür (Roberts ve Izraeli, 2014). GATA2'nin germ hattı mutasyonları (hematopoietik transkripsiyon faktörü), birincil pediatrik ileri MDS vakalarının %15'ini oluşturur ve nadiren AML ile ilişkilidir. MDS'li ve monozomi 7'li ergenler özellikle etkilenmekte olup, bu hasta popülasyonunun %70'inden fazlası mutasyon taşıyıcıdır (Wlodarski, Hirabayashi, Pastor, Stary, Hasle ve ark., 2016). MDS/AML hastalarında teşhis edilen diğer sendromlar arasında Fanconi anemisi, Shwachman-Diamond sendromu, konjenital nötropeni (örneğin, ELANE, kemik iliği serin proteaz/elastaz), diskeratozis konjenita (ACD, CTC1, DKC1, NHP2), NOP10, PARN, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, WRAP53, ETV6, RUNX1, ANKRD26 (protein içeren ankirin tekrarı) eksikliği, CMMRD, Bloom sendromu, Werner sendromu (WRN, DNA helikaz kodlaması), trizomi 8 mozaikçiliği, GATA1 eksikliği, Noonan sendromu, nörofibromatozis 1 (NF1, RAS inhibitörünü kodlayan), Ollier hastalığı (NADP'ye bağlı izositrat dehidrojenaz 1 ve 2'yi kodlayan IDH1 veya IDH2'nin mozaik mutasyonları), Weaver sendromu (EZH2, epigenetik transkripsiyonel baskıda yer alan histon N-metiltransferaz), Sotos sendromu (NSD1, transkripsiyonel düzenlemede yer alan histon metiltransferaz), MIRAGE (miyelodisplazi, enfeksiyon, büyümenin kısıtlanması, adrenal hipoplazi, genital fenotipler ve

enteropati) sendromu, SAMD9 genindeki germ hattı fonksiyon kazanımı mutasyonları (kromozom 7'nin (kısmi) kaybıyla SAMD9 mutant alelinin telafi edici kaybı) bildirilmiştir (Ripperger ve ark., 2017). Kromozom 11q23 üzerinde yer alan KMT2A geninin, akut lösemide tekrarlayan bir kromozomal translokasyon lokusu olduğu bilinmektedir (Schoch, Schnittger, Klaus, Kern, Hiddemann ve ark., 2003). Li-Fraumeni sendromlu bireylerde ikincil miyeloid maligniteler gözlemlenmiş, DDX41'in (RNA helikaz) ve kromozom 14q32 700-kb çoğaltma sendromunun yeni tanımlanan germ hattı kusurları miyeloid malignitelere yatkınlığı bildirilmiş ancak henüz çocukluk çağı MDS/AML'sinde tanımlanmamıştır (Ripperger ve ark., 2017). Literatürde KMT2A için 80'e kadar farklı füzyon ortağı bildirilmiş olmasına rağmen, 4 füzyon ortağı (AF4, AF9, AF10 ve ENL) lösemideki tüm yeniden düzenlemelerin %70'inden fazlasını oluşturur (Winters ve Bernt, 2017; Issa, Zarka, Sasaki, Qiao, Pak ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda, AML/MDS ile nöro-kardiyo-fasiyo-kutanöz hastalıklar (RASopatiler) arasında da ilişkiler ortaya koyulmuştur. En yaygın germline mutasyonları CBL'de (E3 ubiquitin-protein ligaz inhibe edici reseptör protein-tirozin kinaz sinyali) ve NF1'de (nörofibromatozis 1) bulunmaktadır. Noonan sendromlu hastalarda germ hattı PTPN11 mutasyonlarına bağlı geçici ve kendi kendini sınırlayan miyeloproliferasyon yaygın olsa da, tamamen dönüştürülmüş nadirdir (Ripperger ve ark., 2017). De Filippi ve arkadaşları (2009) ile Schubbert ve arkadaşlarının (2006) yaptıkları çalışmalarda, KRAS'a bağlı miyeloproliferasyonu olan nadir hastalarda germ hattı veya NRAS mozaik mutasyonları bildirilmiştir (De Filippi, Zecca, Lisini, Rosti, Cagioni ve ark., 2009; Schubbert, Zenker, Rowe, Boll, Klein ve ark., 2006).

Pediyatrik AML'de nüks ile genetik arasındaki ilişkinin saptanmasına yönelik yapılan incelendiğinde, epigenetik düzensizlik (DNA'nın, histonların ve kromatinin patolojik modifikasyonu, anormal hücre çoğalmasını, kendini yenilemeyi ve farklılaşma blokajını teşvik etmesi) ile kemoterapi direnci arasında pozitif ilişki olduğu saptanmış ve AML nüksetmesinin altında yatan neden olabileceği bildirilmiştir (Jones, McCarthy ve Bond, 2020). Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) ve Çocuk Onkoloji Grubu (COG) AML'de etkili tedavi oluşturmak için çocuk hastalarda için teşhis, remisyon ve nüksetme örneklerinden tam ekzom dizilimi gerçekleştirdiği çalışmada, tanısal somatik mutasyonların çözülmesi ve nüksetme sırasında yeni mutasyonların ortaya çıkmasıyla tanısal ve nüksetme örnekleri arasında önemli klonal heterojenlik tanımlandı. Ayrıca iki zaman noktasında değişken alel frekansında değişiklik olduğunu ve tanı sırasında daha yüksek bir değişken alel frekansına sahip somatik bir mutasyonun, nüksetme sırasında da devam etme riskinin daha yüksek bulunduğunu saptamışlardır (Farrar, Schuback, Ries, Wai, Hampton ve ark., 2016). AML'de nükseden çocuk vaka üzerinde RNA dizilimi, tam genom dizilimi ve hedef yakalama dizilimi yapılan kohort çalışmalarında, KMT2A füzyonları, NUP98 füzyonları, GLIS füzyonları dahil olmak üzere PICALM-MLLT10, FUS-ERG

ve DEK-NUP214 yüksek nüks riskiyle ilişkili olduğu bilinen füzyonlar olarak tanımlanmıştır. Ek olarak, vakalarda yukarı akış bağlanma transkripsiyon faktöründe (UBTF) çerçeve içi ekzon 13 tandem kopyaları da %8,8 oranında saptanmıştır (Forgione, McClure, Yeung, Eadie ve White, 2020; Diaz-Beya, Labopin, Maertens, Aljurf, Passweg ve ark., 2020).

Çalışmalarda akut miyeloid lösemide (AML)/miyelodisplastik sendromunda (MDS) kanser yatkınlık sendromu risk faktörlerini genelde;

- Down sendromu (AML hastalarının %5-10'u)
- CEBPA germ hattı mutasyonu
- GATA2 eksikliği (birincil pediatrik MDS'nin ~%7'si)
- ANKRD26, ETV6, RUNX1
- Li – Fraumeni sendromu
- Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları şeklinde sıralayabiliriz (Ripperger ve ark., 2017).

NonHodgkin lenfoma (NHL) ve Hodgkin lenfoma (HL): NonHodgkin lenfoma sıklıkla belirgin bir kanser yatkınlık sendromu tanısı bulunmayan hastalarda ortaya çıkar. Bununla birlikte ataksi telanjiektazisi olan hastalar, Nijmegen kırılma sendromu (NBN, gen ürünü DNA onarımında yer alır) ve CMMRD NHL geliştirme riskinde önemli ölçüde artışa sahip olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, HL esas olarak bilinen ve belirgin genetik sendromların yokluğunda ortaya çıkar ancak ataksi telanjiektazi, Nijmegen kırılma sendromu, immün yetmezlik sendromları ve diğer hastalıklarla bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir (Ripperger ve ark., 2017). Dikkat çekici bir şekilde, T hücreli kökenli HL, DICER1 sendromlu (mikroRNA'ların biyogenezinde rol oynar) bir ailede tarif edilmiştir (Kuhlen, Honscheid, Schemme, Merz, Mauz-Korholz ve ark., 2016).

Medulloblastom (MB): Dünya Sağlık Örgütü, merkezi sinir sistemi tümörleri sınıflandırmasını 2016'da revize etmiş ve medulloblastoma sınıflandırmasını medulloblastoma biyolojisi, genomu ve klinik davranışı hakkında güncellenmiş verilerin dahil edilmesine izin verecek şekilde yeniden yapılandırmıştır. Medulloblastomalar ilk kez moleküler ve histolojik özelliklere sınıflandırılmıştır. Mevcut genetik olarak tanımlanmış kategoriler arasında WNT/sonic hedgehog (SHH) ile aktive edilmiş TP53 vahası tip, SHH ile aktive edilmiş TP53 mutan ve WNT olmayan/SHH olmayan bulunmaktadır (Cotter ve Hawkins, 2022). SUFU ve PTCH1 MB'nin önemli bir kalıtsal bileşenleri arasında yer alır. Bu altta yatan durum, yalnızca SHH-MB'li küçük çocuklarda görülmekle birlikte, esas olarak bu durumla sınırlı değildir. Germline TP53 mutasyonları SHH-MB'de, özellikle büyük çocuklarda da sık görülür. Ek olarak, SHH sinyal dönüştürücünün düzeltilmiş mozaik mutasyonla-

rına (SMOH) bağlı nadir bir gelişimsel bozukluk olan Curry-Jones sendromu da MB gelişimiyle bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Twigg, Hufnagel, Miller, Zhou, McGowan ve ark., 2016). Medulloblastom ayrıca APC ile ilişkili polipozis koşulları olan hastalarda (APC, WNT sinyal yolunun antagonisti) ve daha nadiren Rubinstein-Taybi sendromu (CREBBP; gen ürünü, birçok farklı transkripsiyon faktörünün transkripsiyonel ortak aktivatörü), EP300 (gen ürünü, kromatin yeniden modelleme yoluyla transkripsiyonel düzenleyici), CMMRD ve BRCA2'nin (FANCD1) veya PALB2'nin (FANCN) bialelik mutasyonlarına bağlı Fanconi anemisinde gözlemlendiği bildirilmiştir (Ripperger ve ark., 2017).

Glioma: Gliomanın, özellikle de optik yolun düşük dereceli gliomasının nörofibromatoz 1 ile güçlü bir korelasyonu vardır (Jones, Gronych, Lichter, Witt ve Pfister 2012). Ayrıca glioma, örneğin Noonan sendromundaki disembryoplastik nöroepitelial tümör (DNET) gibi diğer RASopatiler bağlamında da ortaya çıktığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (McWilliams, SantaCruz, Hart ve Clericuzio 2016). Yüksek dereceli gliomalı hastaların çoğunda belirgin sendromlar yoktur ancak yapılan araştırmalarda tümörler, CMMRD, Li-Fraumeni sendromu ve Fanconi anemisi ile ilişkilendirilmiştir (Ripperger ve ark., 2017). L2HGDH'deki mutasyonların neden olduğu nadir bir doğuştan metabolik bozukluk olan L-2-hidroksiglutarik asidürisi olan bireyler, lokal onkometabolit 2-hidroksiglutaratın fazlalığına ve somatik IDH1/2 mutasyonları olanlar ikincil olarak yüksek dereceli gliomalar da dahil olmak üzere serebral neoplazmalar geliştirme açısından yüksek risk altındadır (Patay, Orr, Shulkin, Hwang, Ying ve ark., 2015). Özellikle mozaik IDH1/2 mutasyonları, aynı zamanda glioma gelişimiyle de ilişkili olan Ollier hastalığına ve Maffucci sendromuna neden olur (Pearce, Robertson, Ortiz-Gomez, Rajah, Tolleson ve ark., 2012).

Nöroblastom (NBL): NBL'li çocukların çoğunda yerleşik ve klinik olarak belirgin bir kanser yatkınlık sendromu yoktur. ALK'nin nadir germline mutasyonları (reseptör tirozin kinazı kodlar), GALNT14 (kompleks aktarımda yer alan bir N-asetil-D-galaktozamin proteinini kodlar) ve PHOX2B (Hirschsprung hastalığı olan veya olmayan merkezi hipoventilasyon sendromunda mutasyona uğrayan bir transkripsiyon faktörünü kodlar) artan NBL riskiyle ilişkilendirilmiş ve ailesel hastalığı olan çocuklarda dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca çalışmalarda, Beckwith-Wiedemann, Simpson-Golabi-Behmel (Bulldog Sendromu), Rubinstein-Taybi ve Costello sendromlarında da yüksek NBL riski bulunmuştur (Ripperger ve ark., 2017). Ek olarak, TP53 germ hattı mutasyonları da NBL açısından risk faktörü olarak saptanmıştır (Seidinger, Fortes, Mastellaro, Cardinali, Zambaldi ve ark., 2015).

Paraganglioma/feokromasitoma: Paraganglioma ve feokromasitoma, genetik yatkınlık bağlamında ortaya çıkma eğiliminde olan nadir nöroendokrin tümörlerdir. Paraganglioma, kafatasının tabanından pelvise kadar omur-

ganın yanında yer alan hem sempatik hem de parasempatik paragangliyalardan ortaya çıkan, katekolamin salgılayan veya salgılamayan tipleri bulunan tümörlerdir. Feokromasitoma ise tipik olarak adrenal bezlerin medullasında ortaya çıkan katekolamin salgılayan tümörlerdir. Paraganglioma ve feokromositomaların %20'ye kadarı çocukluk döneminde teşhis edilir ve bunların büyük çoğunluğu feokromositomadır. Von Hippel-Lindau Sendromu, çoklu endokrin neoplazi 2A ve B ve ailesel paraganglioma sendromlarının varlığı risk faktörlerini oluşturur. Ek olarak, bu tümörler nörofibromatozis 1, MAX germ hattı mutasyonları (MYC ile ilişkili faktör X geni), TMMEM127'deki germ hattı mutasyonu (transmembran), çoklu endokrin neoplazi 1 ve tüberoz skleroz 1/2 ile ilişkilidir (Waguespack, Rich, Grubbs, Ying, Perrier ve ark., 2010; Ripperger ve ark., 2017).

Rabdomiyosarkom (RMS): Miyojenik farklılaşma eğilimi olan malign neoplazm grubunu içerir. RMS her yaşta teşhis edilebilse de çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde daha sık görülür ve pediatrik yaş grubunda teşhis edilen tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık yarısını oluşturur. Alveolar ve embriyonal RMS'ler çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen histotiplerdir. Alveolar histolojiye sahip vakaların %80'inde, kromozom 2 veya 1 ve dengeli kromozomal translokasyonlar, bu tümörlerin malign fenotiplerini yönlendiren sırasıyla PAX3-FOXO1 veya PAX7-FOXO1 füzyon onkoproteinlerinin ekspresyonuyla sonuçlanmaktadır (Hettmer, Linardic, Kelsey ve ark. ları, 2022). Nadir olarak Gorlin Sendromu, BUB1B gen mutasyonları (mitotik iş mili kontrol noktasını kontrol eden bir kinaz), Beckwith-Wiedemann Sendromu, Costello Sendromu, nörofibromatozis tip 1, Noonan Sendromu ve Yapısal Uyumsuzluk Onarım Eksikliği Sendromu (CMMRD) ile ilişkilendirilmiştir (Ripperger ve ark., 2017; Kratz ve ark., 2021). Hettmer ve ark.larının (2022) RMS'de kanser genetik yatkınlık risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik yaptıkları çalışmada, özellikle MYOD1-LR122R (kötü prognozla ilişkili), PAX3/7-FOXO1, TP53 mutasyonunun ve CDK4 amplifikasyonu ile birlikte patojenik germline varyantların da değerlendirilmesini önermektedir.

Wilms Tümörü (WT): Böbreğin embriyonal bir malignitesi olan Wilms tümörü (nefroblastoma), çocukluk çağının en sık görülen böbrek tümörüdür. Wilms tümörü olan bireylerin %10-15'inin nedeni germline patojenik bir varyant veya embriyogenez sırasında erken dönemde meydana gelen bir epigenetik değişiklik olduğu düşünülmektedir (Fernandez, Geller, Ehrlich, Van den Heuvel-Eibrink, Graf ve ark., 2021). WT'li çocuklarda, nefropati, spesifik yanlış WT1 mutasyonlarına bağlı genitoüriner anormallikler (erkekler) ile birlikte Denys-Drash sendromu ve WT1 eklemesini değiştiren intron 9'daki mutasyonlara bağlı gonadal disgenez ve gonadoblastoma ile birlikte nefropati olan Frasier sendromu da görülmektedir. WT1 (transkripsiyon faktörü), REST (transkripsiyonel baskılayıcı) ve CTR9 (bir RNA polimeraz 2A ile ilişkili protein kompleksinin üyesi) bilinen WT yatkınlık genleridir ve spora-

dik hastalıklarda mutasyonlar meydana gelebilmektedir. Spesifik WT1 kusurları, hem WT1 hem de PAX6'yı (bir transkripsiyon faktörünü kontrol eden kodlama) kapsayan 11p13'teki heterozigot yapısal mikrodelesyonlara bağlı olarak WAGR (Wilms-aniridia-genitoüriner-zihinsel gerilik) sendromu dahil olmak üzere farklı göz, burun, merkezi sinir sistemi ve pankreasın gelişim kusurlarının bulunduğu fenotiplere yol açabilmektedir. WT için ayrıca Bloom Sendromu, BUB1B, Fanconi anemisi (BRCA2, PALB2), Beckwith-Wiedemann Sendromu, Perlman Sendromu, Simpson-Golabi-Behmel Sendromu, Li-Fraumeni Sendromu, Bohring-Opitz Sendromu ve DICER1 mozaïği gibi nadir durumlarda risk faktörlerini oluşturmaktadır. Ek olarak izole hemihiperplazili hastalarda WT riskinde artış olduğu bildirilmiştir (Ripperger ve ark., 2017).

Mahamdallie ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada, Wilms tümörü olan 890 kişi arasında 21 kişide germline TRIM28 patojenik varyantı tanımlamış, Wilms tümörü geliştiren germ hattı TRIM28 varyantına sahip bireylerinde %83'ünde tümörlerin yedi yaşından önce ve %93'ünde ise sekiz yaşından önce geliştiğini bildirmişlerdir. Düşük metastaz veya nüks oranıyla prognoz olumludur. Ayrıca germ hattı TRIM28 patojenik varyantlarının Wilms tümörü dışında herhangi bir fenotiple ilişkili olduğu görülmektedir (Mahamdallie, Yost, Poyastro-Pearson, Holt, Zachariou ve ark., 2019). Trizomi 13 ve trizomi 18 (her ikisi de çoklu konjenital anomaliler ve zihinsel engellilik ile karakterize) tahmini <%1 Wilms tümörü riski ile ilişkilidir. PTCH1 dahil 352 kb'lik kritik bölgeyi kapsayan 9q22.3 kromozomunda tekrarlayan olmayan bir delesyon, nevoid bazal hücreli karsinom sendromunun klinik bulgularının yanı sıra gelişimsel gecikme ve/veya zihinsel yetersizlik, metopik kraniyosinostoz, obstrüktif hidrosefali, doğum öncesi ve sonrası makrozomi ve nöbetler ile karakterizedir. Etkilenen bireyler aynı zamanda Wilms tümörü açısından da yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir (Cayrol, Nightingale, Challis, Campbell, Sullivan ve ark., 2019).

Osteosarkom (OS) ve Ewing Sarkomu (ES): Önemli sayıda çocukluk çağı OS'sinin yapısal bir genetik temeli vardır (Calvert, Randall, Jones, Cannon-Albright, Lessnick ve ark., 2012). OS'li hastaların yaklaşık %10'unun TP53 germ hattı mutasyonlarını barındırdığını ileri sürmektedir (Mirabello, Yeager, Mai, Gastier-Foster, Gorlick ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2015). Retinoblastoma yatkınlığı olan bireyler (RB1 proteini, negatif bir hücre döngüsü düzenleyicisi) ve retinoblastoma için önceki tedaviyi takiben ikinci bir birincil malignite olarak ortaya çıkan artan bir OS riskine sahiptir (MacCarthy ve ark., 2013). OS bazen kalıtsal çoklu ekzostoza olan (EXT1, EXT2; her iki gen de heparan sülfat biyosentezini içeren glikosiltransferazları kodlar) nadir hastalarda gözlenir ve bu hastalarda yaşamın ilerleyen dönemlerinde kondrosarkomlar da gelişebilir. Ek olarak, Rothmund-Thomson sendromu (RECQL4; bir DNA helikazın kodlanması), RAPADILINO sendromu (RECQL4c), Werner sendromu, Bloom sendromu ve Diamond-Blackfan anemisi (RPS19, RPS17, RPS24, RPL35A,

RPS7, RPL5, RPL11, RPL26, RPL27, RPS10, RPS26, RPS27, RPL15, RPS28, RPL31, RPS29; tümü kodlayan ribozomal proteinler ve GATA1, TSR2 gibi bir ön rRNA işleme proteinini kodlama) olan hastalarda OS rapor edilmiştir (Ripperger ve ark., 2017).

Ewing sarkomu (ES), değişken morfolojiye sahip agresif bir neoplazmıdır. ES'li hastalarda son veriler, PMS2, RET (reseptör tirozin kinaz) ve TP53 gibi bilinen CPG'lerdeki mutasyonları göstermektedir (Zhang ve ark., 2015). ES neredeyse her zaman EWSR1 ve ETS transkripsiyon faktörleri ailesindeki genler arasındaki karşılıklı translokasyonlarla karakterize edilir, ancak bazen nadir görülen gen füzyonları ile de (EWSR1 yerine FUS yeniden düzenlemesi) ortaya çıkarabilir. Machado ve ark. (2022) yaptıkları ES'de yaptıkları bir çalışmada, CD99, NKX2.2 ve PAX7 immünoaktivitesinin tek başına tamamen spesifik olmadığını ancak birleştirildiğinde tanısal spesifikliği arttırdığını bildirmişlerdir.

Hepatoblastoma (HB), rabdoid tümörler (RT) ve germ hücreli tümörler (GCT): Hepatoblastomalar (HB'ler) ve pediatrik hepatoselüler karsinomlar (HCC'ler) çocuklarda ve genç yetişkinlerde primer malign karaciğer tümörlerinin neredeyse %80'ini oluşturur. Aretz, Koch, Uhlhaas, Friedl, Propping ve ark., (2006) yaptıkları çalışmada, HB'li çocukların yaklaşık %10'unun APC'nin germ hattı mutasyonlarını taşıdığını göstermiştir. HB aynı zamanda Beckwith-Wiedemann sendromlu, Simpson-Golabi-Behmel sendromlu, Kabuki sendromlu, Li-Fraumeni sendromlu ve nörofibromatozis 1 hastalar ile Sotos sendromlu birkaç hastada da tanımlanmıştır. Ayrıca daha nadiren hepatoblastoma RASopatilerde, Noonan sendromlu ve kardiyofasyokutanöz (CFC) sendromlu (BRAF) çocuklarda da saptanmıştır (Kato, Takita, Takahashi, Mimaki, Chen ve ark., 2009; Ripperger ve ark., 2017).

Rabdoid tümörler (RT) sıklıkla bebeklik ve erken çocuk dönemin görülen nadir fakat oldukça agresif tümörlerdir. Rabdoid tümörler, belirli histopatolojik özellikler ve SMARCB1/INI1/BAF47'nin immünohistokimyasal analizi ile diğer pediatrik tümör antitelerinden ayırt edilebilir. Hemen hemen tüm rabdoid tümörler, kromatin yeniden modelleme kompleksi SWI/SNF'nin bir proteinini kodlayan SMARCB1 geninin (INI1, hSNF5, BAF47) bialelik mutasyonlarını barındırır. ATP'ye bağımlı bir kromatin yeniden modelleyicisi olarak SWI/SNF kompleksi, gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve sonuç olarak kanserde yer alan birden fazla sinyal iletim yolunu etkiler (Kerl, Holsten ve Frühwald, 2013). RT'nin üçte birini, SMARCB1'in germ hattı mutasyonları oluştururken, yabancı tip SMARCB1'e sahip az sayıda çocukta, SMARCA4'te (RTPS2) germ hattı kusurları gösterilmiştir (Schneppenheimer, Frühwald, Gesk, Hasselblatt, Jeibmann ve ark., 2010).

Germ hücreli tümörler (GCT'ler), farklı yerlerde ortaya çıkan ve yenidoğanları, bebekleri, ergenleri ve (çoğunlukla genç) yetişkinleri etkileyen heterojen bir neoplazm grubu oluşturur. GCT'ler, aşamalı olarak germ hücrelerine olgun-

laşan erken embriyonik hücrelerle başlayan bir süreklilik oluşturur. Ağırlıklı olarak gonadlarda yer almasına rağmen, GCT'ler özellikle altı yaşından önce orta hat boyunca gonad dışı bölgelerde de ortaya çıkar. Bu, embriyogenez sırasında ilkel germ hücrelerinin (PGC) göç yollarına dayanmaktadır. GCT'lerin patogenezinin merkezinde, neoplastik olmayan PGC'lerdeki gizli gelişim programının anormal bir aktivasyonu (yeniden programlanması) bulunur; bu sayede bu göç eden elementler, normal kaderleri olan apoptozdan kaçabilirler. Bu aynı zamanda çoğu GCT'nin iyi huylu doğasını da açıklamaktadır. Ancak genomik dengesizlik, en sık olarak yolk sac tümörüne (YST) ve/veya somatik tipte maligniteye doğru ilerlemelerini kolaylaştırabilir (Zambrano ve Reyes-Múgica, 2023). Sakral GCT'ler Schinzel-Giedion sendromuyla (SETBP1; RAS-MAPK sinyallemesinin karmaşık bir düzenlemesinde yer alan bir nükleer proteini kodlayan) ilişkilendirilmiştir (Hoischen, Van Bon, Gilissen, Arts, van Lier ve ark., 2010).

Retinoblastom (Rb): Rb'li tüm hastaların yaklaşık yarısında RB1'in germline veya mozaik mutasyonları vardır. Bunlar ailesel Rb'li tüm hastaları (tüm Rb'lerin yaklaşık %10'u), ailesel olmayan iki taraflı Rb'li hemen hemen tüm hastaları (tüm Rb'lerin yaklaşık %30'u) ve izole tek taraflı Rb'li hastaların önemli bir kısmını içerir (Lohmann, 2010). Kalıtsal Rb'ye her zaman, RB1 geninin onkogenik germ hattı varyantları neden olur. Hastaların çoğunda heterozigot germ hattı mutasyonları bulunur. Ancak son bulgular, izole tek taraflı Rb'li hastaların yaklaşık %20'sinin, RB1'in onkogenik varyantları için somatik mozaikçiliğe sahip olduğunu göstermektedir (Amitrano, Marozza, Somma, Imperatore, Hadjistilianou ve ark., 2015; Chen, Moran, Richards-Yutz, Toorens, Gerhart ve ark., 2014). Kalıtsal Rb'den sağ kurtulanlar ve son bulgulara göre somatik mozaizmi olan hastaların ileriki yaşamlarında bir dizi tümöre yakalanma riski oldukça yüksektir. Primer tümöre yönelik bazı tedavi biçimleri, özellikle harici ışın radyasyonu ve sistemik kemoterapi, sonraki (ikinci) tümörlerin riskini artırır (Temming, Arendt, Viehmann, Eisele, Le Guin ve ark., 2017). Ek olarak, bazı hastalarda olumsuz prognozla karakterize edilen ve en sık epifiz bezinde veya parasellar/suprasellar bölgede ortaya çıkan trilateral retinoblastoma gelişir (De Jong, Kors, de Graaf, Castelijns, Kivela ve ark., 2014).

4. Sonuç

Son araştırmalar çocukluk çağı kanserlerinin önemli bir kısmının kansere yatkınlık genlerindeki germ hattı veya mozaik mutasyonlardan kaynaklandığını göstermektedir. Kanser yatkınlık sendromları olan çocukları incelemek, kanserin önlenmesini, sürveyansını, tedavisini, takibini ve etkilenen çocukların ve ailelerinin psikolojik desteğini geliştirmek için hayati öneme sahiptir (Ripperger ve ark., 2017). Kanserli çocuklarda yaygın olan ve/veya çeşitli pediatrik kanserlerde rol oynayan seçilmiş kanser yatkınlık sendromları (Tablo 1), tıbbi genetik uzmanları tarafından göz ardı edilmemesi ve klinik değerlendirme de mutlaka değerlendirilmesi gereken önemli bir konudur.

Tablo 1. Kansersiz çocuklarda yaygın olan ve/veya çeşitli pediatrik kanserlerde rol oynayan seçilmiş kanser yatkınlık sendromları

Kansere duyarlılık bozuklukları	Nedensel genler veya kromozom	İlişkili kötü huylu ve iyi huylu tümörler	Neoplastik olmayan klinik özellik
Lösemi ve solid tümörlere yatkınlık (nadir çocukluk kanseri dahil)			
Li-Fraumeni sendromu	TP53	Osteosarkom, yumuşak doku sarkomu, beyin tümörleri, adrenal hücreli karsinom, menopoz öncesi meme kanseri, düşük hipodiploid ALL	
Anayasal uyumsuzluk onarımı eksikliği, CMMRD	MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 (homozigot)	Beyin tümörü (aşırı mutasyona uğramış), gastrointestinal adenom/karsinom, lösemi/lenfoma	
DICER1 tümör yatkınlığı	DICER1	Plöröpulmoner blastoma, Sertoli-Leydig hücreli tümör, böbreğin anaplastik sarkomu	Multinodüler guatr, kistik nefrom
Hematolojik malignitelere yatkınlık			
Ataksi telenjektazi	ATM	Lösemi/lenfoma	Ataksi, immün yetmezlik
Fanconi anemisi	FANC genleri, RAD51C	AML/MDS, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu	Anemi/kemik iliği yetmezliği, büyüme eksikliği, anomaliler, cilt pigmentasyonu
GATA2 ile ilişkili miyelodinsplazi/AML yatkınlığı	GATA2	Lösemi (AML/MDS)	İmmün yetmezlik ve lenfödem (MonoMac sendromu)
Trombositopeni, tip 5	ETV6	Lösemi (B-ALL)	Trombositopeni
Nöro-kardiyo-fasiyo-kutanöz hastalıklar			
Nörofibromatozis tip I	NF1	Optik yol gliomu, nörofibrom, pleksiform nörofibrom	Café au lait makülleri, Lisch nodülleri, kemik lezyonu
Nörofibromatozis tip II	NF2	Schwannoma, menenjiyom	Cilt plağı, oftalmik özellikler
Noonan sendromu	PTPN1, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, LZTR1 ve diğerleri	Jüvenil miyelomonositik lösemi ve miyeloproliferatif bozukluk	Konjenital kalp hastalığı, kısa boy, bilişsel ve öğrenme bozuklukları
Costello sendromu	HRAS	Rabdomiyosarkom	
Endokrin tümörlerine (ve diğerlerine) yatkınlık			
Kalıtısal paraganglioma-feokromasitoma sendromu	SDHA, SDHB, SDHC, SDHD ve diğerleri	Paraganglioglioma, feokromasitoma	
von Hippel-Lindau	VHL	Hemanjioblastoma, berrak renal hücreli karsinom, feokromasitoma, pankreas kisti/nöroendokrin tümör	
Juvenil polipozis sendromu	SMAD4, BMPR1A	Juvenil polipler, kolorektal kanser	
Çoklu endokrin neoplazi tip1	ERKEK1	Hipofiz adenomları, pankreas adacık hücresi tümörleri	Primer hiperparatiroidizm
Çoklu endokrin neoplazi tip2	RET	Medüller tiroid karsinomu, feokromasitoma	Hiperparatiroidizm
Solid ve gastrointestinal tümörlere yatkınlık			
Kalıtısal retinoblastom	RB1	Retinoblastoma	
WAGR sendromu	11p13 silme	Wilms tümörü	Aniridia, genital anormallikler, zihinsel engellilik
BWS/hemihipertrofi	11p15.5	Wilms tümörü ve diğer embriyonal tümörler	Hemihiperplazi, göbek fitiği, makrozomi, neonatal hipoglisemi
Kalıtısal leiomyomatoz ve böbrek kanseri sendromu	FH	Renal hücreli karsinom (papiller), kutanöz ve uterus leiomyomu	

Tablo 1 devam. Kanserli çocuklarda yaygın olan ve/veya çeşitli pediatrik kanserlerde rol oynayan seçilmiş kanser yatkınlık sendromları

Kansere duyarlılık bozuklukları	Nedensel genler veya kromozom	İlişkili kötü huylu ve iyi huylu tümörler	Neoplastik olmayan klinik özellik
Solid ve gastrointestinal tümörlere yatkınlık			
Rabdoid tümör yatkınlık sendromu	SMARCB1, SMARCA4	INI1 veya BRG-1 eksikliği olan rabdoid tümör	
Schwannomatozis	SMARCB1, LZTR1	Schwannoma	
Kahtsal nöroblastom	ALK, PHOX2B	Nöroblastom	
Gorlin sendromu (Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu)	PTCH1, SUFU	SHH-medulloblastoma, Bazal hücreli karsinom	Anormal kafatası oluşumu, makrosefali, odontojenik keratositler
Ailesel adenomatöz polipoz	APC	WNT-medulloblastoma, hepatoblastoma, adenomatöz polipler, desmoid tümör	
Peutz-Jeghers sendromu (PJS)	STK11	PJS tipi hamartomatöz polip, Sertoli hücreli testis tümörü	Mukokutanöz pigmentasyon
Lynch sendromu	MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, EPCAM (heterozigot)	Kolorektal kanser, endometriyal kanser	

Kaynak: Kratz, C.P., Jongmans, M.C., Cavé, H., Wimmer, K., Behjati, S., Guerrini-Rousseau, L., Milde, T., Pajtler, K.W., Golmard, L., Gauthier-Villars, M., Jewell, R., Duncan, C., Maher, E.R., Brugieres, L., Pritchard-Jones, K., Bourdeaut, F. (2021), *Predisposition to cancer in children and adolescents*, *Lancet Child Adolesc Health.*, 5(2), 142-154.

Çocukluk çağı kanserinin güçlü ve daha önce hafife alınan bir genetik bileşeni vardır ve birçok kanser yatkınlık sendromu tanımlanmıştır. Altta yatan bir kanser yatkınlık sendromunda potansiyel klinik sonuçları nedeniyle (örn. toksisite, tedaviye yanıt, ikincil malignite gözetimi/riski) risk altındaki çocuklar için bakım kılavuzlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Kanser süreyansında, özellikle çocukluk çağı kanserinde yüksek riske yol açan (örneğin, çocukluk çağı kanseri riski %1-5'i aşan) kanser yatkınlık sendromunun teşhis edilmesi, daha yüksek tedavi şansının yakalanması ve kanser yatkınlık sendromlu çocuklarda muhtemel kanser türleriyle bağlantılı (örneğin sarkomlar, beyin tümörleri) erken metastazların saptanması adına özellikle önemlidir (Ripperger ve ark., 2017). Bazı durumlarda, altta yatan sendromun ek belirtileri ortaya çıkmadan çok önce, tümör oluşumu kanser yatkınlık sendromunun ilk belirtisi olabilir. Çocukluk çağı kanserinin genetik temelini daha ayrıntılı bir şekilde aydınlatmak için yeni nesil dizileme gibi yeni bilimsel teknolojilerin kullanılması bu noktada önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abraham BJ, Hnisz D, Weintraub AS, Kwiatkowski N, Li CH, Li Z, Weichert-Leahey N, Rahman S, Liu Y, Etchin J, Li B, Shen S, Lee TI, Zhang J, Look AT, Mansour MR, Young RA. (2017), Small genomic insertions form enhancers that misregulate oncogenes. *Nat Commun.* 2017 Feb 9;8:14385. doi: 10.1038/ncomms14385. Erratum in: *Nat Commun.* 01;8:15797. doi: 10.1038/ncomms15797.
- Amitrano, S., Marozza, A., Somma, S., Imperatore, V., Hadjistilianou, T., De Francesco, S., et al. (2015), Next generation sequencing in sporadic retinoblastoma patients reveals somatic mosaicism, *European Journal of Human Genetics*, 23(11), 1523–1530.
- Aretz, S., Koch, A., Uhlhaas, S., Friedl, W., Propping, P., von Schweinitz, D., Pietsch, T. (2006), Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations?, *Pediatric Blood and Cancer*, 47(6), 811–818.
- Calvert, G.T., Randall, R.L., Jones, K.B., Cannon-Albright, L., Lessnick, S., Schiffman, J.D. (2012), At-risk populations for osteosarcoma: The syndromes and beyond, *Sarcoma*, 152382.
- Carroll AJ, Shago M, Mikhail FM, Raimondi SC, Hirsch BA, Loh ML, Raetz EA, Borowitz MJ, Wood BL, Maloney KW, Mattano LA Jr, Larsen EC, Gastier-Foster J, Stonerock E, Ell D, Kahwash S, Devidas M, Harvey RC, Chen IL, Willman CL, Hunger SP, Winick NJ, Carroll WL, Rao KW, Heerema NA. (2019), Masked hypodiploidy: Hypodiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) mimicking hyperdiploid ALL in children: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer Genet.* 238:62-68. doi: 10.1016/j.cancergen.2019.07.009.
- Cayrol, J., Nightingale, M., Challis, J., Campbell, M., Sullivan, M., Heloury, Y. (2019), Wilms tumor associated with the 9q22.3 microdeletion syndrome: 2 new case reports and a review of the literature, *J Pediatr Hematol Oncol.*, 41, e517–e520.
- Chen, Z., Moran, K., Richards-Yutz, J., Toorens, E., Gerhart, D., Ganguly, T., et al. (2014), Enhanced sensitivity for detection of low-level germline mosaic RB1 mutations in sporadic retinoblastoma cases using deep semiconductor sequencing, *Human Mutation*, 35(3), 384–391.
- Cotter, J.A. ve Hawkins, C. (2022), Medulloblastoma: WHO 2021 and Beyond., *Pediatr Dev Pathol.*, 25(1), 23-33.
- Crist WM, Carroll AJ, Shuster JJ, Behm FG, Whitehead M, Vietti TJ, Look AT, Mahoney D, Ragab A, Pullen DJ, et al. (1990), Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood.* 1;76(1):117-22. PMID: 2364165.
- DeAngelo, D.J., Jabbour, E., Advani, A. (2020), Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 40, 330-342.

- De Filippi, P., Zecca, M., Lisini, D., Rosti, V., Cagioni, C., Carlo-Stella, C., et al. (2009), Germ-line mutation of the NRAS gene may be responsible for the development of juvenile myelomonocytic leukaemia, *British Journal of Haematology*, 147(5), 706–709.
- De Jong, M.C., Kors, W.A., de Graaf, P., Castelijns, J.A., Kivela, T., Moll, A.C. (2014), Trilateral retinoblastoma: A systematic review and meta-analysis, *Lancet Oncology*, 15(10), 1157–1167.
- Diaz-Beya, M., Labopin, M., Maertens, J., Aljurf, M., Passweg, J., Dietrich, B, et al.(2020), Allogeneic stem cell transplantation in AML with t(6;9)(p23;q34);-DEK-NUP214 shows a favourable outcome when performed in first complete remission, *Br J Haematol.*, 189, 920–5.
- Farrar, J.E., Schuback, H.L., Ries, R.E., Wai, D., Hampton, O.A., Trevino, L.R., et al. (2016), Genomic profiling of pediatric acute myeloid leukemia reveals a changing mutational landscape from disease diagnosis to relapse, *Cancer Res.*, 76, 2197–205.
- Fernandez, C., Geller, J., Ehrlich, P., Van den Heuvel-Eibrink, M., Graf, N., Mullen, E., Hill, D., Kalapurakal, J., Dome, J. (2021), Renal tumors. In: Blaney S, Helman LJ, Adamson PC, eds, *Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology*, 8 ed. Wolters Kluwer; 673-92.
- Forgione, M.O., McClure, B.J., Yeung, D.T., Eadie, L.N., White, D.L. (2020), MLLT10 rearranged acute leukemia: Incidence, prognosis, and possible therapeutic strategies, *Genes Chromosomes Cancer.*, 04 Mart 2024 tarihinde <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gcc.22887> adresinden alındı.
- Gocho, Y., Yang, J.J. (2019), Genetic defects in hematopoietic transcription factors and predisposition to acute lymphoblastic leukemia, *Blood.*, 134(10), 793-797.
- Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, Moore I, Zhou X et. al. (2019), PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2019 Feb;51(2):296-307. doi: 10.1038/s41588-018-0315-5. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30643249; PMCID: PMC6525306.
- Hettmer, S., Linardic, C.M., Kelsey, A., Rudzinski, E.R., Vokuhl, C., Selfe, J., Ruhen, O., Shern, J.F., Khan, J., Kovach, A.R., Lupo, P.J., Gatz, S.A., Schäfer, B.W., Volchenboun, S., Minard-Colin, V., Koscielniak, E., Hawkins, D.S., Bisogno, G., Sparber-Sauer, M., Venkatramani, R., Merks, J.H.M., Shipley, J. (2022), Molecular testing of rhabdomyosarcoma in clinical trials to improve risk stratification and outcome: A consensus view from European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group, Children's Oncology Group and Cooperative Weichteilsarkom-Studiengruppe, *Eur J Cancer*, 172, 367-386.
- Hoischen A, van Bon BW, Gilissen C, Arts P, van Lier B, Steehouwer M, de Vries P, de Reuver R, Wieskamp N, Mortier G, Devriendt K, Amorim MZ, Revencu N, Kidd A, Barbosa M, Turner A, Smith J, Oley C, Henderson A, Hayes IM, Thompson EM, Brunner HG, de Vries BB, Veltman JA. De novo mutations of SETBP1 cause Schinzel-Giedion syndrome. *Nat Genet.* 2010 Jun;42(6):483-5. doi: 10.1038/ng.581. Epub 2010 May 2. PMID: 20436468.

- Issa GC, Zarka J, Sasaki K, Qiao W, Pak D, Ning J, Short NJ, Haddad F, Tang Z, Patel KP, Cuglievan B, Daver N, DiNardo CD, Jabbour E, Kadia T, Borthakur G, Garcia-Manero G, Konopleva M, Andreeff M, Kantarjian HM, Ravandi F. (2021), Predictors of outcomes in adults with acute myeloid leukemia and KMT2A rearrangements. *Blood Cancer J.* 29;11(9):162. doi: 10.1038/s41408-021-00557-6. PMID: 34588432; PMCID: PMC8481264.
- Jones, L., McCarthy, P., Bond, J. (2020), Epigenetics of paediatric acute myeloid leukaemia, *Br J Haematol.*, 188, 63–76.
- Jones, D.T., Gronych, J., Lichter, P., Witt, O., Pfister, S.M. (2012), MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69(11), 1799–1811.
- Kato M, Takita J, Takahashi K, Mimaki M, Chen Y, Koh K, Ida K, Oka A, Mizuguchi M, Ogawa S, Igarashi T. (2009), Hepatoblastoma in a patient with sotos syndrome. *J Pediatr.*155(6):937-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.06.039. PMID: 19914434.
- Kerl, K., Holsten, T., Frühwald, M.C. (2013), Rhabdoid tumors: clinical approaches and molecular targets for innovative therapy, *Pediatr Hematol Oncol*, 30(7), 587-604.
- Kratz, C.P., Jongmans, M.C., Cavé, H., Wimmer, K., Behjati, S., Guerrini-Rousseau, L., Milde, T., Pajtler, K.W., Golmard, L., Gauthier-Villars, M., Jewell, R., Duncan, C., Maher, E.R., Brugieres, L., Pritchard-Jones, K., Bourdeaut, F. (2021), Predisposition to cancer in children and adolescents, *Lancet Child Adolesc Health.*, 5(2), 142-154.
- Kuhlen, M., Honscheid, A., Schemme, J., Merz, H., Mauz-Korholz, C., Borkhardt, A., Troeger, A. (2016), Hodgkin lymphoma as a novel presentation of familial DICER1 syndrome, *European Journal of Pediatrics*, 175(4), 593–597.
- Liu Y, Easton J, Shao Y, Maciaszek J, Wang Z, Wilkinson MR, McCastlain K, Edmonson M, Pounds SB, Shi L, Zhou X, Ma X, Sioson E, Li Y, Rusch M, Gupta P, Pei D, Cheng C, Smith MA, Auvi JG, Gerhard DS, Relling MV, Winick NJ, Carroll AJ, Heerema NA, Raetz E, Devidas M, Willman CL, Harvey RC, Carroll WL, Dunsmore KP, Winter SS, Wood BL, Sorrentino BP, Downing JR, Loh ML, Hunger SP, Zhang J, Mullighan CG. (2017), Pediatrik ve genç erişkin T-soylu akut lenfoblastik löseminin genomik manzarası. *Nat Genet.* 49(8):1211-1218. doi: 10.1038/ng.3909. Epub 2017 Tem 3. PMID: 28671688; PMCID: PMC5535770.
- Ma, Y., Dobbins, S.E., Sherborne, A.L., Chubb, D., Galbiati, M., Cazzaniga, G., Micalizzi, C., Tearle, R., Lloyd, A.L., Hain, R., Greaves, M., Houlston, R.S. (2013), Developmental timing of mutations revealed by whole-genome sequencing of twins with acute lymphoblastic leukemia, *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(18), 7429-7433.
- MacCarthy A, Bayne AM, Brownbill PA, Bunch KJ, Diggens NL, Draper GJ, Hawkins MM, Jenkinson HC, Kingston JE, Stiller CA, Vincent TJ, Murphy MF.(2013), Second and subsequent tumours among 1927 retinoblastoma patients diagnosed in Britain 1951-2004. *Br J Cancer.* 25;108(12):2455-63. doi: 10.1038/bjc.2013.228. Epub 2013 May 14. PMID: 23674091; PMCID: PMC3694232.

- Machado, I., Charville, G.W., Yoshida, A., Navarro, S., Righi, A., Gambarotti, M., Scotlandi, K., López-Guerrero, J.A., Llombart-Bosch, A. (2022), Does PAX7 and NKX2.2 immunoreactivity in Ewing sarcoma have prognostic significance? *Virchows Arch*, 480(4), 909-917.
- Mahamdallie, S., Yost, S., Poyastro-Pearson, E., Holt, E., Zachariou, A., Seal, S., Elliott, A., Clarke, M., Warren-Perry, M., Hanks, S., Anderson, J., Bomken, S., Cole, T., Farah, R., Furtwaengler, R., Glaser, A., Grundy, R., Hayden, J., Lowis, S., Millot, F., Nicholson, J., Ronghe, M., Skeen, J., Williams, D., Yeomanson, D., Ruark, E., Rahman, N. (2019), Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing study, *Lancet Child Adolesc Health.*, 3, 322–31.
- McWilliams, G.D., SantaCruz, K., Hart, B., Clericuzio, C. (2016), Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy, *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170A(1), 195–201.
- Mirabello L, Yeager M, Mai PL, Gastier-Foster JM, Gorlick R, Khanna C, Patiño-García A, Sierrasesúmaga L, Lecanda F, Andrulis IL, Wunder JS, Gokgoz N, Barkauskas DA, Zhang X, Vogt A, Jones K, Boland JF, Chanock SJ, Savage SA.(2015), Germline TP53 variants and susceptibility to osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst.* 20;107(7):d1v101. doi: 10.1093/jnci/d1v101. PMID: 25896519; PMCID: PMC4651039.
- Moorman AV, Robinson H, Schwab C, Richards SM, Hancock J, Mitchell CD, Goulden N, Vora A, Harrison CJ. Risk-directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: a comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3389-96. doi: 10.1200/JCO.2013.48.9377. Epub 2013 Aug 12. PMID: 23940220.
- Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijaykrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, Irving JA, Allan JM, Tomlinson IP, Taylor M, Greaves M, Houlston RS. (2009), Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 41(9):1006-10.
- Patay Z, Orr BA, Shulkin BL, Hwang SN, Ying Y, Broniscer A, Boop FA, Ellison DW. (2015), Successive distinct high-grade gliomas in L-2-hydroxyglutaric aciduria. *J Inherit Metab Dis.* 38(2):273-7. doi: 10.1007/s10545-014-9782-8. Epub 2014 Oct 23. PMID: 25338511; PMCID: PMC4657728.
- Pearce, P., Robertson, T., Ortiz-Gomez, J.D., Rajah, T., Tollessen, G. (2012), Multifocal supratentorial diffuse glioma in a young patient with Ollier disease, *Journal of Clinical Neuroscience*, 19(3), 477–478.
- Ripperger, T., Bielack, S.S., Borkhardt, A., Brecht, I.B., Burkhardt, B., Calaminus, G., Debatin, K.M., Deubzer, H., Dirksen, U., Eckert, C., Eggert, A., Erlacher, M., Fleischhack, G., Frühwald, M.C., Gnekow, A., Goehring, G., Graf, N., Hanenberg, H., Hauer, J., Hero, B., Hettmer, S., Von Hoff, K., Horstmann, M., Hoyer,

- J., et al. (2017), Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology, *Am J Med Genet A.*,173(4),1017-1037.
- Roberts, K.G., Mullighan, C.G. (2020), The biology of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia, *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 10(7), 34835.
- Roberts, I. ve Izraeli, S. (2014), Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome, *British Journal of Haematology*, 167(5), 587–599.
- Schneppenheim, R., Fruhwald, M. C., Gesk, S., Hasselblatt, M., Jeibmann, A., Kor-des, U., et al. (2010), Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome, *American Journal of Human Genetics*, 86(2), 279–284.
- Schoch C, Schnittger S, Klaus M, Kern W, Hiddemann W, Haferlach T. (2013), AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood*. 1;102(7):2395-402. doi: 10.1182/blood-2003-02-0434. Epub 2003 Jun 12. PMID: 12805060.
- Schubbert, S., Zenker, M., Rowe, S. L., Boll, S., Klein, C., Bollag, G., et al. (2006), Germ-line KRAS mutations cause noonan syndrome, *Nature Genetics*, 38(3), 331–336.
- Seidinger, A.L., Fortes, F.P., Mastellaro, M.J., Cardinalli, I.A., Zambaldi, L.G., Aguiar, S.S., Yunes, J.A. (2015), Occurrence of neuroblastoma among TP53 p.R337H carriers. *PLoS ONE*, 10(10), e0140356.
- Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, Devidas M, Mi X et. al. (2018), Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children’s Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol*.36(22):2306-2314. doi: 10.1200/JCO.2017.76.7228.
- Swaminathan, M., Bourgeois, W., Armstrong, S.A., Wang, E.S. (2022), Menin Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia-What Does the Future Hold?, *Cancer J.*, 28(1), 62-66.
- Temming, P., Arendt, M., Viehmann, A., Eisele, L., Le Guin, C. H., Schundeln, M. M., et al. (2017), Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors: A report from the German reference center, *Pediatric Blood and Cancer*, 64(1), 71–80.
- Treviño LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, Willman C, Neale G, Downing J, Raimondi SC, Pui CH, Evans WE, Relling MV. (2009), Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 41(9):1001-5. doi: 10.1038/ng.432.
- Twigg, S.R., Hufnagel, R.B., Miller, K.A., Zhou, Y., McGowan, S.J., Taylor, J., et al. (2016), A recurrent mosaic mutation in SMO, encoding the hedgehog signal transducer smoothened, is the major cause of Curry-Jones syndrome, *Ameri-*

can Journal of Human Genetics, 98(6), 1256–1265.

- Waguespack, S.G., Rich, T., Grubbs, E., Ying, A.K., Perrier, N.D., Ayala-Ramirez, M., Jimenez, C. (2010), A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(5), 2023–2037.
- Winer, P., Muskens, I.S., Walsh, K.M., Vora, A., Moorman, A.V., Wiemels, J.L., Roberts, I., Roy, A., Smith, A.j. (2020), Germline variants in predisposition genes in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.*, 4(4), 672-675.
- Winters, A.C., Bernt, K.M. (2017), MLL-rearranged leukemias—an update on science and clinical approaches, *Front Pediatr.*, 5, 4.
- Wlodarski, M.W., Hirabayashi, S., Pastor, V., Stary, J., Hasle, H., Masetti, R., et al. (2016), Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents, *Blood*, 127(11), 1387–1397.
- Zambrano, E., Reyes-Múgica, M. (2023), Pediatric germ cell tumors, *Semin Diagn Pathol.*, 40(1), 52-62.
- Zhang J, McCastlain K, Yoshihara H, Xu B, Chang Y et. al. (2016), St. Jude Children’s Research Hospital–Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Deregulation of DUX4 and ERG in acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 48(12):1481-1489. doi: 10.1038/ng.3691.
- Zhang, J., Walsh, M.F., Wu, G., Edmonson, M.N., Gruber, T.A., Easton, J., et al. (2015), Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer, *New England Journal of Medicine*, 373(24), 2336–2346.

BÖLÜM 2

GENETİK DANIŞMANLIK

Elif EREN ÇİTAK¹

¹ Öğr.Gör.Elif EREN ÇİTAK, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yaşlı Bakım Programı

1. Giriş

Genetik danışmanlık mesleği, tıbbi genetik alanındaki ilerlemelere uygun olarak zaman içinde gelişen yeni bir tıbbi uzmanlık alanıdır. Genetik danışmanlar, hastaların genetik etiyojisini anlamalarına, genetik hastalık riskini değerlendirmelerine ve kendilerinde veya aile bireylerinde genetik bir bozuklukla karşılaşan kişilere destek sağlamalarına yardımcı olmak için becerilerini uygulayan yüksek lisans düzeyinde eğitilmiş kişilerdir. Genetik danışmanlık mesleğinin ilkelerini ve uygulamalarını tanımlamak da benzer şekilde zaman içinde gelişti ancak mesleğin temel yol gösterici ilkeleri, hasta özerkliği ve hasta odaklı bakım kavramına dayanmaya devam etti. Hastalıkların altında yatan genetik nedenler netleştikçe, genetik danışmanların uygulama alanları genişledi ve çeşitli klinik uygulamalara olanak tanıdı (Cohen, 2020).

“Genetik danışmanlık” terimi 1947 yılında Amerika’nın öncü genetikçilerinden Sheldon Reed tarafından ortaya atıldı. Başlangıçta danışmanlık doktorlar tarafından sağlanırken, 1969’da yeni bir sağlık profesyoneli olan genetik uzmanı yetiştirmek için ilk yüksek lisans programı Sarah Lawrence College’da açıldı (Marks ve Richert, 1976). İlk olarak 1972 yılında Amerikan İnsan Genetiği Derneği Genetik Danışmanlık Komitesi tarafından genetik danışmanlık tanımlandı. Ancak genetik danışmanlık uygulamasının danışmanlık bileşenini tam olarak yansıtmamasından dolayı günümüzde daha sıklıkla Amerika Ulusal Genetik Danışmanlar Derneği (NSGC)’nin yapmış olduğu tanım kabul görmektedir. Amerika Ulusal Genetik Danışmanlar Derneği 2003 yılında genetik danışmanlığı, “insanların hastalığa genetik katkılarının tıbbi, psikolojik ve ailesel etkilerini anlamalarına ve bunlara uyum sağlamalarına yardımcı olma süreci ve bu sürece hastalığın ortaya çıkma veya tekrarlama olasılığını değerlendirmek için aile ve tıbbi öykülerin yorumlanmasının, kalıtım, test etme, yönetim, önleme, kaynaklar ve araştırma hakkında eğitimin, bilgilendirilmiş seçimleri ve riske veya duruma uyum sağlamayı teşvik etmeye yönelik danışmanlığın entegrasyonu” şeklinde tanımlamıştır (Resta, Biesecker, Bennett, Blum, Hahn ve ark., 2006).

Genetik danışmanların rolü, NSGC tanımında açıklanan klinik rolleri en tutarlı şekilde içerse de, birçok genetik danışman artık birçok yerde araştırma, laboratuvar, endüstri, eğitim, politika ve savunuculuk pozisyonlarında da çalışmakta ve klinik uygulama kapsamı hem ülkeler içinde hem de ülkeler arasında değişmektedir. Genetik danışmanlığın bir meslek olarak ortak noktası, bireylerin öncelikle kalıtsal bozukluklar ve ilgili genetik testler alanında çalışması, bunlardan etkilenen hastalara ve ailelerine eğitim ve duygusal destek sağlamasıdır. 2018 itibarıyla genetik danışmanlık, en sık obstetrik, pediatri (nadir hastalıklarla ilgilenir), onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji olmak üzere hemen hemen tüm tıbbi uzmanlık alanlarında varlığını gösteren bir sağlık mesleğidir (Abacan, Alsubaje, Barlow-Stewart, Caanen, Cordier ve ark., 2019).

2. Genetik Danışmanlıkta Etik Çerçeve

Genetik danışmanlar başlangıçtan bu yana, hastaların ve ailelerin çeşitli koşullara uyum sağlamalarına ve güçlü duygulardan etkilenen kararlar almalarına yardımcı olmuştur. Bunu yaparken, etik ilkeleri hastalarının çeşitli değerleriyle uzlaştırmak zorunda kalmışlardır. Bu zorluk tıpta benzersiz olmasa da, genetik danışmanları orantısız bir şekilde meşgul etmiştir (Jamal, Schupmann ve Berkman, 2019).

Tarihsel olarak, genetik danışmanlık mesleği uygulamayı yönlendirmek için 'yönlendirici olmama' ilkesine güvenmiştir. Yönlendirici olmama genetik danışmanlıkta zorlama veya iknanın önlenmesi (Hamby ve Biesecker, 2000), hastalara kendi değerlerini empoze etmeme taahhüdü (Fine, 1993) ve özerk karar almayı destekleyen bir danışmanlık stratejisi (Bartels_Dianne, LeRoy, McCarthy ve Caplan, 1997) gibi birçok çeşitli şekillerde tanımlanmıştır. Yönlendirici olmama yoluyla uygulama yapmanın temel etik gerekçesi, büyük ölçüde hasta karar alma sürecine müdahale etmeme olarak yorumlanan bireysel hasta özerkliğine saygı göstermektir (Stern, 2009). Bu anlayış, özellikle üreme seçimi ve engellilik hakları konusunda kişilere karşı gerçek bir saygıdan doğmuştur. Mesleğin yönlendirici olmama konusundaki vurgusu, genetik danışmanlığı örneğin ahlaki açıdan sıkıntılı geçmişinden uzaklaştırma çabası olarak da anlaşılmıştır (Resta, 1997).

Çağdaş genetik danışmanlar, mesleğin ortaya çıktığı ortamlardan büyük ölçüde farklı ortamlarda çalıştığından, genetik danışmanlık uygulamasını yönlendiren etik değerler dengesinin yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir. Geçmişte, çoğu genetik danışman nadir görülen, yaşamı değiştiren durumların teşhisiyle ilgilenmekteydi. Bugün, birçok danışmandan sağlık risklerini değerlendirmesi ve genom rehberliğindeki tıbbi yönetimin hastalık morbiditesini ve mortalitesini etkileyebileceği bazı durumlar da dahil olmak üzere çeşitli tıbbi alt uzmanlık alanlarında karar vermeyi kolaylaştırması istenmektedir. Genetik test ve aile geçmişi değerlendirmesi artık daha yoğun kanser taramasına ihtiyaç duyan hastaları veya belirli ilaçlara olumsuz tepki veren hastaları belirlemek için kullanılmaktadır. Genetik, insanların farklı ahlaki görüşlere sahip olduğu duygusal ve etik sorunlara değindiğinde bile, ilgili testlerin yorumlanmasını daha karmaşık hale getirmektedir. Bu karmaşıklık, genetik bilginin yanlış yorumlanması veya zararlı etkilerle uygunsuz şekilde kullanılması riskini arttırmaktadır (Farmer, Bonadies, Mahon, Baker, Ghate ve ark., 2019). Bu gelişmelerin ışığında genetik danışmanların uzmanlığı her zamankinden daha fazla önem kazandığını söyleyebilmekteyiz.

Genetik danışmanlıkla ilgili etik konuların karmaşıklığı ve sayısının artması, yönlendirmeme kavramının hastalarla terapötik ilişkiler kurma çabalarında ters etki yaratması nedeniyle yönlendirmeme kavramı genetik ve genomik alandaki son on yıldaki gelişmeleri de göz önünde bulundurduğu-

muzda giderek artan bir baskı altına girmiştir (Jamal, Schupmann ve Berkman, 2019). Mesleğin tarihsel olarak yönlendirici olmama vurgusunun bir sonucu olarak, genetik danışmanların uygulamalarının bir parçası olarak normatif iddialarda bulunma veya önerilerde bulunma yetkileri konusunda bazı karışıklıklar doğmuştur. Bu karışıklık, genetik danışmanların bazı klinik ortamlarda giderek daha kanıta dayalı önerilerde bulunduğu dair kanıtlara rağmen devam etmektedir (Kruger, Redlinger-Grosse, Walters, Ash, Cragun ve ark., 2019).

Tüm bunlarla birlikte 1990'lardan bu yana genetik danışmanlık için yönlendirici olmamanın bir rehber kavram olarak terk edilmesi gerektiğini savunan araştırmalar söz konusudur. Yönlendirici olmamaya karşı argümanlar arasında, danışmanın danışmanlık alan kişilerle etkileşimini sınırlaması (Bisecker, 2002), danışmanların kanıta dayalı tıbbi önerileri tartışmasını engellemesi (Clarke, 2017), pratik olarak elde edilebilir olmaması (Brock, 1991) ve mesleğin Batı kültürel önyargısını yansıtmaması (Weil, 2003) yer almaktadır.

Genetik danışmanlıkta özerklik: Yönlendirici olmama konusunun içerisinde genetik danışmanları zorlayıcı faktörlerin arasında bireye saygıyı teşvik etme yer almaktadır. Bu saygı, danışmanlar genetik rahatsızlıkları olan kişilerin yaşamış deneyimleri hakkında bilgi sunduklarında özellikle önem kazandığı görülmektedir. Ayrıca, genetik danışmanlığın değindiği birçok tercihe duyarlı alanda hasta özerkliğine saygı gösterme ihtiyacı genetik danışmanlıkta etik çerçevenin önemli bir unsurunu oluşturmaktadır (Jamal ve ark., 2019).

Biyoetikte, bir bireyin neyin iyi olduğuna (kendisi için) dair kendi anlayışını tanımlama hakkının tanınması, uzun bir tıbbi paternalizm geçmişine bir yanittir (Fine, 1993). Özellikle genetik danışmanlıkta, hasta özerkliğine değer vermek, üreme, gebelik yönetimi, genetik bir rahatsızlıkla yaşama ve özel gereksinimli çocuk yetiştirme hakkındaki kararların duygusal olarak karmaşık ve nüanslı doğasına saygıyı ifade eder. İnvaziv olmayan doğum öncesi testlerin yaygın olarak tanıtılmasından bu yana, kanıtlar kadınların özerkliğinin doğum öncesi risk değerlendirmesinin rutin hale getirilmesiyle tartışmalara açıldığını göstermektedir. Bu eğilim, danışmanların potansiyel ebeveynlerin kendi değerleriyle tutarlı bir şekilde çocuk sahibi olma konusunda düşünceli ve karar alma süreçlerine aktif olarak katılmalarına yardımcı olmasını her zamankinden daha önemli hale getirmektedir (Lewis, Hill ve Chitty, 2017). Bununla birlikte, genetik danışmanların genetik durumlar ve üreme planlaması hakkında dengeli, yargılayıcı olmayan bilgi sağlama konusundaki uzun süredir devam eden bağlılıklarını destekleyen politikaların geliştirilmesi de önemlidir (Jamal ve ark., 2019).

Bireysel özerkliğin ve kişilere saygı ile ilişkili kavramın genetik danışmanlıkta değerli olmasıyla birlikte, diğer hususlara kıyasla bu ilkelerin ge-

netik danışmanları belirli konular hakkında önerilerde bulunmaya motive edebilecek konularda etkinliğini göz önünde bulundurmak gerekir. Profesyonel önerilerde bulunmak ile hasta özerkliğine saygı göstermek arasındaki gerilim belki de doğum öncesi genetik danışmanlık bağlamında en belirgin olsa da, deneysel veriler birçok kadının hangi doğum öncesi genom dizileme sonuçlarının alınacağına dair net önerilerden yana olduğunu (Sullivan, Bayefsky, Wakim, Huddleston, Biesecker ve ark., 2019) ve doğum öncesi karar alma konusunda hissettikleri sorumluluk yükünün bir danışmandan olumlu onay alarak hafifletilebileceğini göstermektedir (Salema, Townsend ve Austin, 2019). Bazı potansiyel ebeveynlerin doğum öncesi testleri hakkında rehberlik istemesi, genetik danışmanın bir hastanın hamileliği hakkında özerk seçimler yapma hakkını geçersiz kılması gerektiği anlamına gelmez. Aksine, tüm potansiyel ebeveynlerin gebelik riski değerlendirmesi konusunda tam bir karar bağımsızlığı için destekler (Jamal ve ark., 2019).

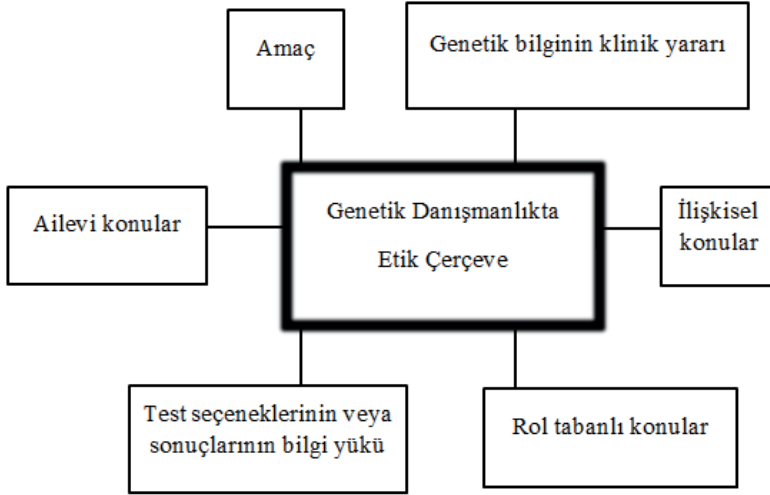
Genetik danışmanlıkta ilişkisel yaklaşım: Bu modele göre danışmanlığın amacı, hastaların duygusal ve bilgisel ihtiyaçlarını karşılamak için onlarla terapötik bir ilişki geliştirmektir. ‘İlişkisel özerklik’ kavramı, psikoterapötik genetik danışmanlıkla ilgili temel ilkeyi tanımlamak için kullanılmaktadır (Ryan, Virani ve Austin, 2015). “Kişilerin sosyal olarak yerleşik olduğu ve aktörlerin kimliklerinin sosyal ilişkiler bağlamında oluştuğu ve kesişen sosyal belirleyicilerin karmaşıklığı tarafından şekillendirildiği inancı” (Mackenzie ve Stoljar, 2000) olarak tanımlanan ilişkisel özerklik, genetik danışmanlık sürecinin temel bir parçası olan bireysel ve ailevi çıkarlar arasındaki etkileşimi yakalamaktadır. Klinisyenlerin, hastayla ilişkisel bir bağ geliştirerek hastaya anlamlı rehberlik sağlayabileceğini kabul eder ve onları aynı anda hastaların ve aile üyelerinin duygusal ihtiyaçlarına katılmaya teşvik etmektedir (Walter ve Ross, 2014).

İlişkisel faktörler, genetik danışmanlığın hem öğretim hem de eğitim işlevlerini tanımlayan ve hastaların duygularının, deneyimlerinin ve özelliklerinin onları benzer gerçekler ışığında farklı kararlar almaya yönlendirdiğini kabul eden Karşılıklı Katılım Modeli’nde (REM) de merkezi bir rol oynamaktadır (Veach, Bartels ve LeRoy, 2007). Bu modelin güçlü yönlerinden biri, danışmanlık ilişkisini genetik danışmanların yaptığı şeyin merkezinde tutarken doğru bilgi sağlamanın değerini vurgulamasıdır. Buna karşın ilişkisel teoriler, kendi başlarına özerklik ve diğer etik değerler arasındaki çatışmaları belirlemek ve dengelemek için bir çerçeve sağlamamaktadır.

Uyarlanmış etik çerçeve: Jamal ve arkadaşları (2019), genetik danışmanlık uygulamasında oluşturdukları etik çerçevede yarar sağlama ile zarar vermemeye ilkesindeki rolleri daha açık tanımlamakla birlikte bireysel özerkliğe de vurgu yapılmıştır. Genetik danışmanlıkta özerkliğe ilişkin daha kapsamlı anlayışla, genetik danışmanlardan genetik konuda bilgilendirilmiş hastaların, kendine güvenen ve gönüllü karar alma süreçlerine dahil etmelerine yar-

dımcı olacak altı farklı boyut ele alınmıştır (Şekil 1). Etik çerçevenin yeniden uyarlanması, genetik danışmanlık ilişkisinin derinliğini ve bir danışmanın sağlık hizmetlerindeki rolünü uygulamayı etkileyen faktörler ele alınarak ilişki teorinin genetik danışmanlık için önemi kabul edilmiş, ayrıca, genetik danışmanların aileyi önemli bir birim olarak ele alma konusunda etik olarak yükümlü oldukları ileri sürülmüştür.

Genomik testler, farklı önleme ve tedavi seçenekleri olan hastalıklar hakkında bilgi sağlayabilir. Devam eden araştırmalar, farklı genlerdeki bulgularla ilişkili mevcut müdahalelerin etkinliği ve klinik bir sonucun ciddiyetini ve olasılığını hesaba katan kriterlere göre hangi genetik bulguların “eyleme geçirilebilir” olarak kabul edildiğine dair kanıtlar üretmektedir (Webber, Hunter, Biesecker, Buchanan, Clarke ve ark., 2018). “Eyleme geçirilebilir genetik bilgi” kavramı, hastaların finansal, aile planlaması ve yaşam tarzı kararlarını etkileyen sonuçları içerecek şekilde geniş bir şekilde yorumlanabilir veya etkili tıbbi müdahalelere işaret eden sonuçların bir alt kümesi olarak dar bir şekilde yorumlanabilir. Görüşme verileri, hastaların eyleme geçirilebilirlik algılarının büyük ölçüde bağlama bağlı olduğunu ve hastaların tıbbi profesyonellerden daha geniş bir eyleme geçirilebilirlik kavramını benimsediğini göstermektedir (Jamal ve ark., 2019).



Şekil 1. Genetik danışmanlıkta etik çerçeve

Kaynak: Jamal, L., Schupmann, W., Berkman, B.E. (2019), *An ethical framework for genetic counseling in the genomic era*, *J Genet Couns*, 29(5), 718-727.

3. Genetik Danışmanlığın Amacı

Genetik danışmanlık çok yönlü bir meslektir. Genetik danışmanlık sürecinin hedefleri arasında;

- Test seçenekleri hakkında bilgi sağlamak,
- Psikolojik refahı değerlendirmek,
- Hastaların ve ailelerin genetik risk hakkında iletişim kurmasına yardımcı olmak,
- Keder ve kayba uyumu kolaylaştırmak,
- Sonuçları yorumlamak,
- Karar alma ve yönlendirmelere yardımcı olmak veya bunların kombinasyonu yer alabilir (Resta ve ark., 2006).

Genomik test ve aile geçmişi değerlendirmesi, bazen teknik ve sıradan amaçla, bazen de güçlü duygular ve farklı bakış açıları uyandıran niteliksel olarak farklı soruları yanıtlamak amacıyla kullanılabilir. Genetik danışmanlığın temel yönlerinden biri hastaların hedeflerini ortaya çıkarmak ve bu noktada kişinin neye değer verdiği konusunda varsayımlarda bulunmamaktır.

Genetik test ve aile geçmişi değerlendirmesinin kullanıldığı bağlamlarda, bazı hedefler diğerlerinden daha fazla ahlaki fikir birliğiyle karşılanmaktadır. Örneğin, kadınlar, zihinsel engelliliğe neden olan sendromların doğum öncesi teşhis edilmesi konusunda geniş kapsamlı ortak görüşlere sahip olmakla birlikte kürtaj konusu sürekli olarak ayrıştırıcı nokta olmuştur (Sapp, Hull, Duffer, Zornetzer, Sutton ve ark., 2010; van Schendel, Kater-Kuipers, van Vliet-Lachotzki, Dondorp, Cornel ve ark., 2017). Lim ve arkadaşları (2017), yaptıkları çalışmada çoğu insanın analitik olarak geçerli test sonuçlarını ve hastalıkla ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indirebilecek kanıtlanmış, düşük riskli müdahaleleri değerli gördüğünü bildirmiştir. Bu noktada, genetik danışmanlığın amacını mevcut testlerin güçlü ve zayıf yönleri hakkında bilgi gibi teknik bilgi vermek olduğunda, hastalara önerilerde bulunmak için daha fazla yetki alanına sahip olduğu sonucuna ulaşılabilir. Aynısı, genetik test veya aile geçmişi değerlendirmesinin, hastanın fiziksel veya duygusal acısının en aza indirilmesi gibi yaygın olarak iyi olduğu anlaşılan bir sonucu kolaylaştırma potansiyeline sahip olduğu durumlarda da geçerlidir.

Genetik danışmanların genetik süreç hedeflerinin belirlenmesinde ahlaki fikir birliği veya tartışma derecesi kabul edilebilirliğini belirlemek için kullanmaları gereken tek bilgi kaynağı değildir. Böyle bir mantık, danışmanları hastaların azınlığı tarafından benimsenen ve güçlü bir şekilde desteklenen değerleri reddetmeye yönlendirebilir. Bununla birlikte, kamuoyunun tutumları ve/veya tıp uzmanlarının fikir birliği, belirli bir danışmanlık hedefi ile ilgili olarak önemli olan değerler ve çıkarlar yelpazesi hakkında yararlı

bilgiler sağlayabilir. Bu, kamuoyunun tutumları hakkındaki bilgilerin belirli durumlarda bir hastanın kendi değerlerini ifade etmesinin yerini alabileceği anlamına gelmemekle birlikte dikkate alınması gereken birçok husustan yalnızca birini oluşturmaktadır (Jamal ve ark., 2019).

4. Yeni Nesil Dizilemede (NGS) Genetik Danışmanlık

Genetik danışmanlık, potansiyel kalıtsal bir bileşene sahip bir bozukluk geliştirme riski taşıyan hastalara veya yakınlarına, bozukluğun sonuçları, onu geliştirme veya iletme olasılığı ve riskin nasıl önlenebileceği, kaçınılabileceği veya iyileştirilebileceği konusunda tavsiyelerde bulunulması sürecidir. Ayrıca, etkilenen ve/veya risk altında olan bireylerin genetik bir bozukluğun doğasını, iletilmesini ve aile planlamasında kendilerine açık olan seçenekleri daha iyi anlamalarına yardımcı olmayı amaçlayan bir eğitim süreci olarak da tanımlanmaktadır (Harper, 1998).

Genetik danışmanlık, geçmişte geleneksel olarak büyük ölçüde tek gen bozuklukları veya Mendelyen hastalıklarla ilgilenirdi. Ancak, genomik teknolojilerin ilerlemesiyle, çok faktörlü hastalıklarda yeni bir dönemi başlamaıyla birçok hastalıkta tek gen bozukluğu, tek nükleotid polimorfizmlerinin varlığı gibi durumların dahi hastalığın arka planını oluşturduğu bildirilmiştir. Örneğin, bir çalışma BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında diğer genetik faktörlerin yumurtalık kanseri riskiyle ilişkisine odaklanılmıştır (Vigorito, Kuchenbaecker, Beesley, Adlard, Agnarsson ve ark., 2016). Bu gelişmelerle birlikte, yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisi, birden fazla genin aynı anda analiz edilmesini sağlayarak, birden fazla varyant üzerinde veri sunarak genetik danışmanlığı daha zorlu ve karmaşık hale getirmiştir. Bu karmaşıklık, vaka bazında değerlendirilmesi gereken farklı yaklaşımlar gerektiren binlerce senaryo olasılığı nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Yang ve Kim, 2018). Bu bağlamda, genomik ve her yerde bulunan ağlar çağında, genetik danışmanlıkta genel bir ilke ve yeni bir bakış açısı oluşturmak için büyük veri kaynağı içerisinde doğru bilgiyi bulmak önemli bir hale gelmiştir.

Ayrıca, NGS’de genetik danışmanlık açısından önemli bir yere sahip olan kavramlarda gelişmelerle birlikte yeniden güncellendi. Amerikan Tıbbi Genetik Koleji (ACMG) “tesadüfi bulgu” terimini “ikincil bulgu (SF)” olarak revize etti çünkü incelenecek belirlenmiş genler, tesadüfen bulunan bir genetik varyantın aksine kasıtlı olarak analiz edilmektedir (Kalia, Adelman, Bale, Chung, Eng ve ark., 2017). Buna karşılık, Avrupa İnsan Genetiği Derneği (ESHG) “istenmeyen bulgu (UF)” terimini tercih etti (van El, Cornel, Borry, Hastings, Fellmann ve ark., 2013).

Anamnez alma: Probandın (danışanın) tıbbi ve aile geçmişi özel bir odada bireysel olarak alınmalıdır. Net ve ayrıntılı bir soyağacının oluşturulması iyi bir genetik danışmanlığın temelini oluşturur (Harper, 1998). Soyağacı oluşturulurken yalnızca kesin bilgiler kullanılmalıdır. Mümkünse, proban-

dın yanıtlarının nesnel kanıtlarla doğrulanması önerilir. Probandın bir görüşme sırasında aile ilişkileriyle ilgili ayrıntılar dahil olmak üzere bazı yanlış bilgiler verebileceğini her zaman akılda tutmak önemlidir. Ailenin hem baba hem de anne tarafı için bilgi toplama konusunda aynı düzeyde çaba gösterilmelidir (Yang ve Kim, 2018).

Test seçimi: Moleküler genetik testlerin yanı sıra, genetik danışmanlık sırasında tamamlayıcı bilgi sağlamak için genellikle biyokimyasal testler gibi diğer laboratuvar testleri de dahil edilir. Ebeveyn testlerine devam edilip edilmeyeceği dikkatlice düşünülmelidir çünkü bu sonuçlar ebeveynlerde suçluluk duygusu yaratabilir. Bir hastalık ve ilgili genomik hakkındaki ilgili bilgilerin çoğu esasen literatür taraması yoluyla elde edilebilir; alandaki hızlı ilerleme göz önüne alındığında bilgiye ulaşımında kolaylaşmıştır. Bir mutasyon, doğrudan bir hastada veya dolaylı bağlantı analizi yoluyla gözlemlenebilir. Bilinmeyen öneme sahip birden fazla varyant (VUS) bulunduğu, dolaylı bağlantı analizi hangi VUS'un patojenik olma olasılığının daha yüksek olduğunu belirlemeye yardımcı olabilir. Genomikte devrim niteliğinde bir teknoloji olan NGS, bir gen paneli, tüm ekzom dizilemesi (WES) veya tüm genom dizilemesi (WGS) verilerinden oluşur. NGS gerçekleştirirken, bireysel genin kapsandığından ve performansın yeterli olduğundan emin olmak önemlidir (Yang ve Kim, 2018).

Tanınım sınırlılığı: Genetik test yapılmadan önce söz konusu hastalık için testlerin yasal olarak izin verilip verilmediği kontrol edilmelidir. Geç başlangıçlı bozukluklar için testler normalde birey tam bilgilendirilmiş onam verene kadar ertelenmelidir.

Risklerin tahmini: NGS verileri karşısında risk tahmini çok daha önemli hale gelir çünkü bir bireyden birden fazla patojenik varyant veya VUS elde edilebilir. Her varyantın anlamını probanda en iyi şekilde açıklamak için danışmanlar gözlemlenen varyantlarla ilişkili riskleri tahmin etmelidir. Örneğin, bir VUS farklı yöntemler kullanılarak diğer varyant türlerine yeniden sınıflandırılabilir (Park, Cho, Nam, Ki, Kim ve ark., 2016; Ryu, Kang, Nam, Kim, Yu ve ark., 2017).

İletişim ve destek: Test sonucu ilk açıklandığında, bulguyu probanda olumlu bir şekilde sunmanın bir yolunu bulmak çok önemlidir. Ayrıca, kalıtım şekliyle ilgili bilgi ebeveynlerde suçluluk duygusu yaratabileceğinden, bu konuyu tartışırken dikkatli ve ihtiyatlı bir yaklaşıma ihtiyaç vardır (Yang ve Kim, 2018).

Özerklik: Probandın özerkliği, başkalarının değer yargılarını dikkate almadan kendi tıbbi kararını verme hakkını ifade eder. Ancak, bireylere karar verme ve gizlilik hakları verilebilmesi için öncelikle özerk kararlar alma yeteneğine sahip oldukları kabul edilmelidir (Schneider, 2012). Özerk olmayan bireyler arasında çocuklar, zihinsel engelli veya hasta kişiler bulunur. Be-

lirli bir yaş aralığındaki kişiler, örneğin ergenler veya daha küçük çocuklar, bazı özerklik yönlerine sahip olarak düşünülebilir. Özerkliğe saygı, genetik danışmanlıkta temel bir nitelik olmasına rağmen, yine de bazı sınırlamalar vardır. Örneğin, ekonomik ve sosyal hususlar nedeniyle tüm probandların tüm tıbbi seçimlere eşit erişimi yoktur. Gerçekte, özerklik Batılılaşmış kültürle özgü bir etik yapıdır (Resta, 2010).

Özerkliğe eleştirel olmayan bağımlılık veya aşırı güven, hastalar ve aileler için olumsuz bir sonuca yol açabilir. Ailesel özerklik bazen bireysel özerklikten daha önemli olabilir. Bu nedenle, probandın özerkliği genetik danışmanlığın temel bir ilkesi olsa da, bu, özerkliğin her durumda diğer tüm değerlere hakim olması gerektiği anlamına gelmez. Aksine, genetik danışmanlıktaki özerklik kavramı, belirli bir toplumun kültürel normlarına uygun olarak uygulanmalıdır (Yang ve Kim, 2018).

Dikkate alınması gereken bir diğer önemli kavram, genetik danışmanın bir probandın kararını etkilemekten kaçınmaya çalıştığı bir genetik danışmanlık stratejisi olan yönlendirmesizliktir (Resta, 2010). “Benim yerimde olsaydın ne yapardın?” genetik danışmanlık sırasında bir probandın en sık karşılaştığı sorudur. Geleneksel ve teorik yanıt, bu soruyu cevaplamaktan kaçınmaktır. Ancak böyle bir kaçınma, bir probandın kendini çaresiz ve terk edilmiş hissetmesine neden olabilir. Danışmanlar, rasyonel ve nesnel gerçeklere dayalı açıklamalar ve örnekler sağlayarak hastanın sonuçların tam boyutunu hayal etmesine yardımcı olabilir. Danışmanlar bu tekniği kullanarak, hastanın karar verme sürecini desteklemeye yardımcı olabilecek bir sürece girerler.

Gizlilik: Gizlilik ilkesi kültürel geçmişe de oldukça bağlıdır ve bu nedenle toplumdan topluma veya hatta aynı toplumdaki bir gruptan diğerine değişir. Örneğin bir toplumda, yaşlı insanlar genetik test sonuçlarını aile üyeleri arasında paylaşmakta sorun yaşamazken, daha genç insanlar genetik test sonuçlarını paylaşmanın, aile üyeleri arasında paylaşılsa bile, kişinin gizliliğine bir ihlal teşkil ettiğini düşünebilir (Yang ve Kim, 2018).

5. Genetik Danışmanlıkta Güncel Etik Sorunlar

Bilme hakkı/Bilmeme hakkı: Genetik danışmanlıkta “bilmeme hakkı” kavramı yoğun bir şekilde tartışılmıştır. Hofmann (2016), bilgi doğru ve/veya eyleme dönüştürülebilir olmadığı sürece bilmemenin mutluluk olduğu konusunda ısrarcı olmuştur. Dünya çapında yapılan çeşitli çalışmalara göre, Huntington hastalığı riski taşıyan bireylerin yaklaşık %80’i taşıyıcı durumlarını bilmek istememiştir (Robins Wahlin, 2007). Tıbben eyleme dönüştürülebilir hastalıklar için bile, bazı bireyler risk durumlarını bilmemekten rahatsızlık duymamaktadır (Shahmirzadi, Chao, Palmaer, Parra, Tang ve ark., 2014). Dahası, WES veya WGS verileriyle veya hatta çoklu gen paneli testiyle bilmeme hakkını güvence altına almak teknik olarak basit değildir, çünkü bu,

probandın üretilen büyük miktardaki veri arasından neyi bilmek istediğine ve neyi bilmek istemediğine karar vermesine yardımcı olmak için muazzam miktarda zaman ve çaba gerektirecektir.

Zorlama: Danışmanların, probandın akrabaları da dahil olmak üzere danışan verilerini hiçbir üçüncü tarafa vermeyerek danışan gizliliğine saygı göstermeleri gerekmektedir (Schneider, 2012). Probandın genetik test sonuçlarını akrabalarıyla paylaşmak istemediğinde veya genetik test sonuçlarını bazı akrabalarıyla paylaşmak istediğinde etik ikilemler ortaya çıkabilir. Ancak bazı araştırmacılar, doktorun gizlilik görevinin mutlak olmadığını belirtmiş, bazı çok özel durumlarda, kamu yararı veya diğer bireylerde yaralanma veya ciddi sağlık hasarının önlenmesi için gizliliğin göz ardı edilebileceğini savunmuştur (Husted, 2014).

Üreme karar verme: Günümüzde Dünya’da, popülasyondan hastalığa neden olan gen varyantlarını ortadan kaldırmak için “tasarımlı bebekler” yaratmaya yönelik kümelenmiş düzenli aralıklarla kısa palindromik tekrarlar (CRISPR)/Cas9 gen düzenleme yöntemleri gibi uygulanabilir teknikler bulunmaktadır. Bu nedenle, gen düzenlemeyle ilgili bu olasılık ve diğer konular genetik çeşitlilik açısından derinlemesine tartışılırken; toplumun, hastalıklı bireyleri desteklemek ve korumak için dayanışma içinde bir araya gelmesi gerekliliği de mutlaka ele alınmalıdır (Yang ve Kim, 2018).

Çocukların test edilmesi: Çocuklar yasal olarak her ne kadar özerk olmayan bireyler arasında yer alsalar da, mümkün olduğunca test ve tedavi için çocuklardan da yaşına ve gelişimine uygun olarak onay alınması doğru olacaktır. Bir ergenin isteklerinin ebeveynlerinin istekleri kadar önemli sayılması için gereken kesin bir yaş yoktur. Bu karar kültürel, ailevi, yasal ve bireysel bazda değişecektir. Düşünüldüğünde, genetik danışmanlık sırasında farklı yaşlardaki ergenler, 13 yaşında ilkokuldan liseye geçiş dönemine kıyasla 15 ila 16 yaşlarında daha fazla istikrar duygusuna sahip olduklarını hisseder; bu da önemli bir sosyal uyum ve kabul edilmeme korkularıyla ilişkilendirilir (Pichini, Shuman, Sappleton, Kaufman, Chitayat ve ark., 2016).

6. Genetik Danışmanlıkta Güncel Çalışmalar

Amerikan Tıbbi Genetik Koleji (ACMG), 59 tıbbi olarak uygulanabilir gen içeren klinik genom dizileme verilerine dayalı olarak ikincil bulgu bildirimine ilişkin önerileri güncelledi (Kalia ve ark., 2017). Avrupa İnsan Genetiği Derneği ayrıca yalnızca klinik olarak uygulanabilir istenmeyen bulgu bildirimini önerdi (Hehir-Kwa, Claustres, Hastings, van Ravenswaaij-Arts, Christenhusz ve ark., 2015). Bilinmeyen öneme sahip birden fazla varyant (VUS) bildirim konusunda çok çeşitli görüşler bulunmaktadır. ACMG, ikincil olarak bildirilmesi gereken varyantları bilinen patojenik ve beklenen patojenik varyantlar olarak sınıflandırdı. Beklenen patolojik varyantı “daha önce bildirilmemiş ve bozukluğa neden olması beklenen tipte bir dizi varyasyonu”-

nu olarak tanımladı (Green, Berg, Grody, Kalia, Korf ve ark., 2013). Bu öneri, beklenen patojenik varyantların bildirilmesi gereken veya bildirilmemesi gereken genleri sınıflandırdı. Ancak, ESHG, VUS bildirim konusunda hâlâ bir fikir birliğine varamadı. ACMG'nin önerisine göre, ikincil bulgu bildiriminde çocuklara yönelik bir sınırlama getirilmedi.

Dikkate alınmaya değer diğer hususlar arasında hastalığa karşı tutumlar, toplumun değerleri ve kültürü yer alır. Bu nedenle, Yang ve Kim (2018) şiddetli bir rekabet ortamı nedeniyle öjeniğe karşı savunmasız olan toplumlarda, istenmeyen bulgu veya VUS'u bildirmenin daha fazla önem taşıdığını ifade etmiştir. Dikkate alınması gereken bir diğer konu, istenmeyen bulgu araştırma ortamında üretilen WGS ve WES bulgularının açıklanması ile ilgili kararlar, genellikle klinik bir ortamda karar almaktan çok daha etik açıdan tartışmalıdır. Bu nedenle, Hallowell ve arkadaşları (2015), örnek toplama amacıyla ilgili daha fazla şeffaflık, araştırma ve klinik bağlamlar arasında geçiş için daha açık protokoller ve hastalara/araştırma katılımcılarına tesadüfi bulguların üretilme potansiyeli ve önemi, bunun sonucunda alınabilecek eylemler konusunda daha ayrıntılı uyarılar sağlanması çağrısında bulunmuştur. Farklı toplumlar arasında farklı görüşler olabilir; bu nedenle, SF/UF tercihine yönelik araştırma Türk nüfusunda da yürütülmelidir.

Tüm vücudu etkileyen genetik varyantların karmaşıklığı, proband ve aile dinamiklerinin sunduğu spesifik tıbbi sorunlar, giderek artan sorunlara dönüşebilir. Bu nedenle, NGS çağında tıp hakkında genel bilgiye her zamankinden daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda, geleneksel tıp uzmanlıklarının NGS verilerinden elde edilen sonuçları doğru şekilde yorumlamak için gereken uygun hizmetlerin sağlanması için politikaların geliştirilmesi, etkili genetik danışmanlık sağlamak için NGS dahil genomik için ek eğitim alması, genetik danışmanlık sağlayıcılara hizmet içi eğitim programlarının sürekliliğinin sağlanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Abacan, M., Alsubaie, L., Barlow-Stewart, K., Caanen, B., Cordier, C., Courtney, E., Davoine, E., Edwards, J., Elackatt, N.J., Gardiner, K., Guan, Y., Huang, L.H., Malmgren, C.I., Kejrival, S., Kim, H.J., Lambert, D., Lantigua-Cruz, P.A., Lee, J.M.H., Lodahl, M., Lunde, Å., Macaulay, S., Macciocca, I., Margarit, S., Middleton, A., Moldovan, R., Ngeow, J., Obregon-Tito, A.J., Ormond, K.E., Paneque, M., Powell, K., Sanghavi, K., Scotcher, D., Scott, J., Juhé, C.S., Shkedi-Rafid, S., Wessels, T.M., Yoon, S.Y., Wicklund, C. (2019), The Global State of the Genetic Counseling Profession, *Eur J Hum Genet.*, 27(2), 183-197.
- Bartels Dianne, M., LeRoy, B.S., McCarthy, P., Caplan, A.L. (1997), Nondirectiveness in genetic counseling: A survey of practitioners, *American Journal of Medical Genetics*, 72(2), 172-179.
- Biesecker, B.B. (2002), Reproduction Ethics, The Ethics of Reproductive Genetic Counseling: Nondirectiveness, *In Encyclopedia of Ethical, Legal and Policy Issues in Biotechnology*. 10.1002/0471250597.mur089.
- Brock, D.W. (1991), The Ideal of Shared Decision Making Between Physicians and Patients, *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 1(1), 28-47.
- Caplan, A.L. (1993), Neutrality Is Not Morality: The Ethics of Genetic Counseling, Bartels, D.M., LeRoy, B.S., Caplan, A.L. (Eds.), *Prescribing Our Future: Ethical Challenges in Genetic Counseling*, 149-165.
- Clarke, A.J. (2017), The Evolving Concept of Nondirectiveness in Genetic Counseling, Harper, P.S., Doetz, S., Petermann, H. (Ed.), *History of Human Genetics: Aspects of Its Development and Global Perspectives*, Retrieved from.
- Cohen, L. (2020), The de-coders: A historical perspective of the genetic counseling profession, *Birth Defects Res*, 112(4), 307-315.
- Farmer, M.B., Bonadies, D.C., Mahon, S.M., Baker, M.J., Ghate, S.M., Munro, C., Matloff, E.T. (2019), Adverse Events in Genetic Testing: The Fourth Case Series, *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 25(4), 231-236.
- Fine, B.A. (1993), The Evolution of Nondirectiveness in Genetic Counseling and Implications of the Human Genome Project, Bartels, D.M., LeRoy, B.S., Caplan, A.L. (Ed.), *Prescribing Our Future: Ethical Challenges in Genetic Counseling*.
- Green, R.C., Berg, J.S., Grody, W.W., Kalia, S.S., Korf, B.R., Martin, C.L., McGuire, A.L., Nussbaum, R.L., O'Daniel, J.M., Ormond, K.E., Rehm, H.L., Watson, M.S., Willams, M.S., Biesercker, L.G., *American College of Medical Genetics and Genomics*. (2013), ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing, *Genet Med.*, 15, 565-574.
- Hallowell, N., Hall, A., Alberg, C., Zimmern, R. (2015), Revealing the results of whole-genome sequencing and whole-exome sequencing in research and clinical investigations: some ethical issues, *J Med Ethics.*, 41, 317-321.
- Hamby, L., Biesecker, B. (2000), What difference the disability community arguments

should make for the delivery of prenatal genetic information, Parens, E., Asch, A. (Ed.), *Prenatal Testing and Disability Rights*, 340–357. Washington, D.C: Georgetown University Press.

Harper, P. (1998), *Practical genetic counselling. 5th ed.* Woburn, MA: Butterworth-Heinemann, 3–4.

Hehir-Kwa, J.Y., Claustres, M., Hastings, R.J., van Ravenswaaij-Arts, C., Christenhusz, G., Genuardi, M., Melegh, B., Cambon-Thomsen, A., Patsalis, P., Vermeesch, J., Cornel, M.C., Searle, B., Palotie, A., Capoluongo, E., Peterlin, B., Estivill, X., Robinson, P.N. (2015), Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing, *Eur J Hum Genet.*, 23, 1601–1606.

Hofmann, B. (2016), Incidental findings of uncertain significance: To know or not to know-that is not the question, *BMC Med Ethics.*, 17, 13.

Husted, J. (2014), Autonomy and a right not to know. In: Chadwick R, Levitt M, Shickle D, editors. *The right to know and the right not to know.* 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 24–37.

Jamal, L., Schupmann, W., Berkman, B.E. (2019), [An ethical framework for genetic counseling in the genomic era](#), *J Genet Couns.*, 29(5), 718-727.

Kalia, S.S., Adelman, K., Bale, S.J., Chung, W.K., Eng, C., Evans, J.P., Herman, G.E., Hufnagel, S.b., Klein, T.E., Korf, B.R., McKelvey, K.D., Ormond, K.E., Richards, C.S., Vlangos, C.N., Watson, M., Martin, C.L., Miller D.T. (2017), Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, *Genet Med.*, 19, 249–255.

Kruger, V., Redlinger-Grosse, K., Walters, S.T., Ash, E., Cragun, D., McCarthy Veach, P., Zierhut, H.A. (2019), *Development of a motivational interviewing genetic counseling intervention to increase cascade cholesterol screening in families of children with familial hypercholesterolemia.* *Journal of Genetic Counseling*, 10.1002/jgc4.1145.

Lewis, C., Hill, M., Chitty, L.S. (2017), Offering non-invasive prenatal testing as part of routine clinical service. Can high levels of informed choice be maintained?, *Prenatal Diagnosis*, 37(11), 1130–1137.

Lim, Q., McGill, B.C., Quinn, V.F., Tucker, K.M., Mizrahi, D., Patenaude, A.F., Warby, M., Cohn, R.J., Wakefield, C.E. (2017), Parents' attitudes toward genetic testing of children for health conditions: A systematic review, *Clinical Genetics*, 92(6), 569–578.

Mackenzie, C., Stoljar, N. (2000), *Relational Autonomy: Feminist Perspectives on Autonomy, Agency, and the Social Self.* Oxford University Press.

Marks, J.H., Richert, M.L. (1976), The genetic associate: A new health Professional, *American Journal of Public Health*, 66, 388-390, 18 Mart 2024 tarihinde <https://ajph.aphapublications.org/doi/epdf/10.2105/AJPH.66.4.388> adresinden alındı.

- Park, K.S., Cho, E.Y., Nam, S.J., Ki, C.S., Kim, J.W. (2016), Comparative analysis of BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance in patients with breast cancer: a multifactorial probability-based model versus ACMG standards and guidelines for interpreting sequence variants, *Genet Med.*, 18, 1250–1257.
- Resta, R.G. (1997), Eugenics and nondirectiveness in genetic counseling, *Journal of Genetic Counseling*, 6(2), 255–258.
- Resta, R., Biesecker, B.B., Bennett, R.L., Blum, S., Hahn, S.E., Strecker, M.N., Williams, J.L. (2006), A new definition of genetic counseling: National Society of genetic counselors' task force report, *Journal of Genetic Counseling*, 15, 77–83.
- Resta, R. (2010), *Complicated shadows: a critique of autonomy in genetic counseling*. In: Leroy B, Veach P, Bartels DM, editors. *Genetic counseling practice: advanced concepts and skills*. New Jersey: Wiley-Blackwell, 22.
- Pichini, A., Shuman, C., Sappleton, K., Kaufman, M., Chitayat, D., Babul-Hirji, R. (2016), Experience with genetic counseling: the adolescent perspective, *J Genet Couns.*, 25, 583–595.
- Ryan, J., Virani, A., Austin, J.C. (2015), Ethical issues associated with genetic counseling in the context of adolescent psychiatry, *Applied & Translational Genomics*, 5, 23–29.
- Ryu, J.M., Kang, G., Nam, S.J., Kim, S.W., Yu, J., Lee, S.K., Bae, S.Y., Park, S., Paik, H.J., Kim, J.W., Park, S.S., Lee, J.E., Kim, S.W. (2017), Suggestion of BRCA1 c.5339T>C (p.L1780P) variant confer from 'unknown significance' to 'Likely pathogenic' based on clinical evidence in Korea, *Breast.*, 33, 109–116.
- Salema, D., Townsend, A., Austin, J. (2019), Patient decision-making and the role of the prenatal genetic counselor: An exploratory study, *Journal of Genetic Counseling*, 28(1), 155–163.
- Sapp, J.C., Hull, S.C., Duffer, S., Zornetzer, S., Sutton, E., Marteau, T.M., Biesecker, B.B. (2010), Ambivalence toward undergoing invasive prenatal testing: An exploration of its origins, *Prenatal Diagnosis*, 30(1), 77–82.
- Schneider, K. (2012), *Counseling about cancer: strategies for genetic counseling*. 3rd ed. New Jersey: Wiley-Blackwell, 409–443.
- Shahmirzadi, L., Chao, E.C., Palmaer, E., Parra, M.C., Tang, S., Gonzalez, K.D. (2014), Patient decisions for disclosure of secondary findings among the first 200 individuals undergoing clinical diagnostic exome sequencing, *Genet Med.*, 16, 395–399.
- Stern, A.M. (2009), A quiet revolution: The birth of the genetic counselor at Sarah Lawrence College, 1969, *Journal of Genetic Counseling*, 18(1), 1–11.
- Sullivan, H.K., Bayefsky, M., Wakim, P.G., Huddleston, K., Biesecker, B.B., Hull, S.C., Berkman, B.E. (2019), Noninvasive Prenatal Whole Genome Sequencing: Pregnant Women's Views and Preferences, *Obstetrics & Gynecology*, Publish Ahead of Print.

- Robins Wahlin, T.B. (2007), To know or not to know: a review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease, *Patient Educ Couns.*, 65, 279–287.
- van El, C.G., Cornel, M.C., Borry, P., Hastings, R.J., Fellmann, F., Hodgson, S.V., Howard, H.C., Cambon-Thomsen, A., Knoppers, B.M., Meijers-Heijboer, H., Scheffer, H., Tranebjaerg, L., Dondorp, W., Wert, G.M.W.R., ESHG Public and Professional Policy Committee. (2013), Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics, *Eur J Hum Genet*, 21, 580–584.
- van Schendel, R.V., Kater-Kuipers, A., van Vliet-Lachotzki, E.H., Dondorp, W.J., Cornel, M.C., Henneman, L. (2017), What Do Parents of Children with Down Syndrome Think about Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT)?, *Journal of Genetic Counseling*, 26(3), 522–531.
- Veach, P.M., Bartels, D.M., LeRoy, B.S. (2007), Coming Full Circle: A Reciprocal-Engagement Model of Genetic Counseling Practice, *Journal of Genetic Counseling*, 16(6), 713–728.
- Vigorito, E., Kuchenbaecker, K.B., Beesley, J., Adlard, J., Agnarsson, B.A., Andrulis, I.L., Arun, B.K., Barjhoux, L. ve ark.ları. (2016), Fine-scale mapping at 9p22.2 identifies candidate causal variants that modify ovarian cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, *PLoS One*, 11:e0158801.
- Walter, J.K., Ross, L.F. (2014), Relational Autonomy: Moving Beyond the Limits of Isolated Individualism, *Pediatrics*, 133(1), 16–23.
- Webber, E.M., Hunter, J.E., Biesecker, L.G., Buchanan, A.H., Clarke, E.V., Currey, E., Dagan-Rosenfeld, O., Lee, K., Lindor, N.M., Martin, C.L., Milosavljevic, A., Mittendorf, K.F., Muessig, K.R., O'Daneil, J.M., Patel, R.Y., Ramos, E.M., Rego, S., Slavotinek, A.M., Sobriera, N.L.M., Weaver, M.A., Williams, M.S., Evans, J.P., Goddard, K.A.B., Resource, C. (2018), Evidence-based assessments of clinical actionability in the context of secondary findings: Updates from ClinGen's Actionability Working Group, *Human Mutation*, 39(11), 1677–1685.
- Weil, J. (2003), Psychosocial Genetic Counseling in the Post-Nondirective Era: A Point of View, *Journal of Genetic Counseling*, 13.
- Yang, M., Kim, J-M. (2018), Principles of Genetic Counseling in the Era of Next-Generation Sequencing, *Ann Lab Med*, 38(4), 291–295.

BÖLÜM 3

MİKROBİYAL İMMÜNOTERAPİ: TEMEL MEKANİZMALAR VE KLİNİK UYGULAMALAR

Ramadan Bilgin AKALIN¹

¹ Öğretim Görevlisi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, 0000-0003-0067-2467

1. Giriş

İmmünoterapi, günümüzde nispeten yeni bir tedavi yöntemi olarak kabul edilse de aslında kökleri Antik Çağ'a kadar uzanır. Kanser tedavisinde bağışıklık sistemini hedef alan ilk bilimsel çalışmalar, 19. yüzyılın sonlarına doğru, özellikle erizipel enfeksiyonları sonrası tümörlerde gözlemlenen gerilemeyi fark eden iki Alman doktora, Fehleisen ve Busch'a dayandırılabilir. Bu gözlem, kanser tedavisinde bağışıklık sisteminin rolüne yönelik ilk bilimsel yaklaşımlardan biri olarak kabul edilir ve immünoterapinin tarihindeki önemli bir dönüm noktasını oluşturur (Dobosz ve Dzieciatkowski, 2019). Mikrobiyal immünoterapinin tarihçesi, 19. yüzyılın sonlarına, özellikle William Coley'in kanser tedavisinde bağışıklık sistemini kullanma fikriyle başlamaktadır. Coley, 1890'larda kanserli hastalarına öldürülmüş bakterilerden oluşan bir karışımı (Coley'in Toksinleri) enjekte etmeye başlamıştır. Bu uygulama, bazı hastaların tümörlerinde gerileme gözlemlenmesine yol açmasına rağmen o dönemin tıbbi topluluğu bu yöntemi tam olarak kabul etmemiştir. Çünkü tedaviye yönelik mekanizmalar henüz netleşmemiştir ve bakteriyel enfeksiyon riski bulunmaktaydı (Carlson, Flickinger ve Snook, 2020). Coley'in bu erken dönem çalışmaları, mikrobiyal immünoterapinin temellerini atmıştır. Coley'in bulgularından sonra, özellikle 1950'lerde Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısının kullanılması, mikrobiyal immünoterapinin tekrar gündeme gelmesine neden olmuştur. BCG, mesane kanseri tedavisinde bağışıklık sistemini aktive etmesi ile önemli başarılar sağlamıştır. 20. yüzyılın ortalarında yapılan bu tedaviler, bağışıklık sisteminin kanserle mücadelesindeki potansiyelini gözler önüne sermiştir (Dobosz ve ark., 2019; Carlson ve ark., 2020). Modern dönemde, kanser tedavisinde mikrobiyal immünoterapinin rolü daha fazla kabul görmüş, özellikle onkolitik virüsler (kansere hücrelerine zarar veren virüsler) gibi tedavi yaklaşımları gelişmiştir. Bu tedavi türü, bağışıklık sistemini kanser hücrelerine karşı uyararak etkili sonuçlar sağlamıştır (Lawler, Speranza, Cho ve Chiocca, 2017; Raja, Ludwig, Gettinger, Schalper ve Kim, 2018). Ayrıca, son yıllarda kanser tedavisinde kullanılan bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri ve CAR-T hücre tedavileri, mikrobiyal immünoterapinin modern uygulamaları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Günümüzde kanser immünoterapisi, bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri, CAR-T hücre tedavileri ve onkolitik virüs tedavileri gibi modern yöntemlerle büyük ilerleme kaydetmiştir. Bu gelişmeler, Coley'in erken dönemdeki keşiflerinin, bugün için kanser tedavisinde temel bir rol oynamaya devam ettiğini göstermektedir (Alard, Butnariu, Grillo, Kirkham, Zinovkin ve ark., 2020; Pan, Liu, Robins, Song, Liu ve ark., 2020).

2. Mikrobiyal İmmünoterapinin Mekanizmaları

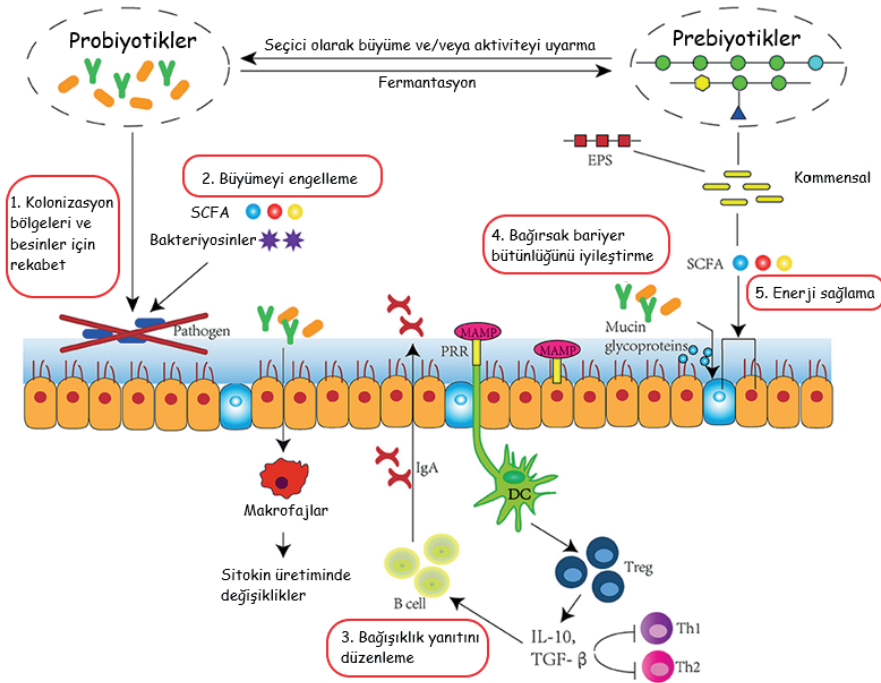
Mikrobiyal immünoterapinin mekanizmaları, bağırsak mikrobiyotası ile bağışıklık sisteminin etkileşimi üzerine önemli bir araştırma alanıdır. Bu etkileşimler, vücudun bağışıklık yanıtını düzenleyerek hastalıkların tedavisinde potansiyel kullanımlar sunmaktadır.

2.1. Bağırsak Mikrobiyotası ve Bağışıklık Sisteminin Modülasyonu

Bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sisteminin işleyişini büyük ölçüde etkileyen bir ekosistem olarak, vücudun immün homeostazını koruma işlevine sahiptir. Mikrobiyom, bağırsakta bulunan trilyonlarca mikroorganizmanın metabolik ürünleri olan kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), bağışıklık sistemi üzerinde önemli rol oynar. SCFA'lar, özellikle butirat, asetat ve propiyonat, bağırsak epitel hücreleri tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır ve bağışıklık yanıtlarını düzenler (Venegas, Fuente, Landskron, González, Quera ve ark. 2019; Portincasa, Bonfrate, Vacca, Angelis, Farella ve ark. 2022). Bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sistemiyle sürekli bir etkileşim içindedir. Mikrobiyomun fermente ettiği diyet lifleri, SCFA'lar üretir ve bu metabolitler, bağışıklık hücrelerini etkilemek için G-proteinli reseptörler (örneğin, GPR41 ve GPR43) aracılığıyla bağlanır (Venegas ve ark. 2019). Bu, inflamasyonu kontrol eden ve bağışıklık yanıtını düzenleyen bir dizi biyokimyasal yolu başlatır. Özellikle butirat, bağırsak bariyerini güçlendirerek patojenlerin vücuda girmesini engeller ve bağışıklık toleransını artırır (Gonçalves, Araújo ve Santo, 2018). Bağırsak mikrobiyotasında yaşanan disbiyoz, bağışıklık fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilir. Bu dengesizlik, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) gibi durumların gelişimine zemin hazırlar. Bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı bir yapıda tutulması, probiyotikler ve prebiyotikler gibi yaklaşımlarla sağlanabilir. Bu yaklaşımlar, mikrobiyomun dengesini iyileştirerek bağışıklık yanıtlarını destekler (Gonçalves ve ark., 2018; Portincasa ve ark., 2022). Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotası ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim hem lokal hem de sistemik düzeyde sağlık üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. SCFA'lar gibi mikrobiyal metabolitlerin bağışıklık üzerindeki düzenleyici rolü, bu alandaki terapötik yaklaşımlar için yeni fırsatlar sunmaktadır.

2.2. Probiyotiklerin, Prebiyotiklerin ve Postbiyotiklerin Etkileri

Probiyotikler, prebiyotikler ve postbiyotikler, bağırsağın mikrobiyal ekolojisini ve bağışıklık sistemini düzenlemede önemli bir rol oynar. Her biri farklı mekanizmalarla immün sistemi etkileyerek inflamasyon kontrolü, bağışıklık yanıtlarının dengelenmesi ve bağırsak bariyer bütünlüğünün korunması gibi faydalar sağlar (Şekil 1).



Şekil 1. Prebiyotikler, probiyotikler ve postbiyotikler, bağırsak mikrobiyotasının dengesini iyileştirerek, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü korur ve bağışıklık tepkilerini düzenler. Etkileşim yolları: 1. Kolonizasyon bölgeleri ve besinler için rekabet etme; 2. SCFA ve bakteriyosin üretimi yoluyla büyümeyi engelleme; 3. Bağışıklık hücrelerini ve sitokin ve immüoglobulin üretimini uyararak bağışıklık tepkisini düzenleme; 4. Mukus glikoproteinlerinin üretimini uyararak bağırsak bariyer bütünlüğünü iyileştirme; 5. Epitel için enerji sağlama, villus büyümesini, kript gelişimini, sıkı bağlantıları ve mukus üretimini iyileştirme. SCFA, kısa zincirli yağ asidi; EPS, ekzopolisakkarit; MAMP, mikroorganizmayla ilişkili moleküler desenler; PRR, desen tanıma reseptörü; DC, dendritik hücre; Treg, düzenleyici T hücresi; IL-10, interlökin 10; TGF- β , dönüştürücü büyüme faktörü β (Liu, Wang ve Wu, 2022).

➤ Probiyotiklerin etkileri

Probiyotikler, canlı mikroorganizmalar olup yeterli miktarda alındığında ev sahibi organizmaya fayda sağlar. *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türleri, özellikle bağırsak florasını düzenlemede etkilidir. Bu mikroorganizmalar, zararlı bakterilerin büyümesini inhibe eder, bağırsak epitelinin mukus üretimini artırır ve bağışıklık hücrelerini aktive ederek sitokin ve immüoglobulin üretimini destekler. Araştırmalar, probiyotiklerin inflamatuvar bağırsak hastalıkları, alerjiler ve enfeksiyonlar gibi durumlarda bağışıklık yanıtını iyileştirdiğini göstermektedir (Wilkins ve Sequoia, 2017; Batista, Albuquerque, Vasconcelos, Bezerra, Barbalho, ve ark., 2023).

➤ **Prebiyotiklerin rolü**

Prebiyotikler, bağırsakta faydalı mikroorganizmaların büyümesini teşvik eden, sindirilmeyen besin bileşenleridir. Özellikle, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üretimini artırarak bağırsak bariyerinin korunmasına katkıda bulunurlar. SCFA'ler, bağışıklık sisteminin regülasyonunda kritik rol oynar ve inflamasyonu azaltır. Fruktooligosakkaritler ve galaktooligosakkaritler gibi prebiyotikler, bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkileyerek bağışıklık yanıtını düzenler (World Gastroenterology Organisation, 2017; Liu ve ark., 2022).

➤ **Postbiyotiklerin önemi**

Postbiyotikler, probiyotik mikroorganizmaların metabolik ürünleridir. Bunlar, bağışıklık sistemini doğrudan modüle edebilen ve bazı durumlarda canlı probiyotiklerden daha etkili olan bileşenler içerir. Laktik asit ve mikrobiyal enzimler, inflamatuvar yanıtları baskılar ve bağışıklık toleransını artırır. Postbiyotiklerin özellikle bağışıklık baskılayıcı koşullarda güvenli bir alternatif olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Yeşilyurt, Yılmaz, Ağagündüz ve Capasso 2021).

2.3. Mikrobiyal Metabolitler ve İmmün Yanıt Üzerindeki Rollerini

Mikrobiyal metabolitlerin etkili olan birden fazla türü bulunmaktadır. Bunlar, bağışıklık sistemi üzerinde çok çeşitli modülasyonlar yaparak hem sistemik hem de lokal bağışıklık yanıtlarını düzenlerler. Kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) yanı sıra, başka önemli metabolitler de bağışıklık yanıtında rol oynar.

- **Ekzopolisakkaritler (EPS) ve bakteriyosinler:** EPS ve bakteriyosinler, bağırsak sağlığını destekleyen ve bağışıklık sistemi üzerinde modülatör etkiler gösteren önemli mikrobiyal metabolitlerdir. EPS'ler, bağırsak mukozasında bağışıklık hücrelerinin yerleşimini teşvik ederken, bağışıklık tepkilerini düzenleme ve doku hasarını önleme gibi rolleriyle dikkat çeker. Aynı zamanda antioksidan, anti-inflamatuvar ve antikanser özellikler sergileyerek fonksiyonel gıdalar ve ilaçlarda kullanım potansiyeline sahiptir. Bakteriyosinler ise, probiyotik bakteriler tarafından üretilir ve patojen mikroorganizmaların büyümesini inhibe ederek bağırsak mikrobiyota dengesini sağlar. Bu moleküller, bağışıklık sistemine aşırı yüklenmeyi azaltarak homeostazın korunmasına katkıda bulunur (Wang, Wang, Li, Tian, Xu ve ark., 2019; Sheng, Fu, Pan, Zhang, Xiu ve ark., 2022)
- **Amin asit metabolitleri:** Amin asitler, özellikle triptofan gibi aromatik amino asitler, bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilir ve bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyen metabolitler oluşturur. Bu metabolitler, özellikle inflamasyonu düzenleyen ve

bağışıklık yanıtını dengeleyen özelliklere sahiptir (Rowland, Gibson, Heinken, Scott, Swann ve ark., 2018; Wang, Zhu, Su, Gao ve Yang, 2023).

- **Sekonder safra asitleri:** Mikrobiyom tarafından üretilen sekonder safra asitleri, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu asitler, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu ve sitokin üretimini artırarak, özellikle bağırsaklardaki inflamasyonu azaltabilirler (Russo, Giudici, Fiorindi, Ficari, Scaringi ve ark., 2019; Zhu, Yan, Fang, Fan, Sun ve ark., 2024).
- **Endotoksinler:** Lipopolisakkarit (LPS) gibi endotoksinler, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkili olarak bağışıklık sistemini etkileyebilir. Bu moleküller, bağışıklık hücrelerini uyararak, bağışıklık tepkilerini artırabilirler. Ancak, LPS'nin aşırı üretimi ve düşük seviyeleri arasındaki denge, bağışıklık yanıtını etkileyebilir (Zhu ve ark., 2024).
- **Fermantasyon ürünleri:** Bağırsak mikrobiyotası, karbonhidratların fermantasyonu ile çeşitli metabolitler üretir. Bu fermantasyon ürünleri, özellikle SCFA'lar, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu ve sitokin üretimini tetikler. Bunun yanında, bazı fermantasyon ürünleri, bağırsak bariyerinin güçlendirilmesine yardımcı olur (Russo ve ark., 2019; Zhu ve ark., 2024).

Mikrobiyal metabolitler bağışıklık sistemi üzerinde çok yönlü etkiler yaratırken, bu etkiler belirli hastalıkların tedavisinde potansiyel terapötik hedefler sunmaktadır. Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve bağışıklık sistemini aşırı aktifleştiren hastalıkların tedavisinde mikrobiyal metabolitler önemli bir rol oynamaktadır (Santana, Rosas, Ribeiro, Marinho, ve Souza, 2022; Recharla, Geesala ve Shi, 2023).

2.4. Toll-like reseptörler ve immün homeostaz

Toll-like reseptörler (TLR'ler), doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temel unsurlarından biri olarak, hem patojenlere özgü moleküler yapıları (PAMP'ler) hem de hasar ilişkili moleküler modelleri (DAMP'ler) tanıyan örüntü tanıma reseptörleridir. TLR'ler, bu molekülleri tanıdıklarında, nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) ve interferon düzenleyici faktör (IRF) sinyal yollarını aktive eder, böylece proinflamatuvar sitokinlerin, interferonların ve diğer immün düzenleyici moleküllerin üretimini uyarır. Bu mekanizmalar, enfeksiyonların kontrolünde ve homeostazın sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir. TLR'ler hem doğuştan gelir hem de adaptif bağışıklık sistemlerinin koordinasyonunu sağlar. Özellikle dendritik hücrelerin olgunlaşmasında ve T hücre aktivasyonunda hayati bir role sahiptir. Örneğin, TLR4'ün lipopolisakkarit (LPS) ile aktive edilmesi, proinflamatuvar sitokinlerin (ör., TNF- α

ve IL-6) üretimini uyararak bakteriyel enfeksiyonlara karşı güçlü bir yanıt oluşturur. Ancak, TLR'lerin aşırı ya da kontrolsüz aktivasyonu, bağışıklık sisteminin dengesini bozabilir ve otoimmün hastalıklar ile kronik inflamatuvar durumların gelişimine katkıda bulunabilir. Bağırsak mikrobiyotasında, TLR sinyalizasyonu, epitel bariyer bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynar. TLR5, flagellin gibi bakteri kaynaklı antijenleri tanıyarak inflamasyon yanıtlarını düzenler ve bağırsak homeostazını destekler. Bununla birlikte, TLR2 ve TLR4 gibi reseptörler, mukozal bağışıklık tepkilerinin yanı sıra bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu şekillendiren anahtar düzenleyicilerdir. Aşırı TLR aktivasyonunun engellenmesi, dokuların zarar görmesini önlemek için bağışıklık homeostazı açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, TLR sinyal yolları hem enfeksiyonların kontrolü hem de inflamatuvar hastalıkların tedavisinde potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir (Lafferty, Qureshi ve Schnare, 2010; Duan, Du, Xing, Wang ve Wang, 2022).

3. Klinik Kullanımlar ve Araştırmalar

Mikrobiyal immünoterapi, bağışıklık sistemi hastalıklarının yönetiminde yenilikçi bir yaklaşım olarak dikkat çekmektedir. Özellikle bağışıklık yanıtını modüle etmek için kullanılan probiyotikler ve mikroorganizmalara dayalı terapiler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD), gıda alerjileri ve kanser gibi durumlarda umut verici sonuçlar göstermektedir.

3.1. Otoimmün Hastalıklarda Mikrobiyal İmmünoterapi

Mikrobiyal immünoterapi, otoimmün hastalıkların tedavisinde giderek daha fazla dikkat çeken bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yaklaşım, bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sistemindeki modülatör rolünü hedef alır. Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlikler (disbiyozis), otoimmün hastalıkların gelişiminde önemli bir faktör olarak görülmektedir. Özellikle bağırsak mikrobiyotasının T hücre yanıtlarını ve proinflamatuvar sitokin üretimini düzenleme kapasitesi, terapötik potansiyelini artırmaktadır.

Otoimmün hastalıklarda, belirli bakteri türlerinin bağırsak mikrobiyotasındaki azalmış varlığı veya belirli zararlı bakterilerin artışı, bağışıklık sisteminin tolerans mekanizmalarını bozabilir. Mikrobiyota temelli terapiler arasında probiyotikler, prebiyotikler, mikrobiyota türevli metabolitler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) gibi yaklaşımlar bulunmaktadır. Örneğin, fekal mikrobiyota transplantasyonu, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında umut vaat eden sonuçlar göstermiştir (Wang, Yuan, Yang, Wang, Zhang ve ark., 2024; Scher, Nayak ve Clemente, 2024).

Mikrobiyota türevli metabolitler, özellikle kısa zincirli yağ asitleri (SCFAs), Treg hücrelerin fonksiyonunu destekleyerek otoimmün yanıtları baskı-

layabilir. Ayrıca, bu metabolitlerin bağırsak bariyer bütünlüğünü koruyucu etkileri de gösterilmiştir. Mikrobiyota ve bağışıklık sistemi arasındaki bu karşılıklı etkileşimler hem inflamatuvar süreçlerin baskılanmasında hem de bağışıklık homeostazının korunmasında kritik öneme sahiptir (Scher ve ark., 2024).

Rheumatoid artrit (RA) ve tip 1 diyabet (T1D), otoimmün hastalıklar grubuna girer ve bağışıklık sisteminin yanlış hedeflere saldırması sonucu ortaya çıkar. Mikrobiyal immünoterapi, bu hastalıklarda da bağışıklık tepkilerini düzenleme potansiyeline sahip bir strateji sunar. RA, eklem iltihabına yol açan otoimmün bir hastalıktır. Bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen disbiyozis, RA gelişiminde önemli bir rol oynar. Özellikle, *Akkermansia muciniphila* ve *Bacteroides fragilis* gibi bazı türlerin azalması, bağırsak bariyerinin zayıflamasına ve inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesine neden olabilir. Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) ve probiyotiklerin kullanımı, bağışıklık tepkilerini modüle ederek eklem iltihabını azaltma potansiyeline sahiptir. Mikrobiyota kaynaklı kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFAs) Treg hücre fonksiyonlarını desteklediği ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı RA çalışmalarında gösterilmiştir (Wang ve ark., 2024; Scher ve ark., 2024).

T1D, pankreasta insülin üreten beta hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından hedef alınıp yok edilmesi ile karakterizedir. Mikrobiyota çeşitliliğinin azalması ve proinflamatuvar türlerin artması, T1D gelişimini etkileyen faktörler arasında yer alır. Özellikle, bağırsak mikrobiyotasının ürettiği SCFA'lar ve triptofan metabolitleri gibi bileşiklerin eksikliği, T1D'de inflamasyonun artışına katkı sağlayabilir. Mikrobiyal metabolitlerin kullanımı, bağışıklık sisteminin toleransını artırma ve otoimmüniteyi baskılama potansiyeli sunmaktadır. Mikrobiyota modülasyonuna yönelik yapılan prelinik çalışmalar, T1D'nin ilerleyişini yavaşlatabilecek umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (Priyadarshini, Lednovich, Xu, Gough, Wicksted ve ark., 2021; Wang ve ark., 2024).

3.2. Kanser Tedavisinde Mikrobiyal İmmünoterapi

Kanser tedavisinde mikrobiyal immünoterapinin gelişimi, immünolojinin ilerlemesi ve mikrobiyota biliminin anlaşılmasıyla doğrudan bağlantılıdır. Kanser immünoterapisinin gelişmesinde önemli gelişmeler yaşanmıştır (Şekil 2). Bu süreç tarihsel olarak üç ana aşamaya ayrılabilir: erken keşif dönemi, deneysel dönem ve modern klinik uygulamalar dönemi.

➤ Erken Keşif Dönemi: William Coley ve İlk Denemeler

Kanserin mikrobiyal immünoterapisinin temelleri, 19. yüzyılın sonlarında William B. Coley'in "Coley toksinleri" olarak bilinen yaklaşımıyla atılmıştır. Coley, *Streptococcus pyogenes* ve *Serratia marcescens*'in inaktive edilmiş formlarını kullanarak sarkom gibi kanser türlerinde tümör gerilemesini

gözlemlemiştir. Bu dönemde bağışıklık sisteminin tümörlere karşı aktive edilebileceği fikri doğmuş, ancak immünoloji biliminin sınırlı olması nedeniyle uygulamalar sınırlı kalmıştır (Rosenberg, 2004; Carlson ve ark., 2020).

➤ **Deneysel Dönem: Mikrobiyota ve Bağışıklık Sistemi Arasındaki İlişkinin Keşfi**

20. yüzyılın ortalarına gelindiğinde, immünolojinin ilerlemesiyle bakterilerin immün yanıt üzerindeki etkileri daha iyi anlaşılmıştır. Örneğin, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısının mesane kanseri tedavisinde başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Morales, Eidinger ve Bruce, 1976). BCG, doğrudan mesane duvarına enjekte edilerek lokal bağışıklık yanıtını artırmış ve kanser hücrelerinin büyümesini baskılamıştır. Aynı dönemde, bağışıklık sisteminin tümörlere karşı uyarılmasında mikrobiyal metabolitlerin rolü araştırılmaya başlanmıştır. Toll-like reseptörler (TLR) gibi mikrobiyal algılama sistemlerinin keşfi, mikrobiyal ürünlerin bağışıklık sistemini nasıl aktive ettiğini açıklığa kavuşturmuştur (Kawai ve Akira, 2010).

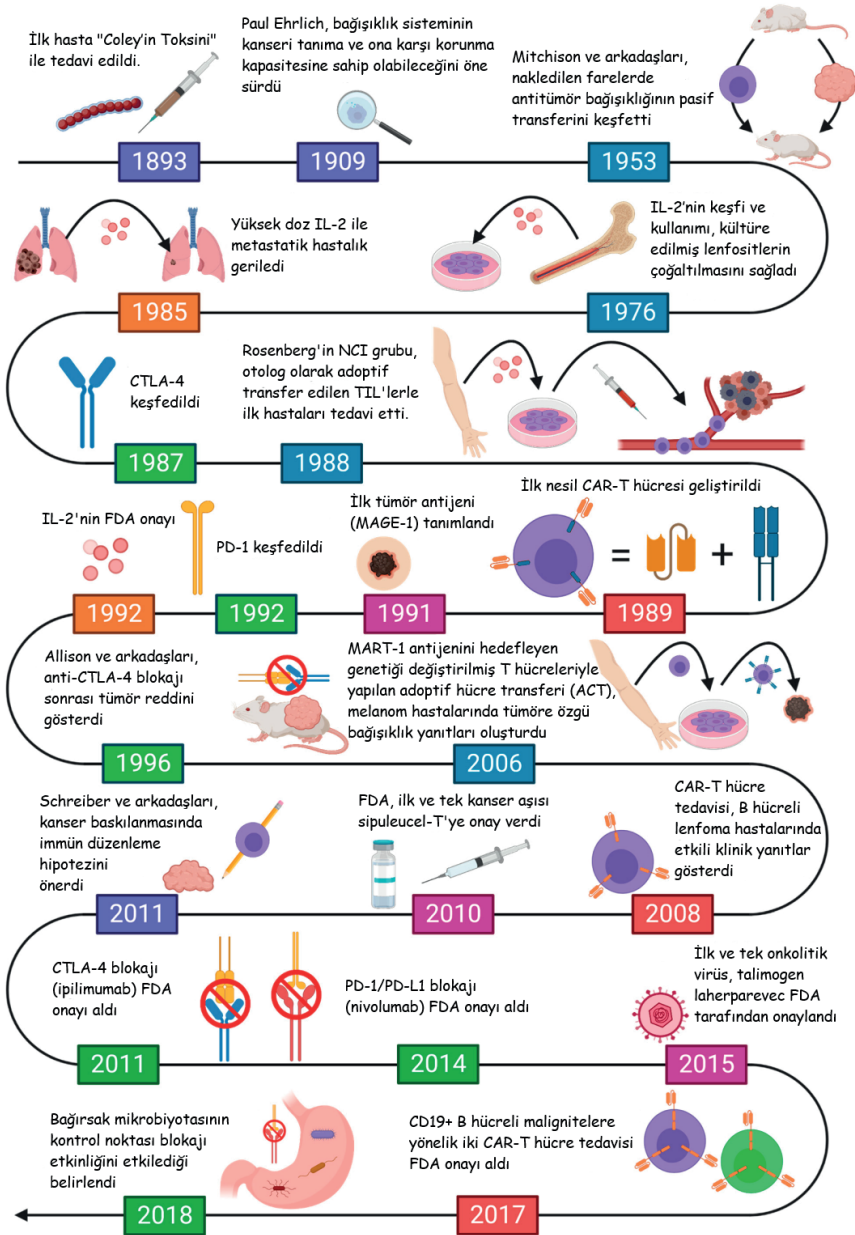
➤ **Modern Klinik Uygulamalar Dönemi: Mikrobiyota Temelli Terapiler**

Son yirmi yılda, bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sistemi üzerindeki geniş etkileri keşfedilmiş ve bu bilgiler, mikrobiyal immünoterapinin modern uygulamalarını şekillendirmiştir.

Salmonella, *Clostridium* ve *Listeria* gibi bakteriler, tümör mikroçevresini hedef alarak bağışıklık sistemini aktive edebilir. Bu bakteriler, tümör mikroçevresinde bulunan hipoksik ortamlarda büyüyerek bağışıklık hücrelerini aktive eden moleküller salgılar. Özellikle, *Salmonella*'nın genetiği değiştirilmiş türevlerinin bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri ile kombine edilerek tümörlere yönelik immün yanıtı artırdığı gösterilmiştir (Geller, Barzily-Rokni, Danino, Jonas, Shental ve ark., 2017; Badie, Ghandali, Tabatabaei, Safari, Khorshidi ve ark., 2021).

Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek sistemik bağışıklık yanıtını destekler. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri, bağırsak bariyer bütünlüğünü iyileştirir ve immün yanıtın dengesini sağlar. Özellikle *Akkermansia muciniphila*, immünoterapilerle sinerjik etkilere sahiptir. Örneğin, bağırsakta probiyotiklerin varlığı, PD-L1 inhibitörlerinin etkisini artırarak immün yanıtı güçlendirebilir (Zitvogel, Daillère, Roberti, Routy ve Kroemer, 2017; Pushalkar, Hundeyin, Daley, Zambirinis, Kurz, ve ark., 2018).

Bakteriyel Dış Membran Vezikülleri (OMV'ler), bakterilerin bağışıklık sistemi üzerinde etkili olmasını sağlayan yenilikçi araçlardır. Bu veziküller, spesifik tümör antijenlerini bağışıklık hücrelerine sunarak bağışıklık tepkisini artırabilir. Ayrıca, kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedavilerle kombine edildiklerinde sinerjik etkiler gösterebilirler (Wang, Guo, Bai, Sun, Wu ve ark., 2022).



Şekil 2. Kanser immünoterapinin tarihindeki önemli gelişmeler (Carlson, 2020).

3.3. Enfeksiyon Hastalıklarında Mikrobiyal İmmünoterapi

Enfeksiyon hastalıkları, geleneksel antimikrobiyal tedavilere olan direnç artışı nedeniyle gün geçtikçe daha karmaşık hale gelmektedir. Mikrobiyal immünoterapi, enfeksiyonlarla savaşmak için konakçı immün sistemini modüle etmeyi hedefleyen umut verici bir tedavi stratejisidir. Bu yaklaşım,

patojenlere spesifik immün yanıtın geliştirilmesi, doğal immünitinin aktive edilmesi ve mikrobiyal metabolitler veya antijenlerin kullanımıyla hastalığı baskılama gibi mekanizmaları kapsamaktadır (Lérias, Paraschoudi, Sousa, Martins, Condeço ve ark., 2020; Ramamurthy, Nundalall, Cingo, Mungra, Karaan ve ark., 2021).

Antibiyotik kullanımı, sadece patojen bakterileri değil, aynı zamanda faydalı mikrobiyotayı da etkileyerek bağışıklık sistemini zayıflatabilir. Mikrobiyota restorasyonu, antibiyotik kullanımı sonrası kaybolan mikrobiyal çeşitliliği yeniden oluşturmak için önemli bir yaklaşımdır. Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), bu bağlamda öne çıkan bir tedavidir ve *Clostridium difficile* enfeksiyonlarını tedavi etmekte etkili bulunmuştur (Khoruts, Dick-sved, Jansson ve Sadowsky, 2010). Bunun yanı sıra, probiyotikler ve prebiyotikler gibi takviyeler, bağırsak mikrobiyotasının yeniden dengelenmesine yardımcı olabilmektedir.

HIV ve Hepatit C Virüsü (HCV) gibi kronik enfeksiyonlar, bağışıklık sistemi ciddi şekilde baskılar. Mikrobiyal immünoterapi, bu hastalıklarda bağışıklığı destekleyici bir yaklaşım olarak umut vaat etmektedir. Örneğin, spesifik probiyotik türlerinin HIV hastalarında CD4+ T hücre sayısını artırdığı ve genel bağışıklık fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Zhang, Chen, Geng, Yu, Kuang ve ark., 2021). HCV hastalarında ise immünomodülatör mikrobiyal metabolitlerin, standart antiviral tedavilerle birlikte kullanıldığında terapötik etkinliği artırdığı rapor edilmektedir. Mikrobiyota ile ilgili çalışmalar, özellikle kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) gibi metabolitlerin inflamasyonu azalttığını ve antiviral yanıtı desteklediğini ortaya koymuştur (Reyes-Castillo, González-Vázquez, Torres-Maravilla, Tello, Bermúdez-Humarán ve ark., 2021)

Mikrobiyal immünoterapinin geleceği, patojenlere özgün immün yanıtı optimize edebilecek yeni biyoteknolojik gelişmelerle daha parlak hale gelmektedir. Ancak, bu tedavilerin güvenlik ve etkinlik açısından daha fazla araştırılması gerekmektedir.

3.4. Allerjik Hastalıklar ve Astımda Mikrobiyal İmmünoterapi

Alerjik hastalıklar ve astım, bağışıklık sisteminin anormal bir şekilde aşırı reaksiyona girmesi sonucu ortaya çıkan, dünya genelinde yaygın görülen sağlık problemleridir. Mikrobiyal immünoterapi, bağışıklık sistemini modüle ederek bu tür hastalıkların tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Özellikle, probiyotikler, mikrobiyal metabolitler ve mikroorganizmaların antijenik özelliklerinden faydalanan yenilikçi terapiler, allerjik reaksiyonların hafifletilmesinde ve bağışıklık toleransının sağlanmasında önemli rol oynayabilir.

Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasını dengeleyerek Th1/Th2 immün yanıt dengesini düzenleyebilir. Bu denge, özellikle alerjik hastalıklarda kritik öneme sahiptir. Yapılan çalışmalar, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin bağırsaklık sistemini destekleyerek alerji riskini azalttığını göstermektedir. Özellikle çocukluk döneminde bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinin artırılması, alerjik hastalıkların ilerleyen dönemlerdeki riskini azaltabilmektedir (Tarrant ve Finlay, 2024).

Astımda mikrobiyal immünoterapinin hedeflerinden biri, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) gibi mikrobiyal metabolitlerin üretimini artırarak anti-inflamatuar yanıtları desteklemektir. SCFA'lar, bağırsak bariyerinin olgunlaşmasını destekler ve alerjenlere karşı tolerans gelişimini artırır. Örneğin, çiftlik ortamında büyüyen çocuklarda astım ve alerjik hastalık prevalansının düşük olması, mikrobiyal çeşitliliğin ve SCFA üretiminin etkili olabileceğini göstermektedir (Tarrant ve ark., 2024)

Mikroorganizmalar, alerjenleri bağırsaklık sistemi hücrelerine taşımak için yenilikçi vektörler olarak kullanılabilir. Özellikle bakteriyofajlar ve rekombinant bakteriler, alerjen taşıyan peptitleri bağırsaklık sistemine sunarak immünotolerans geliştirilmesini sağlar. Bu yaklaşım, geleneksel immünoterapilere kıyasla daha hedeflenmiş ve etkin bir tedavi sunabilir (Zahirović and Lunder, 2018)

Mikrobiyal immünoterapi, alerjik hastalıklar ve astımın tedavisinde umut verici bir strateji olarak dikkat çekmektedir. Probiyotikler, mikrobiyal metabolitler ve mikrobiyal vektörler, bağırsaklık sisteminin yeniden programlanmasını sağlayarak alerjik reaksiyonları azaltabilir ve uzun vadeli immünotolerans geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Gelecekte, bu tür terapilerin etkinliği ve güvenliği üzerine daha fazla klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

4. Teknolojik yenilikler ve Gelecek Perspektifleri

Mikrobiyal immünoterapi, immün sistemi modüle ederek hastalıkların tedavisinde yenilikçi bir yaklaşım sunmakta ve hızla gelişen teknolojik araçlar sayesinde daha etkin hale gelmektedir. Genetik mühendislik teknolojileri, özellikle CRISPR-Cas9 gibi araçlar, probiyotik bakterilerin spesifik antijen veya immünmodülatör moleküller üretmesini sağlamakta ve bu sayede hedefe yönelik immünoterapiler geliştirilmektedir (Adhikary, Pathak, Palani, Acar, Banerjee ve ark., 2024). Ayrıca, biyoformatik ve yapay zeka destekli analizler, mikrobiyota-immün sistem etkileşimlerinin daha derin anlaşılmasına olanak tanımakta ve kişiye özgü terapötik stratejilerin tasarlanmasını mümkün kılmaktadır (Farzan, 2024).

Nanoteknoloji destekli mikrobiyal aşılar, immünoterapilerde etkinliği artırmada ve yan etkileri en aza indirmede önemli bir yenilik olarak dikkat

çekmektedir. Örneğin, metal-organik çerçeveler (MOF'ler) gibi nanopartiküller, antijenleri taşıma ve immün sistemi hedefleme kapasiteleriyle etkili bir araç sunmaktadırlar. Araştırmalar, MOF'lerin hem bir taşıyıcı hem de adjuvan olarak işlev görebileceğini ve bu özelliklerinin güçlü bir bağışıklık tepkisi oluşturabileceğini göstermiştir. Örneğin, SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen bir deneysel aşıda, MOF bazlı nanopartiküller, Toll-like reseptörlerin (TLR) aktivasyonu yoluyla güçlü bir doğal bağışıklık yanıtını tetiklemiştir. Bu yaklaşım, antijen taşıma ve bağışıklık aktivasyonu için çift yönlü bir fayda sağlar ve klinik uygulamalarda daha az dozla yüksek etkinlik sunabilir (Alsaiani, Nadeef, Daristotle, Rothwell, Du ve ark., 2024).

Bunun yanı sıra, protein nanopartiküller de immünoterapide öne çıkan diğer bir yeniliktir. Ferritin ve viral kapsid gibi doğal protein nanopartiküller, biyoyumlu yapıları ve genetik modifikasyona açıklıkları sayesinde, hedefe yönelik antijen taşıma ve immünmodülatör fonksiyonlarda başarılı sonuçlar vermektedir. Bu tür nanopartiküller, grip, hepatit ve kanser gibi çeşitli hastalıklar için aşı geliştirme çalışmalarında önemli bir potansiyele sahiptir (Xu, Wei, Duan, Ji, Han ve ark., 2024).

Bu teknolojiler, mikrobiyal immünoterapiyi daha hassas ve etkili hale getirerek, enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve kanser gibi geniş bir yelpazede tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, klinik uygulamalara geçiş için güvenlik, maliyet etkinliği ve üretim ölçeklenebilirliği gibi konuların daha fazla araştırılması gerekmektedir.

5. Sonuç

Sonuç olarak, mikrobiyal immünoterapi, immün sistemin doğal ve edinilmiş bileşenlerini mikrobiyal metabolitler, antijenler ve modifiye mikroorganizmalar yoluyla hedef alarak yenilikçi tedavi stratejileri sunmaktadır. Bu yaklaşım, kanser, enfeksiyon hastalıkları ve otoimmün bozukluklar gibi zorlu patolojilerde terapötik bir potansiyel sergilemiştir. Özellikle mikrobiyota düzenlenmesine yönelik genetik mühendisliği ve metabolik modülasyon gibi modern teknolojiler, tedavi etkinliğini artırmak ve bireyselleştirilmiş terapilerin önünü açmak adına büyük bir atılım sağlamıştır. Ancak, bu alanın klinik uygulamalara geçişi, güvenlik, etkililik ve uzun vadeli sonuçlara ilişkin daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Gelecekteki çalışmalar, hastalıkların patofizyolojisini anlamada ve yeni nesil tedaviler geliştirmede mikrobiyal immünoterapinin sınırlarını genişletme potansiyelini taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Adhikary, S., Pathak, S., Palani, V., Acar, A., Banerjee, A., Al-Dewik, N. I., Essa, M. M., Mohammed, S. G. A. A., & Qoronfleh, M. W. (2024). Current Technologies and Future Perspectives in Immunotherapy towards a Clinical Oncology Approach. *Biomedicines*, 12(1), 217. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010217>
- Alard, E., Butnariu, A. -B., Grillo, M., Kirkham, C., Zinovkin, D. A., Newnham, L., Macciocchi, J., & Pranjol, M. Z. I. (2020). Advances in Anti-Cancer Immunotherapy: Car-T Cell, Checkpoint Inhibitors, Dendritic Cell Vaccines, and Oncolytic Viruses, and Emerging Cellular and Molecular Targets. *Cancers*, 12(7), 1826. <https://doi.org/10.3390/cancers12071826>
- Alsaiani, S. K., Nadeef, S., Daristotle, J. L., Rothwell, W., Du, B., Garcia, J., Zhang, L., Sarmadi, M., Forster, T. A., Menon, N., Lin, S. Q., Tostanoski, L. H., Hachmann, N., Wang, E. Y., Ventura, J. D., Barouch, D. H., Langer, R., & Jaklenec, A. (2024) Zeolitic imidazolate frameworks activate endosomal Toll-like receptors and potentiate immunogenicity of SARS-CoV-2 spike protein trimer. *Science Advances*, 10:6380. DOI:10.1126/sciadv.adj6380
- Badie F, Ghandali M, Tabatabaei SA, Safari M, Khorshidi A, Shayestehpour M, Mahjoubin-Tehran M, Morshedi K, Jalili A, Tajiknia V, Hamblin MR and Mirzaei H (2021) Use of Salmonella Bacteria in Cancer Therapy: Direct, Drug Delivery and Combination Approaches. *Front. Oncol.*, 11:624759. doi: 10.3389/fonc.2021.624759
- Batista, K. S., de Albuquerque, J. G., Vasconcelos, M. H. A. de, Bezerra, M. L. R., da Silva Barbalho, M. B., Pinheiro, R. O., & Aquino, J. de S. (2023). Probiotics and prebiotics: potential prevention and therapeutic target for nutritional management of COVID-19? *Nutrition Research Reviews*, 36(2), 181–198. doi:10.1017/S0954422421000317
- Carlson, R. D., Flickinger, J. C., Jr., & Snook, A. E. (2020). Talkin' Toxins: From Coley's to Modern Cancer Immunotherapy. *Toxins*, 12(4), 241. <https://doi.org/10.3390/toxins12040241>
- Dobosz, P. ve Dzieciatkowski, T. (2019). The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front. Immunol.*, 10:2965. doi: 10.3389/fimmu.2019.02965
- Duan, T., Du, Y., Xing, C., Wang, H.Y. and Wang, R.F. (2022). Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. *Front. Immunol.*, 13:812774. doi: 10.3389/fimmu.2022.812774
- Farzan, R. (2024). Artificial intelligence in Immuno-genetics. *Bioinformatics*, 20(1), 29–35. <https://doi.org/10.6026/973206300200029>
- Geller, L. T., Barzily-Rokni, M., Danino, T., Jonas, O. H., Shental, N., Nejman, D., Gvert, N., Zwang, Y., Cooper, Z. A., Shee, K., Thaiss, C. A., Reuben, A., Livny, J., Avraham, R., Frederick, D. T., Ligorio, M., Chatman, K., Johnston, S. E., Mosher, C. M., Brandis ve ark. (2017). Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Scien-*

- ce* (New York, N.Y.), 357(6356). 1156–1160. <https://doi.org/10.1126/science.aah5043>
- Gonçaves, P., Araújo, J. R., & Di Santo, J. P. (2018). A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 24(3), 558–572. <https://doi.org/10.1093/ibd/izx029>
- Kawai, T., & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*, 11(5), 373–384. <https://doi.org/10.1038/ni.1863>
- Khoruts, A., Dicksved, J., Jansson, J. K., & Sadowsky, M. J. (2010). Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of clinical gastroenterology*, 44(5), 354–360. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181c87e02>
- Lafferty, E.I., Qureshi, S.T. & Schnare, M. (2010). The role of toll-like receptors in acute and chronic lung inflammation. *J Inflamm*, 7, 57. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-57>
- Lawler, S. E., Speranza, M. C., Cho, C. F., & Chiocca, E. A. (2017). Oncolytic viruses in cancer treatment: A review. *JAMA Oncology*, 3(6), 841–849. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2064>
- Lérias, J. R., Paraschoudi, G., de Sousa, E., Martins, J., Condeço, C., Figueiredo, N., Carvalho, C., Dodoo, E., Castillo-Martin, M., Beltrán, A., Ligeiro, D., Rao, M., Zumla, A., & Maeurer, M. (2020). Microbes as master immunomodulators: Immunopathology, cancer, and personalized immunotherapies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7, 362. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00362>
- Liu, Y., Wang, J., & Wu, C. (2022). Modulation of gut microbiota and immune system by probiotics, prebiotics, and postbiotics. *Frontiers in Nutrition*, 8, 634897. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.634897>
- Morales, A., Eidinger, D., & Bruce, A. W. (1976). Intracavitary *Bacillus Calmette-Guérin* in the treatment of superficial bladder tumors. *The Journal of urology*, 116(2), 180–183. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58737-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58737-6)
- Pan, C., Liu, H., Robins, E., Song, W., Liu, D., Li, Z., & Zheng, L. (2020). Next-generation immuno-oncology agents: Current momentum shifts in cancer immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00862-w>
- Parada Venegas, D., De la Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Faber, K. N., & Hermoso, M. A. (2019). Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*, 10, 277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
- Portincasa, P., Bonfrate, L., Vacca, M., De Angelis, M., Farella, I., Lanza, E., Khalil, M., Wang, D. Q. -H., Sperandio, M., & Di Ciaula, A. (2022). Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *Inter-*

- national Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1105. <https://doi.org/10.3390/ijms23031105>
- Priyadarshini, M., Lednovich, K., Xu, K., Gough, S., Wicksteed, B., & Layden, B. T. (2021). FFAR from the Gut Microbiome Crowd: SCFA Receptors in T1D Pathology. *Metabolites*, 11(5), 302. <https://doi.org/10.3390/metabo11050302>
- Pushalkar, S., Hundeyin, M., Daley, D., Zambirinis, C. P., Kurz, E., Mishra, A., Mohan, N., Aykut, B., Usyk, M., Torres, L. E., Werba, G., Zhang, K., Guo, Y., Li, Q., Akkad, N., Lall, S., Wadowski, B., Gutierrez, J., Kochen Rossi, J. A., Herzog, J. W., ... Miller, G. (2018). The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer discovery*, 8(4), 403–416. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1134>
- Ramamurthy, D., Nundalall, T., Cingo, S., Mungra, N., Karaan, M., Naran, K., & Barth, S. (2021). Recent advances in immunotherapies against infectious diseases. *Immunotherapy Advances*, 1(1), ltaa007. <https://doi.org/10.1093/immadv/ltaa007>
- Raja, J., Ludwig, J. M., Gettinger, S. N., Schalper, K. A., & Kim, H. S. (2018). Oncolytic virus immunotherapy: Future prospects for oncology. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 6(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0458-z>
- Recharla, N., Geesala, R., & Shi, X. -Z. (2023). Gut Microbial Metabolite Butyrate and Its Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Nutrients*, 15(10), 2275. <https://doi.org/10.3390/nu15102275>
- Reyes-Castillo, P. A., González-Vázquez, R., Torres-Maravilla, E., Tello, M., Bermúdez-Humarán, L. G., & Mayorga-Reyes, L. (2021). Probiotics against viral infections: Current clinical trials and future perspectives. *Immuno*, 1(4), 468–498. <https://doi.org/10.3390/immuno1040034>
- Rosenberg S. A. (2004). Shedding light on immunotherapy for cancer. *The New England journal of medicine*, 350(14), 1461–1463. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr045001>
- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*, 57(1), 1-24. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
- Russo, E., Giudici, F., Fiorindi, C., Ficari, F., Scaringi, S. and Amedei, A. (2019). Immunomodulating Activity and Therapeutic Effects of Short Chain Fatty Acids and Tryptophan Post-biotics in Inflammatory Bowel Disease. *Front. Immunol.*, 10:2754. doi: 10.3389/fimmu.2019.02754
- Santana, P. T., Rosas, S. L. B., Ribeiro, B. E., Marinho, Y., & de Souza, H. S. P. (2022). Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3464. <https://doi.org/10.3390/ijms23073464>
- Scher, J. U., Nayak, R., & Clemente, J. C. (2024). Microbiome research in autoimmune and immune-mediated inflammatory diseases: lessons, advances and unmet needs. *Annals of the Rheumatic Diseases*, doi: 10.1136/ard-2024-225735.

- Sheng, S., Fu, Y., Pan, N., Zhang, H., Xiu, L., Liang, Y., Liu, Y., Liu, B., Ma, C., Du, R., & Wang, X. (2022). Novel exopolysaccharide derived from probiotic *Lactobacillus pantheris* TCP102 strain with immune-enhancing and anticancer activities. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1015270. doi: 10.3389/fmicb.2022.1015270.
- Tarrant, I. and Finlay, B.B. (2024). The potential of live biotherapeutic products in allergic disease: current findings and future directions. *Front. Microbiomes*, 3:1418633. doi: 10.3389/frmbi.2024.1418633
- Wang, L., Wang, Y., Li, Q., Tian, K., Xu, L., Liu, G. and Guo, C. (2019). Exopolysaccharide, Isolated From a Novel Strain *Bifidobacterium breve* lw01 Possess an Anticancer Effect on Head and Neck Cancer – Genetic and Biochemical Evidences. *Front. Microbiol.*, 10:1044. doi: 10.3389/fmicb.2019.01044
- Wang, J., Zhu, N., Su, X., Gao, Y., & Yang, R. (2023). Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*, 12(5), 793. <https://doi.org/10.3390/cells12050793>
- Wang, S., Guo, J., Bai, Y., Sun, C., Wu, Y., Liu, Z., Liu, X., Wang, Y., Wang, Z., Zhang, Y., & Hao, H. (2022). Bacterial outer membrane vesicles as a candidate tumor vaccine platform. *Frontiers in immunology*, 13, 987419. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.987419>
- Wang, X., Yuan, W., Yang, C., Wang, Z., Zhang, J., Xu, D., Sun, X. and Sun, W. (2024). Emerging role of gut microbiota in autoimmune diseases. *Front. Immunol.*, 15:1365554. doi: 10.3389/fimmu.2024.1365554
- Wilkins, T., & Sequoia, J. (2017). Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *American family physician*, 96(3), 170–178.
- World Gastroenterology Organisation. (2017). Global guidelines: Probiotics and prebiotics. Erişim adresi: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
- Xu, M., Wei, S., Duan, L., Ji, Y., Han, X., Sun, Q., & Weng, L (2024) The recent advancements in protein nanoparticles for immunotherapy. *Nanoscale*. 16, 11825-11848. <https://doi.org/10.1039/D4NR00537F>
- Yeşilyurt, N., Yılmaz, B., Ağagündüz, D., & Capasso, R. (2021). Involvement of Probiotics and Postbiotics in the Immune System Modulation. *Biologics*, 1(2), 89-110. <https://doi.org/10.3390/biologics1020006>
- Zahirović, A. and Lunder, M. (2018). Microbial Delivery Vehicles for Allergens and Allergen-Derived Peptides in Immunotherapy of Allergic Diseases. *Front. Microbiol.*, 9:1449. doi: 10.3389/fmicb.2018.01449
- Zhang, X.-L., Chen, M.-H., Geng, S.-T., Yu, J., Kuang, Y.-Q., Luo, H.-Y., & Wang, K.-H. (2021). Effects of Probiotics on Diarrhea and CD4 Cell Count in People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 570520. doi: 10.3389/fphar.2021.570520.
- Zitvogel, L., Daillère, R., Roberti, M. P., Routy, B., & Kroemer, G. (2017). Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol*, 15, 465-478. ht-

[tps://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.44](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.44)

Zhu, G., Yan, L., Fang, L., Fan, C., Sun, H., Zhou, X., Zhang, Y., & Shi, Z. (2024). Possible immune mechanisms of gut microbiota and its metabolites in the occurrence and development of immune thrombocytopenia. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1426911. doi: 10.3389/fmicb.2024.1426911

BÖLÜM 4

KORONAVİRÜS ÖNCESİ VE SONRASI DÜNYADA PULMONER REHABİLİTASYON

Hatice Sevil ARSLAN¹

¹ Öğretim Görevlisi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, Fizyoterapi Programı ORCID ID: 0000-0002-2433-1117

1. GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (Murray ve Lopez, 1997). Pulmoner rehabilitasyon KOAH hastalarının yönetim ve tedavisinde temel taşlardan biridir. Dispneyi azaltarak, hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini, egzersiz kapasitesini ve sosyal yaşamlarını iyileştirerek uygulanan pulmoner rehabilitasyon programlarının etkinliğini destekleyen güçlü çalışmalar bulunmaktadır (Bourbeau, Gagnon, ve Ross, 2020).

2019'un sonundan itibaren 18 ay boyunca dünya yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) salgınıyla çalkalandı. Pandemiye kontrol etmeye yönelik küresel çabalara ve toplu aşılama uygulamalarına rağmen enfeksiyon oranları yüksek olmaya devam etti ve dünyanın birçok yerinde sağlık sistemleri muazzam bir baskı altında kaldı. KOAH hastaları, COVID-19'un kötü sonuçlarına karşı oldukça savunmasızdı. (Gerayeli vd., 2021) Bu doğrultuda, KOAH hastalarının maske, fiziksel mesafe ve aşı yoluyla virüse yakalanmaktan korunmasına özel önem verildi. Bu önlemler, pulmoner rehabilitasyon sağlayan kurumlar da dahil olmak üzere sağlık bakım yöntemlerini de kapsamaktaydı. Pulmoner rehabilitasyon programları geleneksel olarak yüz yüze yürütüldüğünden, SARS-CoV-2'nin yayılmasını azaltmak için gerekli olan bu koruyucu değişiklikler, pulmoner rehabilitasyon uygulayıcıları ve hastalar için büyük zorluklar oluşturmuştur. Bununla birlikte bazı merkezler, sanal bakımın uygulanması yoluyla programlarını yeni pandemik gerçekliklere başarılı bir şekilde uyarlayabildiler (Wen, Milne, ve Sin, 2022).

Tele-pulmoner rehabilitasyon için en uygun modele ilişkin önemli sorular bulunmaktadır. COVID-19 sonrası dünyada, bazı bileşenlerin şahsen, diğerlerinin ise tele-sağlık teknolojisi aracılığıyla tutulduğu bir 'hibrit' model daha tercih edilebilir olabilir. Bu model, bireysel merkezlerin altyapısı ve uzmanlığı ile hastalarının ihtiyaçlarına göre belirlenebilmektedir. Gerçek anlamda hasta merkezli bir pulmoner rehabilitasyon programına ulaşmak için, bu öne çıkan soruları ele alan yüksek kaliteli çalışmalara ve multidisipliner iş birliğine ihtiyaç duyulmaktadır.

COVID-19'a yanıt olarak pulmoner rehabilitasyona yönelik bir dizi yenilikçi uyarılma rapor edilmiştir ve kanıtlar, tele-pulmoner rehabilitasyonun geleneksel merkez tabanlı pulmoner rehabilitasyona uygun bir alternatif olduğunu desteklemektedir. Ancak bu çalışmalar aynı zamanda yaygın olarak benimsenmesi için aşılması gereken zorlukları da vurgulamaktadır (Wen vd, 2022).

Pulmoner rehabilitasyon, KOAH olan hastalarda klinik sonuçları iyileştirir. Geleneksel merkez tabanlı (kişisel) pulmoner rehabilitasyon, COVID-19 salgınına yanıt olarak büyük ölçüde durduruldu ve bu durum, birçok merkezi hızla telerehabilitasyon (tele-pulmoner rehabilitasyon) şeklinde uzaktan ev tabanlı programlara geçmeye zorladı.

Bu bölümde, uzaktan pulmoner rehabilitasyon programlarının fizibilitesine ve etkinliğine ilişkin son kanıtları ve bunların pandemi sonrası dünyada pulmoner rehabilitasyonun sağlanmasına yönelik sonuçları özetlenmektedir. COVID-19 salgını sırasında KOAH hastalarına yönelik pulmoner rehabilitasyon programlarının mevcut durumu açıklanarak, pandemi sonrası dünyada etkili pulmoner rehabilitasyonun sağlanmasına yönelik bazı zorlukların ve potansiyel çözümlerin altını çizmek hedeflenmektedir.

2. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLARININ YÖNETİMİNDE PULMONER REHABİLİTASYONUNUN ÖNEMİ

Pulmoner rehabilitasyon, Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği (ATS/ERS) beyanına göre ‘fiziksel ve psikolojik durumu iyileştirmek için tasarlanmış, kronik solunum yolu hastalıkları (CRD) olan hastaların durumunu iyileştirmek, sağlığı iyileştirici davranışlara uzun vadeli bağlılığı teşvik etmek ve tedavisine yönelik kapsamlı, multidisipliner bir yaklaşım’ olarak tanımlanabilir (Spruit et al., 2013). Pulmoner rehabilitasyonun ortamı ve sunumu merkezler arasında farklılık gösterebilir, en etkili pulmoner rehabilitasyon (PR) programları beş temel unsuru içerir:

1. Rehabilitasyon öncesi değerlendirme,
2. Denetimli egzersiz eğitimi,
3. Vücut kompozisyonu müdahaleleri,
4. Öz yönetim eğitimi,
5. Psikolojik ve sosyal destek.

Bu bileşenler bireysel hasta düzeyinde veya daha yaygın olarak grup ortamında 6-8 hafta ve daha fazla sürede haftada yaklaşık iki ila üç kez verilebilir (Nici et al., 2006; Spruit et al., 2013). KOAH hastaları için pulmoner rehabilitasyonun açık faydaları birçok randomize kontrollü çalışmada, meta-analizde ve “gerçek hayattaki” gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir. Fonksiyonel kapasite (Troosters, Casaburi, Gosselink, ve Decramer, 2005), kas dayanıklılığı ve gücü (Rochester ve Braun, 1985), kardiyο-respiratuvar kondisyon (Probst, Troosters, Pitta, Decramer ve Gosselink, 2006), nefes darlığı ve hastaneye yeniden yatışlar (Corhay, Dang, Van Cauwenberge ve Louis, 2014) gibi son noktalar için olumlu etkiler rapor edilmiştir. Büyük klinik çalışmaların çoğu KOAH hastalarına odaklanmış olsa da, interstisyel akciğer hastalığı (Holland, Hill, Conron, Munro ve McDonald, 2008), astım (Turner, Eastwood, Cook ve Jenkins, 2011) ve pulmoner hipertansiyon (Mereles et al., 2006) dahil olmak üzere diğer CRD’leri olan bireyler de PR’dan fayda görmüştür.

Pulmoner rehabilitasyonun önündeki engeller, COVID-19 salgını öncesinde de mevcuttu ve sağlık sistemleri üzerindeki baskılar, yaygın karantinalar ve sosyal mesafe ihtiyacı nedeniyle salgınla birlikte daha da kötüleşmiş-

tir. Telekomünikasyon ve diğer teknolojiler (telerehabilitasyon) kullanılarak sağlanan uzaktan pulmoner rehabilitasyon, COVID-19 salgını sırasında hızla benimsenmiştir ve bu engellerin çoğunun aşılmasında anahtar bir role sahip olmuştur. Bunun sonucu olarak; merkezde veya evde uygulanan, yüz yüze ve telerehabilitasyondan oluşan hibrit model, COVID-19 sonrası dünyada etkili pulmoner rehabilitasyon sağlamanın en muhtemel yöntemi haline gelmiştir.

3. KORONAVİRÜS HASTALIĞI ÖNCESİ DÜNYADA PULMONER REHABİLİTASYON

Pulmoner rehabilitasyon programları içerik ve format açısından heterojen olsa da, COVID-19 pandemisinden önce çoğunluğu hastane bazlıydı ve birden fazla kişisel ziyaret yapıyordu. 40 ülkeden 430 merkezde pulmoner rehabilitasyon programları üzerine yapılan küresel bir araştırmaya göre, pulmoner rehabilitasyon merkezlerinin %5'inden azı ev temelli bir bileşen sunuyordu ve bunların çok daha azı ev temelli bağımsız bir program sunmaktaydı. Çoğunluğu başlangıçtaki hastane temelli rehabilitasyonun devamıydı (Galea, 2019; Spruit vd., 2014).

CRD için evde yapılan pulmoner rehabilitasyonun sistematik bir incelemede, tele-pulmoner rehabilitasyonun (birincil veya idame tedavisi olarak) yüz yüze modelle karşılaştırıldığında egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi ve dispne skorlarında benzer iyileşmelere yol açtığı görülmüştür (Cox vd., 2021). Ayrıca, tele-pulmoner rehabilitasyon, kişisel rehabilitasyona (%70) kıyasla genel olarak daha yüksek bir tamamlanma oranı (%93) göstermiştir. Buna ek olarak, tele-pulmoner rehabilitasyonda hiçbir yan etki kaydedilmemiştir (Cox vd., 2021).

COVID-19 öncesi dünyada uzaktan pulmoner rehabilitasyon, başarılı pulmoner rehabilitasyonun önündeki bilinen engellerin çoğunun aşılmasının bir yolu olarak görülüyordu. Pulmoner rehabilitasyona yetersiz erişim bir sorun olmaya devam etmektedir: 2013 yılında yapılan küresel bir araştırma, KOAH'lı kişilerin %1,2'sinden azının yaşadıkları topluluklarda pulmoner rehabilitasyon programlarına makul erişime sahip olduğunu ortaya koymuştur (Desveaux, Janaudis-Ferreira, Goldstein ve Brooks, 2015). Yapılan çalışmalarda çok gelişmiş ülkelerde bile kırsal topluluklarda erişimin zayıf olduğu sonucuna varılmıştır (Camp vd., 2015; Holland vd., 2021). Düşük katılım ve tamamlama oranları gibi sorunlar seyahat engelleri, algılanan fayda eksikliği (Keating, Lee ve Holland, 2011) ve düzenli katılımın fiziksel zorlukları (Cox, Oliveira, Lahham ve Holland, 2017) gibi faktörlerden kaynaklanmıştır ve bunların tümü potansiyel olarak uzaktan pulmoner rehabilitasyon sunarak çözülebilecektir. Pulmoner rehabilitasyondaki en büyük zorluklardan biri, program tamamlandıktan sonra faydaların kademeli olarak azalmasıdır. Evde veya hastanede pulmoner rehabilitasyon sonrası takip yapılarak bu durum hafifletilebilir. COVID-19 salgını öncesi yapılan bir çalışmada, Kana-

da'daki pulmoner rehabilitasyon programlarının yalnızca %22'si kurumsal temelli bir bakım bileşeni sunmaktaydı (Desveaux vd., 2015). Bu çalışmalar zorlukların COVID-19 salgınından önce de mevcut olduğunu ve muhtemelen sonrasında da devam edeceğini göstermektedir.

4. KORONAVİRÜS HASTALIĞI SIRASINDA DÜNYADA PULMONER REHABİLİTASYON

COVID-19 salgını sırasında, virüsün yayılmasını azaltmak için kişiye özel pulmoner rehabilitasyon programları çoğunlukla durduruldu. Bu durum daha sonra pandemi sırasında pulmoner rehabilitasyona olan talebin artmasına yol açmıştır (Thornton, 2020). Dünya genelinde toraks dernekleri pandemi sırasında uzaktan pulmoner rehabilitasyon programlarının uygulanmasını şiddetle tavsiye etmiştir (Beauchamp vd., 2022; Dechman vd, 2020). Her ne kadar COVID-19 salgını sırasında pulmoner rehabilitasyona ilişkin yayınlanmış literatür nispeten az da olsa, krize yönelik bazı yenilikçi örnekler mevcuttur.

4.1. Kronik Solunum Yolu Hastalığı Olan Hastalar İçin Alternatif Pulmoner Rehabilitasyon

Lewis ve diğerleri (Lewis vd., 2021) çevrimiçi bir platform kullanarak hızlı bir pulmoner rehabilitasyonun yeniden yapılanmasını planlamışlardır. Canlı olarak izlenen ev egzersiz seanslarına çevrimiçi eğitim oturumları da eşlik etmiş, sanal pulmoner rehabilitasyon programı, yüksek hasta memnuniyetiyle egzersiz kapasitesi, psikolojik durum ve temel sağlık dahil olmak üzere hasta sonuçlarını iyileştirdiği sonucuna ulaşılmıştır. Benzer şekilde Grosbois ve diğerleri (Grosbois, Gephine, Le Rouzic ve Chenivresse, 2021), hizmetlerini hızlı bir şekilde, 8 hafta boyunca haftada bir kez denetimli (telefon veya görüntülü görüşme yoluyla) 90 dakikalık egzersiz seansından oluşan bir programa entegre etmişlerdir. Tamamlanma oranı %79'u bulurken kohortun tamamında hem fiziksel hem de psikolojik alanlarda önemli gelişmeler yaşanmıştır. İlginç bir şekilde, anksiyete, depresyon ve yorgunluktaki iyileşmeler yalnızca KOAH'ı olmayan hastaların alt grubunda (n=34) gözlenmiştir; bu da araştırmacıların yüz yüze ziyaretlerin KOAH hastalarının pulmoner rehabilitasyonunda diğer CRD'lere göre daha önemli bir rol oynayabileceğini düşünmelerine yol açmıştır.

4.2. Pandemiye Koronavirüs Hastalığından Kurtulanlar İçin Pulmoner Rehabilitasyon

COVID-19'dan sağ kurtulanların yaklaşık üçte birinin COVID-19 sonrası sendromdan (uzun süreli COVID) muzdarip olması nedeniyle, akut COVID-19 hastalığından iyileşen birçok hasta da pulmoner rehabilitasyona ihtiyaç duyulmuştur. Uzun süreli COVID ile ilgili net bir fikir birliği yoktur, ancak giderek artan sayıda çalışma, bu sendromun çeşitli organ sistemlerini

etkileyebileceğini (Li, 2020), en yaygın semptomların fiziksel ve/veya zihinsel yorgunluk olduğunu göstermiştir (Blomberg vd., 2021).

COVID-19'dan kurtulanlara yönelik bazı pulmoner rehabilitasyon raporları bulunmaktadır. Çin'de 65 yaş üstü bireylerde yapılan bir çalışmada (Liu vd., 2020), COVID-19'dan sağ kurtulanlarda deney grubuna; 6 hafta boyunca haftada iki kez solunum rehabilitasyonu uygulanarak, kontrol grubuna müdahale yapılmayarak randomize kontrollü olarak karşılaştırıldı. Pulmoner rehabilitasyon grubundaki hastalar, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında akciğer fonksiyonunda, egzersiz kapasitesinde, yaşam kalitesinde ve anksiyetede anlamlı iyileşmeler gözlemlendi. COVID-19'u takiben pulmoner rehabilitasyonun etkinliğini gösteren bu çalışma,, hastanede denetimli egzersiz ile evde denetimsiz egzersizin bir karışımını içermektedir. Wootton ve diğerleri (Wootton, King, Alison, Mahadev ve Chan, 2020) üç COVID-19 hastasında tek merkezli bir tele-pulmoner rehabilitasyon vaka serisinden oluşan 6 haftalık programda tüm değerlendirmeleri video konferans yoluyla uzaktan gerçekleştirerek, egzersiz ve nabız oksimetresi kullanılarak bireylerin kendi kendini izlediği bir program oluşturdu. Program, her üç hasta grubunda da egzersiz kapasitesinde ve nefes darlığında iyileşmelerin yanı sıra, COVID-19'un iyileşme aşamasında özgüven ve destek duygularında anlamlı iyileşmelere yol açtı. Xia ve diğerleri (Xia vd., 2022), daha önce hastaneye yatırılmış, rezidüel dispnesi olan COVID-19 hastalarında, yalnızca eğitim seansları alan bir kontrol grubuyla karşılaştıran, 6 haftalık denetimsiz ev bazlı pulmoner rehabilitasyon programını kapsayan çok merkezli bir RKÇ gerçekleştirdi. Araştırmacılar, bir akıllı telefon uygulamasını kullanarak katılımcıların kalp atış hızını ve nabız oksimetresini uzaktan izledi. Müdahale grubu, fonksiyonel egzersiz kapasitesinde, uzuv kas gücünde ve yaşam kalitesinde 7 aylık takipte devam eden iyileşmeler göstermiştir. Ancak dispnedeki iyileşmeler kısa sürmüştür.

Mevcut kanıtlara dayanarak, pulmoner rehabilitasyonun COVID-19'dan kurtulanlar için etkili olduğu görülmektedir. COVID-19 hastalarında pulmoner rehabilitasyona ilişkin yapılan 40 çalışmaya dayanan bir kapsam incelemesi, pulmoner rehabilitasyon programının diğer tıbbi müdahalelerin yanı sıra hastanın yattığı süre boyunca başlaması ve ayakta tedavi ortamında, bir toplum merkezinde veya evde devam etmesi gerektiğini ileri sürmüştür (Siddiq, Rathore, Clegg ve Rasker, 2020). KOAH'lı ve KOAH'sız hastalarda COVID-19'un uzun vadeli sonuçları şu anda belirsiz olsada, son çalışmalar pulmoner rehabilitasyonun bu hastaların fonksiyonel durumunu düzeltmede ve genel yaşam kalitesini iyileştirmede önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir. "Negatif viroloji testleri ve pulmoner inflamasyonun kontrolü yerine, nihai tıbbi sonuçların fonksiyonel iyileşme ve topluma dönüş olduğu" göz önüne alındığında, pandemi sırasında KOAH hastalarını desteklemek için pulmoner rehabilitasyon uygulanması gerektiği gibi, sağlık hizmetleri

çerçevesini, müdahalesini koordine etmeye ve geliştirmeye yönelik acil bir ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır (Li, 2020).




5. KORONAVİRÜS HASTALIĞI SONRASI DÜNYADA PULMONER REHABİLİTASYON

Bilim ve teknolojideki hızlı ilerlemeyle birlikte çeşitli uzaktan rehabilitasyon yaklaşımları da hızla gelişerek yeni bir 'akıllı rehabilitasyon' çağını başlatmıştır. Tablo 1, COVID-19 öncesinde, sırasında ve sonrasında pulmoner rehabilitasyon programındaki geçişlerin yanı sıra farklı yöntemlerin avantajlarını ve dezavantajlarını göstermektedir. Bu yaklaşımlardan hangilerinin klinik olarak uygulanabilir olduğunu belirlemek ve en önemlisi KOAH hastalarının sonuçlarını ve bakımını iyileştirmek için titiz değerlendirme ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Umut verici bir şekilde, bugüne kadarki veriler, çalışmaların çoğu boyut ve kapsam olarak küçük olmasına rağmen, tele-pulmoner rehabilitasyonun geleneksel pulmoner rehabilitasyon programlarından daha aşağı olmadığını göstermektedir (Barbosa, Sousa, Morais-Almeida, Simões ve Mendes, 2020).

Tercih edilen hizmet modelinin, bireysel merkezlerin altyapısı ve uzmanlığı ile hastaların ihtiyaçlarına göre belirlenmesi gerekmektedir. Programlar denetlenebilir veya denetlenmeyebilir ve ortam ev veya toplum temelli olabilir. COVID-19 salgını dönemindeki uygulamanın başarısı göz önüne alındığında, geleneksel pulmoner rehabilitasyonu uzaktan tele-pulmoner rehabilitasyonla birleştiren 'hibrit' model daha çok tercih edilen bir model olabilir (Wen vd., 2022).

COVID-19 salgını sırasında, birçok ülkede uygulanan sosyal mesafe ve tecrit önlemleri nedeniyle pulmoner rehabilitasyon, çoğunlukla hastane tabanlı programlardan uzaklaşarak evde tabanlı tele-pulmoner rehabilitasyon (tele-pulmoner rehabilitasyon) programlarına yöneldi. COVID-19 sonrası dünyada, geleneksel pulmoner rehabilitasyonu uzaktan tele-pulmoner rehabilitasyonla birleştiren 'hibrit' bir model en çok tercih edilen model haline geldi. Ancak hasta merkezli bir pulmoner rehabilitasyon programına ulaşmak için hasta seçiminin optimizasyonu, geri bildirim eksikliği ve kanıta dayalı kılavuz desteği yetersizliği gibi zorluklar bulunmaktadır.

Tablo 1
Coronavirüs salgını sonucu geliştirilen pulmoner rehabilitasyon model seçenekleri

COVID-19 öncesi	COVID-19 sürecinde	COVID-19 sonrası
		
<p>Hastane bazlı PR programı</p> <p>Hedef hastalar:</p> <p>CRD hastaları, çoğunlukla KOAH hastaları</p> <p>Avantajları:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirir ✓ Açık kanıtlarla desteklenir <p>Dezavantajları:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Düşük erişilebilirlik, kullanılabilirlik ve tamamlanma oranı ✓ Faydalar tamamlandıktan sonra kademeli olarak azalır 	<p>Ev tabanlı Tele-PR programı</p> <p>Hedef hastalar:</p> <p>CRD hastaları, çoğunlukla KOAH hastaları ve COVID-19'dan kurtulanlar</p> <p>Avantajları:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Savunmasız hastalar için daha güvenli ✓ Hasta için uygun ortam ✓ Daha yüksek katılım ve tamamlama oranları <p>Dezavantajları:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dijital okur-yazarlıkta eşitsizlik ✓ Değerlendirme, müdahale ve sonuç ölçümünde standart eksikliği 	<p>Hastane bazlı, toplum bazlı ve ev bazlı PR programının hibriti</p> <p>Hedef hastalar:</p> <p>Çoğunlukla KOAH olmak üzere CRD'li ve uzun süreli COVID hastası</p> <p>Avantajları:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Daha yüksek erişilebilirlik, kullanılabilirlik ve tamamlanma oranı ✓ Personel ve kaynaklara daha az talep <p>Dezavantajları:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Kişiselleştirme gerektirir. Standardize edilmesi zordur ✓ Karmaşık geri ödeme yapısı ✓ Kanıta dayalı kılavuzların mevcut eksikliği ✓ Bilinmeyen maliyet-fayda oranı

5.1. Denetimli Evde Tele-Pulmoner Rehabilitasyon

Bhatt ve diğerleri (Bhatt vd, 2021) yakın zamanda merkez tabanlı bir programa katılamayacak olan hastalara sunulan, canlı olarak izlenen ev tabanlı pulmoner rehabilitasyon programının sonuçlarını değerlendirdiler. Araştırmacılar geriye dönük olarak katılımcıları geleneksel merkez tabanlı pulmoner rehabilitasyona tabi tutulan hastalarla eşleştirdiler. Bu çalışma benzer yapılara sahip iki modeli karşılaştırma olanağı sağladı. Denetimli tele-pulmoner rehabilitasyonun merkez tabanlı programa benzer klinik iyileşmeler sağladığını buldular. Denetimli tele-pulmoner rehabilitasyonun merkez tabanlı programlara katılamayacak hastalar için geçerli bir alternatif olduğunu öne sürdüler. Benzer şekilde, yakın zamanda yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada (Godtfredsen vd., 2020; Hansen vd, 2020), temel egzersiz ekipmanı kullanılarak video konferans yoluyla 10 hafta boyunca uygulanan denetimli tele-pulmoner rehabilitasyon programını geleneksel merkez tabanlı pulmoner rehabilitasyon programıyla karşılaştırılmıştır. İki grup arasında egzersiz kapasitesinde benzer iyileşmeler görülmüş olmasına rağmen, denetimli tele-pulmoner rehabilitasyon grubu daha iyi tamamlama oranlarına sahip sonuçlara ulaşılmıştır. Bu, tele-pulmoner rehabilitasyonun pulmoner rehabilitasyon programlarına uyumu ve erişilebilirliği artırabileceğini düşündürmektedir. Ancak hem tele-pulmoner rehabilitasyon hem de konvansiyonel pulmoner rehabilitasyon gruplarında egzersizdeki iyileşmeler zaman içinde süreğenliğini kaybetmeye başlamıştır. Tele-pulmoner rehabilitasyon programları, hastalarla iletişim kurma ve teması sürdürme fırsatı sunar, böylece pulmoner rehabilitasyonun yararları programın tamamlanmasından sonra da devam edebilir. Fakat bu hedefe ulaşmak için gerekli alt yapılar oluşturularak optimizasyonun sağlanması gerekmektedir (Houchen-Wolloff ve Steiner, 2020).

5.2. Denetimli toplum temelli tele-pulmoner rehabilitasyon

Ev temelli modellerle karşılaştırıldığında, toplum temelli tele-pulmoner rehabilitasyon programları, katılımcılara sosyal etkileşim ve akran desteği için bir ortam sağlayabilir ve bunların her ikisi de KOAH hastaları tarafından değerlidir (Hogg, Grant, Garrod ve Fiddler, 2012). Evde özel bir alan yaratmaya gerek olmaması gibi diğer avantajlar da toplum temelli modelleri özellikle çekici hale getirmektedir.

Alwakeel ve diğerleri (Alwakeel, Sicondolfo, Robitaille, Bourbeau ve Saad, 2022), tarafından Kanada'da yedi tele-sitede (birincil ve ikincil sağlık merkezleri) toplum temelli bir tele-rehabilitasyon programı uygulandı. 8 haftalık programın tüm bileşenleri, hastanede (kontrol grubu olarak hizmet veren) uygulanan standart pulmoner rehabilitasyon programının tüm tele-pulmoner rehabilitasyon merkezlerine eş zamanlı olarak video konferansla yapılmasıyla standardize edildi. Her tele-pulmoner rehabilitasyon merkezin-

de, video konferansı kurmak, koordine etmek ve katılımcıların güvenliğini sağlamak için bir sağlık uzmanı hazır bulundu. Egzersiz kapasitesi ve genel refahtaki iyileşmeler standart pulmoner rehabilitasyon programıyla karşılaştırılabilir düzeydeydi. Bununla birlikte, kombine tele-pulmoner rehabilitasyon grubunda, 12 ay boyunca daha yüksek bir tamamlama oranı (%83'e karşı %72), egzersiz kapasitesi ile KOAH Değerlendirme Testi (CAT) skorlarında daha kalıcı iyileşmeler gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, daha güçlü, sürekli toplum desteği ile güçlendirmenin hastaların öz yönetim becerilerini ve dolaşısıyla genel sağlık durumlarını iyileştirdiğini öne sürmektedir.

5.3. Denetimsiz tele-pulmoner rehabilitasyon

Denetimsiz bir tele-pulmoner rehabilitasyon modelinde, hastalar kendi egzersiz eğitim seanslarını üstlenirler ve ilerlemelerini kontrol etmek, geri bildirim sağlamak için ev ziyaretleri veya sağlık profesyonellerinin telefon görüşmeleri ile takip edilirler (Bonnie vd., 2021). Bu anlamda evde denetimsiz tele-rehabilitasyon, erişimi artırabilecek ve sağlık hizmeti maliyet yükünü azaltabilecek alternatif bir model olarak önerilmektedir.

Denetimsiz ev temelli modellerden tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Benzo ve diğerleri (Benzo vd., 2021) tarafından haftada altı kez denetimsiz, video rehberli egzersizle birlikte telefonla sağlık koçluğu modelini uygulanmıştır. Bu model, yüksek derecede kabul edilebilirlik ve bağlılığı yanı sıra katılımcıların öz-yönetim yeteneklerinde iyileşme gösterirken dispne anlamlı bir iyileşme olmamıştır. Galdiz ve diğerleri (Galdiz vd., 2021), bir bakım stratejisi olarak denetimsiz tele-rehabilitasyon programını olağan bakımla (müdahale yok) karşılaştıran 12 aylık randomize kontrollü bir çalışmada; egzersiz kapasitesinde değil, psikolojik alanlarda (SF-36, CRDQ-duygu puanı) anlamlı iyileşmeler gözlemlendiğini bulmuşlardır.

Farklı çalışmalar arasındaki sonuçlardaki tutarsızlık, denetimsiz pulmoner rehabilitasyon programı için evrensel olarak kabul edilmiş bir standart olmadığından, bu çalışmaların bağlamsal heterojenliğin bir sonucu olarak görülmektedir. Denetimsiz tele-pulmoner rehabilitasyon'u geleneksel pulmoner rehabilitasyon programıyla karşılaştıran literatür azlığı nedeniyle, bilgideki bu boşluğu doldurmak ve bu ortamda katılımcıların güvenliğini sağlayacak verileri oluşturmak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5.4. Sanal gerçeklikle tele-pulmoner rehabilitasyon

Sanal gerçeklik, kullanıcıların, olumsuz hisleri azaltabilen (Matsangidou vd, 2019) ve katılımcıların kendilerini daha ilgili ve motive hissetmelerini sağlayan sürükleyici, etkileşimli ve çoklu duyuşsal, bilgisayarla simüle edilmiş bir 3D ortamında deneyimlemelerine olanak tanır (Palazzo vd., 2016). İnme sonrası hastaların bilişsel rehabilitasyonu (Wiley, Khattab ve Tang, 2022), kırılğan yaşlı hastaların motor rehabilitasyonu (Pedroli vd., 2019), Parkinson

hastalığı olan bireyler için yürüme eğitimi (de Melo vd, 2018) gibi bir çok çalışmada başarıyla kullanılmış olması sanal gerçeklikle tele-pulmoner rehabilitasyon programlarını çekici hale getirmiştir. Bu yöntem hafif bilişsel bozukluğu olan yaşlı yetişkinler için fiziksel ve bilişsel eğitim olarak da kullanılmaktadır (Liao, Chen, Lin, Chen ve Hsu, 2019). Tüm bu ortamlarda, sanal gerçeklikle birleştirilmiş rehabilitasyon, geleneksel rehabilitasyon yöntemleriyle karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

KOAH hastalarına yönelik pulmoner rehabilitasyon programlarının bir parçası olarak sanal gerçekliği kullanan bazı yeni çalışmalar bulunmaktadır. Randomize kontrollü bir çalışmada, hastanede pulmoner rehabilitasyon gören KOAH hastaları için destekleyici bir yöntem olarak sürükleyici sanal gerçeklik terapisini kullanılmıştır. Sanal gerçeklikle tele-pulmoner rehabilitasyon grubu, geleneksel terapötik eğitim alan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında stres seviyelerini azaltmada, depresyon ve anksiyete semptomlarını iyileştirmede daha başarılı anlamlı sonuçlara ulaşmıştır (Rutkowski, Szczegielniak ve Szczepańska-Gieracha, 2021). Aynı araştırma grubu ayrıca sanal gerçeklik eğitiminin KOAH hastalarında egzersiz toleransını (Rutkowski vd, 2019) ve fiziksel uygunluğu (Rutkowski vd, 2020) geliştirebileceğini araştırmalarında göstermişlerdir. Başka bir pilot çalışmada, uzaktan denetlenen sanal gerçekliğe dayalı pulmoner rehabilitasyon programının, katılımcıların fiziksel yeteneklerini, psikolojik sağlık durumlarını ve yaşam kalitelerini etkili bir şekilde iyileştirdiğini göstermiştir (Jung, Moorhouse, Shi ve Amin, 2020). Bu çalışmada sanal gerçeklik teknolojisi kullanılarak, sağlık uygulayıcılarının hastaların fizyolojik performans verilerini takip etmesine ve izlemesine olanak tanımış, hastaların güvenini artırmış ve egzersiz sırasında güvenliklerini sağlamıştır. KOAH rehabilitasyonu için sanal gerçeklik uygulamasına teknolojik bir bakış açısıyla yapılan bir inceleme, sanal gerçekliğin kullanımının hem evde hem de hastane içi pulmoner rehabilitasyonu iyileştirmede umut verici bir çözüm olabileceğini göstermiştir (Colombo, Aliverti ve Sacco, 2022) Ancak halen üzerinde çalışılan, tam olarak araştırılmamış birçok husus vardır. Bunlar arasında, bazı hastalarda uygulanmasını engelleyen ve sanal gerçekliğin hasta sonuçlarını iyileştirmede uzun vadeli etkinliğini azaltan baş dönmesi gibi sanal gerçekliğin bazı yan etkileri de yer almaktadır.

6. DEVAM EDEN ZORLUKLAR VE ÇÖZÜMLER

Uzaktan tele-pulmoner rehabilitasyonun fizibilitesine ve güvenliğine ilişkin artan kanıtlara rağmen, bazı kişisel bileşenler vazgeçilmez olabileceğinden 'hibrit' pulmoner rehabilitasyon modeli daha fazla tercih edilmektedir. Çoğu tele-pulmoner rehabilitasyon programında, ilk değerlendirme ve egzersiz reçetesi, merkezde (Alwakeel vd, 2022; Bhatt vd., 2021) veya hastanın evinde (Grosbois vd, 2021; Xia vd., 2022) bizzat gerçekleştirilmiştir. Birçok tele-pulmoner rehabilitasyon çalışmasında, egzersizlerin sanal ortamda nasıl reçete edildiği belirtilmemiş, bu da çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştır-

mıştır. Küçük bir vaka serisinde, ilk değerlendirme ve egzersiz reçetesi, hastayla video konferans yoluyla tam görünümde gerçekleştirilmiştir (Wootton vd, 2020). Sanal egzersiz reçetesinin uygun olup olmadığını ve maksimum faydayı sağlayıp sağlayamayacağını belirlemek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yakın tarihli bir çalıştay raporunda da belirtildiği gibi, hastaların ihtiyaç ve tercihlerine dayalı olarak toplumda KOAH hastalarına teletıp sağlamak ve en uygun yöntemleri belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Holland vd., 2021). KOAH'ta akut alevlenme geçirmiş hastalarda web tabanlı bir pulmoner rehabilitasyon platformu kullanan bir fizibilite çalışmasında (Houchen-Wolloff vd, 2021), hastaları tedaviden vazgeçmeye yönlendiren teknolojik engeller bildirilmiştir. Hastaların, Web sitesinde gezinemedikleri için egzersiz yapma motivasyonunu azalttığı sonucuna varılmıştır.

Konuyla ilgili literatür az olduğundan telepulmoner rehabilitasyon uygulamasının maliyet etkinliği bilinmemektedir. Barbosa ve diğerleri (2020) gelecekteki klinik deneylerin, finansal bilgiler sağlayabilecek ve bu programlara geri ödeme ve/veya yatırım için kullanılacak bir maliyet analizi içermesini önermiştir. Tele-tıp altyapısının ve sunumunun heterojen olduğunu, bunun da alanda niceliksel analiz ve standart/kılavuz oluşturma konusunda zorluklar yarattığını belirtmek gerekir. Bilgi boşluğunu doldurmak ve kılavuzların oluşturulmasını teşvik etmek için Tablo 2'de gelecekteki çalışmalara dahil edilmesi gereken bileşenler açısından bazı öneriler bulunmaktadır.

Tablo2

Tele-pulmoner rehabilitasyonla ilgili gelecekteki çalışmalar için önerilen hususlar

Düşünceler	Çözülmemiş sorular
Maliyet etkinliği	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hangi tele-PR modeli en uygun maliyetlidir? ✓ Bu, geleneksel PR modelleriyle nasıl karşılaştırılır?
Egzersiz reçetesi prosedürleri	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mevcut prosedürler tele-PR modeline uygun mu? ✓ Tele-PR için egzersiz reçetesi nasıl standartlaştırılabilir?
PR kazanımlarının sürdürülmesi	<ul style="list-style-type: none"> ✓ İlk tele-PR programından sonra hastaları takip etmenin en iyi yolu nedir? ✓ Tele-PR'nin faydaları ne kadar kalıcıdır? ✓ Tele-PR yöntemleri, faydaları sürdürmek için egzersiz katılımcıların günlük yaşamına entegre edebilir mi?
Güvenlik	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Denetimsiz bir tele-PR programında gerekli egzersiz yoğunluğu sağlanabilir mi? ✓ Denetimli/denetimsiz tele-PR programları için minimum izleme gereksinimleri nelerdir?

PR; pulmoner rehabilitasyon, Tele-PR; tele pulmoner rehabilitasyon.

7. SONUÇ

COVID-19 salgını hayatlarımızı büyük ölçüde değiştirerek sağlık sisteminin odağını sanal bakım sunumuna kaydırmaya zorlamıştır. Bu değişim, tele-pulmoner rehabilitasyonu merkeze taşıyarak pulmoner rehabilitasyonun yüz yüze uygulanmasına uygun bir alternatif olarak değerini ortaya koymuştur. Tele-pulmoner rehabilitasyonun topluluklarda daha büyük ölçüde benimsenmesi kademeli olarak gerçekleşecektir. Yüksek kaliteli klinik çalışmalarla birlikte multidisipliner iş birliği ve teknoloji ilerlemesi bu süreci desteklemede ve hızlandırmada anahtar bir rol oynamaktadır. Hastalarda pulmoner rehabilitasyonun faydalarının zamanla sürdürülmesinde başarı sağlanamamasının en önemli nedeni, düzenli egzersiz rutininin hastanın günlük yaşamına tam olarak yerleştirilememesi ve bunun sonucunda hastaların, rehabilitasyon tamamlandıktan kısa bir süre sonra hareketsiz yaşam tarzına dönmeleridir. Sonuç olarak, hasta odaklı özel bir pulmoner rehabilitasyon programına ulaşmanın amacı, bireylerin günlük yaşamını anlamak ve her biri için en iyi egzersiz rutinini bulmaktır.

KAYNAKÇA

- Alwakeel, A. J., Sicondolfo, A., Robitaille, C., Bourbeau, J. ve Saad, N. (2022). The accessibility, feasibility, and safety of a standardized community-based tele-pulmonary rehab program for chronic obstructive pulmonary disease: a 3-year real-world prospective study. *Annals of the American Thoracic Society*, 19(1), 39-47.
- Barbosa, M. T., Sousa, C. S., Morais-Almeida, M., Simões, M. J. ve Mendes, P. (2020). Telemedicine in COPD: an overview by topics. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 17(5), 601-617.
- Beauchamp, M. K., Janaudis-Ferreira, T., Wald, J., Acheron, R., Bhutani, M., Bourbeau, J., . . . Goodridge, D. (2022). Canadian Thoracic Society position statement on rehabilitation for COVID-19 and implications for pulmonary rehabilitation. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, 6(1), 9-13.
- Benzo, R. P., Ridgeway, J., Hoult, J. P., Novotny, P., Thomas, B. E., Lam, N. M., . . . Seifert, S. (2021). Feasibility of a health coaching and home-based rehabilitation intervention with remote monitoring for COPD. *Respiratory care*, 66(6), 960-971.
- Bhatt, S., Baugh, D., Hitchcock, J., Kim, Y.-I., Cutter, G., Aban, I. ve Dransfield, M. (2021). Video telehealth pulmonary rehabilitation for COPD is associated with clinical improvement similar to center based pulmonary rehabilitation. In *TP103. TP103 ADVANCING PULMONARY REHABILITATION: INNOVATIONS IN DESIGN AND DELIVERY* (pp. A4148-A4148): American Thoracic Society.
- Blomberg, B., Mohn, K. G.-I., Brokstad, K. A., Zhou, F., Linchausen, D. W., Hansen, B.-A., . . . Sævik, M. (2021). Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nature medicine*, 27(9), 1607-1613.
- Bonnevie, T., Smondack, P., Elkins, M., Gouel, B., Medrinal, C., Combret, Y., . . . Gravier, F.-E. (2021). Advanced telehealth technology improves home-based exercise therapy for people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Journal of physiotherapy*, 67(1), 27-40.
- Bourbeau, J., Gagnon, S. ve Ross, B. (2020). Pulmonary rehabilitation. *Clinics in Chest Medicine*, 41(3), 513-528.
- Camp, P. G., Hernandez, P., Bourbeau, J., Kirkham, A., Debigare, R., Stickland, M. K., . . . Bhutani, M. (2015). Pulmonary rehabilitation in Canada: a report from the Canadian thoracic society COPD clinical assembly. *Canadian respiratory journal*, 22(3), 147-152.
- Colombo, V., Aliverti, A. ve Sacco, M. (2022). Virtual reality for COPD rehabilitation: a technological perspective. *Pulmonology*, 28(2), 119-133.
- Corhay, J.-L., Dang, D. N., Van Cauwenberge, H. ve Louis, R. (2014). Pulmonary rehabilitation and COPD: providing patients a good environment for optimizing therapy. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 27-39.

- Cox, N. S., Dal Corso, S., Hansen, H., McDonald, C. F., Hill, C. J., Zanaboni, P., . . . Holland, A. E. (2021). Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1).
- Cox, N. S., Oliveira, C. C., Lahham, A. ve Holland, A. E. (2017). Pulmonary rehabilitation referral and participation are commonly influenced by environment, knowledge, and beliefs about consequences: a systematic review using the Theoretical Domains Framework. *Journal of physiotherapy*, 63(2), 84-93.
- de Melo, G. E. L., Kleiner, A. F. R., Lopes, J. B. P., Dumont, A. J. L., Lazzari, R. D., Galli, M. ve Oliveira, C. S. (2018). Effect of virtual reality training on walking distance and physical fitness in individuals with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*, 42(4), 473-480.
- Dechman, G., Acheron, R., Beauchamp, M., Bhutani, M., Bourbeau, J., Brooks, D., . . . Janaudis-Ferreira, T. (2020). Delivering pulmonary rehabilitation during the COVID-19 pandemic: A Canadian Thoracic Society position statement. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, 4(4), 232-235.
- Desveaux, L., Janaudis-Ferreira, T., Goldstein, R. ve Brooks, D. (2015). An international comparison of pulmonary rehabilitation: a systematic review. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12(2), 144-153.
- Galdiz, J. B., Gómez, A., Rodriguez, D., Guell, R., Cebollero, P., Huetto, J., . . . Chic, S. (2021). Telerehabilitation programme as a maintenance strategy for COPD patients: a 12-month randomized clinical trial. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 57(3), 195-204.
- Galea, M. D. (2019). Telemedicine in rehabilitation. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 30(2), 473-483.
- Gerayeli, F. V., Milne, S., Cheung, C., Li, X., Yang, C. W. T., Tam, A., . . . Sin, D. D. (2021). COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 33.
- Godtfredsen, N., Frølich, A., Bieler, T., Beyer, N., Kallelose, T., Wilcke, T., . . . Lavesen, M. (2020). 12-months follow-up of pulmonary tele-rehabilitation versus standard pulmonary rehabilitation: a multicentre randomised clinical trial in patients with severe COPD. *Respiratory medicine*, 172, 106129.
- Grosbois, J.-M., Gephine, S., Le Rouzic, O. ve Chenivresse, C. (2021). Feasibility, safety and effectiveness of remote pulmonary rehabilitation during COVID-19 pandemic. *Respiratory Medicine and Research*, 80, 100846.
- Hansen, H., Bieler, T., Beyer, N., Kallelose, T., Wilcke, J. T., Østergaard, L. M., . . . Frølich, A. (2020). Supervised pulmonary tele-rehabilitation versus pulmonary rehabilitation in severe COPD: a randomised multicentre trial. *Thorax*, 75(5), 413-421.
- Hogg, L., Grant, A., Garrod, R. ve Fiddler, H. (2012). People with COPD perceive ongoing, structured and socially supportive exercise opportunities to be important for maintaining an active lifestyle following pulmonary rehabilitation: a qualitative study. *Journal of physiotherapy*, 58(3), 189-195.

- Holland, A. E., Cox, N. S., Houchen-Wolloff, L., Rochester, C. L., Garvey, C., ZuWallack, R., . . . Yawn, B. P. (2021). Defining modern pulmonary rehabilitation. An official American Thoracic Society workshop report. *Annals of the American Thoracic Society*, 18(5), e12-e29.
- Holland, A. E., Hill, C. J., Conron, M., Munro, P. ve McDonald, C. F. (2008). Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*, 63(6), 549-554.
- Houchen-Wolloff, L., Orme, M., Barradell, A., Clinch, L., Chaplin, E., Gardiner, N. ve Singh, S. J. (2021). Web-based self-management program (SPACE for COPD) for individuals hospitalized with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: nonrandomized feasibility trial of acceptability. *JMIR mHealth and uHealth*, 9(6), e21728.
- Houchen-Wolloff, L. ve Steiner, M. C. (2020). Pulmonary rehabilitation at a time of social distancing: prime time for tele-rehabilitation? In (Vol. 75, pp. 446-447): BMJ Publishing Group Ltd.
- Jung, T., Moorhouse, N., Shi, X. ve Amin, M. F. (2020). A virtual reality-supported intervention for pulmonary rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease: mixed methods study. *Journal of medical Internet research*, 22(7), e14178.
- Keating, A., Lee, A. ve Holland, A. E. (2011). What prevents people with chronic obstructive pulmonary disease from attending pulmonary rehabilitation? A systematic review. *Chronic respiratory disease*, 8(2), 89-99.
- Lewis, A., Knight, E., Bland, M., Middleton, J., Mitchell, E., McCrum, K., . . . Bevan-Smith, E. (2021). Feasibility of an online platform delivery of pulmonary rehabilitation for individuals with chronic respiratory disease. *BMJ open respiratory research*, 8(1), e000880.
- Li, J. (2020). Rehabilitation management of patients with COVID-19: lessons learned from the first experience in China. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 56(3), 335-338.
- Liao, Y.-Y., Chen, I.-H., Lin, Y.-J., Chen, Y. ve Hsu, W.-C. (2019). Effects of virtual reality-based physical and cognitive training on executive function and dual-task gait performance in older adults with mild cognitive impairment: a randomized control trial. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 162.
- Liu, K., Zhang, W., Yang, Y., Zhang, J., Li, Y. ve Chen, Y. (2020). Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complementary therapies in clinical practice*, 39, 101166.
- Matsangidou, M., Ang, C. S., Mauger, A. R., Intarasirisawat, J., Otkhmezuri, B. ve Avraamides, M. N. (2019). Is your virtual self as sensational as your real? Virtual Reality: The effect of body consciousness on the experience of exercise sensations. *Psychology of sport and exercise*, 41, 218-224.
- Mereles, D., Ehlken, N., Kreuzer, S., Ghofrani, S., Hoepfer, M. M., Halank, M., . . . Juenger, J. (2006). Exercise and respiratory training improve exercise capacity

- and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*, 114(14), 1482-1489.
- Murray, C. J. ve Lopez, A. D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The lancet*, 349(9064), 1498-1504.
- Nici, L., Donner, C., Wouters, E., Zuwallack, R., Ambrosino, N., Bourbeau, J., . . . Fahy, B. (2006). American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 173(12), 1390-1413.
- Palazzo, C., Klinger, E., Dorner, V., Kadri, A., Thierry, O., Boumenir, Y., . . . Ville, I. (2016). Barriers to home-based exercise program adherence with chronic low back pain: Patient expectations regarding new technologies. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 59(2), 107-113.
- Pedroli, E., Cipresso, P., Greci, L., Arlati, S., Boilini, L., Stefanelli, L., . . . Stramba-Badiale, M. (2019). An immersive motor protocol for frailty rehabilitation. *Frontiers in neurology*, 10, 1078.
- Probst, V., Troosters, T., Pitta, F., Decramer, M. ve Gosselink, R. (2006). Cardiopulmonary stress during exercise training in patients with COPD. *European Respiratory Journal*, 27(6), 1110-1118.
- Rochester, D. F. ve Braun, N. M. (1985). Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *American Review of Respiratory Disease*, 132(1), 42-47.
- Rutkowski, S., Rutkowska, A., Jastrzębski, D., Rachenik, H., Pawełczyk, W. ve Szcze-gielniak, J. (2019). Effect of virtual reality-based rehabilitation on physical fitness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of human kinetics*, 69(1), 149-157.
- Rutkowski, S., Rutkowska, A., Kiper, P., Jastrzebski, D., Rachenik, H., Turolla, A., . . . Casaburi, R. (2020). Virtual reality rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 117-124.
- Rutkowski, S., Szcze-gielniak, J. ve Szczepańska-Gieracha, J. (2021). Evaluation of the efficacy of immersive virtual reality therapy as a method supporting pulmonary rehabilitation: A randomized controlled trial. *Journal of clinical medicine*, 10(2), 352.
- Siddiq, M. A. B., Rathore, F. A., Clegg, D. ve Rasker, J. J. (2020). Pulmonary Rehabilitation in COVID-19 patients: A scoping review of current practice and its application during the pandemic. *Turkish journal of physical medicine and rehabilitation*, 66(4), 480.
- Spruit, M. A., Pitta, F., Garvey, C., ZuWallack, R. L., Roberts, C. M., Collins, E. G., . . . Atsuyoshi, K. (2014). Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. *European Respiratory Journal*, 43(5), 1326-1337.

- Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., . . . Man, W. D.-C. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(8), e13-e64.
- Thornton, J. (2020). Covid-19: the challenge of patient rehabilitation after intensive care. *BMJ*, 369.
- Troosters, T., Casaburi, R., Gosselink, R. ve Decramer, M. (2005). Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 172(1), 19-38.
- Turner, S., Eastwood, P., Cook, A. ve Jenkins, S. (2011). Improvements in symptoms and quality of life following exercise training in older adults with moderate/severe persistent asthma. *Respiration*, 81(4), 302-310.
- Wen, J., Milne, S. ve Sin, D. D. (2022). Pulmonary rehabilitation in a postcoronavirus disease 2019 world: feasibility, challenges, and solutions. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 28(2), 152-161.
- Wiley, E., Khattab, S. ve Tang, A. (2022). Examining the effect of virtual reality therapy on cognition post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, 17(1), 50-60.
- Wootton, S. L., King, M., Alison, J. A., Mahadev, S. ve Chan, A. S. (2020). COVID-19 rehabilitation delivered via a telehealth pulmonary rehabilitation model: a case series. *Respirology Case Reports*, 8(8), e00669.
- Xia, W., Zhan, C., Liu, S., Yin, Z., Wang, J., Chong, Y., . . . Reinhardt, J. D. (2022). A telerehabilitation programme in post-discharge COVID-19 patients (TERECO): a randomised controlled trial. *Thorax*, 77(7), 697-706.

BÖLÜM 5

KRİTİK DURUMDAKİ PEDIATRİK HASTALARIN GÜVENLİ TRANSFERİ: BAKIM SÜREKLİLİĞİ VE TEMEL İLKELER

Zeynem YILDIRIM BALKAN¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi, 0000-0002-6487-7448

1. GİRİŞ

Kritik hastalık, tıbbi tedavi verilmediğinde hayatı tehdit eden bir süreçtir (Robertson ve Al-Haddad, 2013). Kritik hasta ise fizyolojik olarak unstable olan, klinik tarafından yakın takip edilmesi, hızlı ve dikkatli bir şekilde tedavisinin yapılması gereken hasta grubudur (Aslaner, 2014). Kritik durumdaki bir hasta, aynı zamanda bulunduğu ortamdaki tıbbi bakım, tedavi ve tanılmal işlemlerin yeterli olmaması ve gereksinim duyulan işlemlerin sağlanabilmesi amacıyla bir tanımlama bölümüne, ameliyathaneye, yoğun bakım ünitesine ya da başka kuruma transferi gerekebilmektedir (Uysal, 2010; Neyzi ve Ertuğrul, 2010). Kritik durumdaki pediatrik hastanın transferinin en uygun koşullarda yapılabilmesi için, hasta güvenliği standartlarına uygun olarak verilmelidir. Bu bölümde “bakım devamlılığı ilkesi” gözetilerek pediatrik hasta transferinin nasıl olması gerektiği temel ilkelerle incelenmiştir.

2. KRİTİK ÇOCUK VE YENİDOĞAN TRANSFERİ

Pediatrik tersiyer bakım merkezlerinin, özellikle yoğun bakım ünitelerinin kurulması ve gelişmesi sayesinde, daha önce yitirilen veya ağır sekeller ile iyileşen çocuklar, sekelsiz sağ kalmaktadırlar. Fakat hastalar, tam teşekküllü pediatrik referans merkezlerinden uzakta hastalanmakta ya da yaralanmaktadır. Hastane öncesi ilk andaki yaklaşımın, hastanedeki stabilizasyon, resüsitasyon ve hastaneler arası transfer sırasındaki bakımın prognoz üzerinde büyük etkileri vardır. Bu nedenle pediatrik yaş grubundaki hastaların, hastaneler ve birimler arasında yapılan transferi oldukça önemlidir (Centez, Ömeroğlu, Baysal ve Oğuz, 2003; Neyzi ve ark., 2010).

Durumu kritik düzeyde olan bir çocuğun, bulunduğu yerden farklı bir yere transfer edilmesi, çocuğun fiziksel olarak dengesini bozabilir. Transfer esnasında, hastanın hareket halinde olması, ortam değişikliği, az personel olması, EKG monitör, ven/arter kateter, aspiratör veya ventilatör bağlantılarının ayrılması gibi hasta için kullanılan malzemelerin çalışmaması gibi istenmeyen durumlar gerçekleşebilir. Kritik hasta çocuğa transfer esnasında gerçekleştirilecek riskler, planlamanın ayrıntılı ve dikkatlice yapılarak, eğitimli personel ve malzeme seçimi ile mümkün olduğunca azaltılmalıdır (Uysal, 2010; Gupta, Bhagotra, Gulati ve Sharma, 2004).

Çocuk hastalarda olduğu gibi, yenidoğanda da morbidite ve mortalite oranlarının azaltılmasında, yalnızca yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki (YYBÜ) hızlı gelişmelerin yanında, etkili ve uygun yenidoğan transferi da anahtar rol oynamaktadır (Tarı ve Çiğdem, 2006). Günümüzde gelişmiş ülkelerde kritik durumdaki yenidoğan bebeklerin transferinde; bebeğin transfer öncesi stabilizasyonunun sağlanması, yenidoğanın sevk edileceği merkezin bilgilendirilmesi ve bu merkezde gerekli hazırlıkların yapılması, bunula birlikte transferin olabilecek en çabuk ve hastaya en iyi şartları sağlayabilen araçlarla yapılması, bu konuda eğitimli ve deneyimli sağlık profesyonelleri-

nin görev alması gibi ilkeler ile hareket edilmektedir (Tarı ve ark., 2006; Duran, Aladağ ve Acunaş, 2005).

Kritik durumdaki yeni doğanların transferi maternal, hastane içi ve hastaneler arası şeklindedir. Antenatal “in-utero” transfer; gebelik sırasında belirlenen yüksek riskli annelerin ileri merkezlere gönderilmesidir (Tarı ve ark., 2006; Duran ve ark., 2005). Hastane içi transfer, yeni doğanın ileri yaşam olanağı sağlayan yoğun bakıma veya ek tanılama yöntemleri (eko, radyoloji vb.) için başka bölüme nakledilmesidir. Yeni doğan aynı hastane içinde bile olsa dahi özel transfer küvözü ile nakledilir. Transfer mesafesi kısa olmasına rağmen, transfer deneyimli ve eğitimli personelle yapılmalıdır (Tarı ve ark., 2006). Hastaneler arası transfer, tek yönlü, çift yönlü ve geri transfer olmak üzere üç şekilde yapılmaktadır. Tek yönlü transfer, yeni doğanı gönderen hastane tarafından organize edilir. Çift yönlü transfer, hastayı kabul eden kurumun, gönderen hastaneden hastayı bizzat almasıdır. Yeni doğan transferi konusunda uzmanlaşmış bir ekip vardır, ekip deneyimlidir ve ekipmanı yeterlidir. Geri transfer ise, yoğun bakım süreci tamamlanmış ama hala hastanede yatması gereken yeni doğanların geldikleri merkezlere veya daha alt düzeydeki bakım merkezlerine gönderilmeleridir (Tarı ve ark., 2006; Barry, 2003).

2.1 Kritik Çocuk ve Yenidoğan Transferi İlkeleri

Kritik durumdaki hastanın transferinde uygulanacak adımlar; sırasıyla karar verme, planlama ve uygulama aşamalarıdır. Öncelikle hastanın transferine karar verilir. Karar verilmesinin ardından planlama aşamasına geçilir. Planlamada: durum planı, servis veya birimdeki hemşire ve hekim gibi sağlık profesyoneli tarafından yapılır. Hastanın gideceği yer seçilir ve karşı gidilecek kurum ile iletişime geçilir, ek olarak mesafe ve gecikme zamanı değerlendirilir (Uysal, 2010).

Kritik hasta, transfer için hastaneden ayrılmadan önce, transport esnasında olabilecek riskler önceden belirlenmeli ve önlemler alınmalıdır. Transfer öncesinde, kritik hastaya takılmış olan göğüs tüpü, endotrakeal tüp, int-ravenöz ve intraarteriyel kateter vb. tüm kateterlerin yerinde olup olmadığı kontrol edilmelidir. Transfer süresince, gönderen hastane/birim, hastayı alan hastane/birim ve transfer ekibi ile iletişim kesintisiz olarak sürdürülmelidir. Transfer süresince kritik hasta sedye veya küvözde güvende olmalıdır (Centez ve ark., 2003).

Ambülanslar veya kuvözler hasta yenidoğanın transferi sırasında, vücut sıcaklığının korunması en önemli öğelerden biridir. Uygun olmayan şartlarda yapılan taşınma esnasında en fazla karşılaşılan sorun hipotermi olup, mortalite ve morbidite oranlarını arttıran önemli bir etmendir (Uslu, Aldudak ve Özdemir., 2011). Durumu kritik hastaları hipotermiden korumak için nakil esnasında nakil kuvözleri kullanılmalıdır. Nakil kuvözünün temin edi-

lemediği durumlarda ise; bebeğin üzerinin plastik örtü ile örtülmesi, başına mutlaka şapka, başlık, vb. takılması, tek kullanımlık ısıtıcı örtüler/battaniyeler kullanılması veya kanguru yöntemi gibi girişimlerin yapılması oldukça önemlidir. Ülkemizde yapılan araştırmalarda, kritik durumdaki çocuk hastalar %11-%81 oranında ambülanla taşındığı, ancak %7,8'inin güvenli bir kuvöz ile gönderildiği ve kritik hastaların %18-%74'ünün hipotermik olarak transfer edildiği bildirilmektedir. Uslu (2011)' nun çalışmasında hasta yenidoğanın tranfer şartlarını iyileştirme çalışmaları sonucunda, ambülanla gönderilen hasta oranının %55,8'den %91,4'e ve güvenli kuvöz ile gönderilen hasta oranının ise %39,1'den %86,1'e yükseldiği belirtilmektedir. Bunun sonucu olarak yenidoğanlarda hipotermi görülme sıklığı da oldukça azalmıştır (%78,4'e karşı %22,6). Değişen bu oranın, taşıma sırasında kullanılan tıbbi aletlerin alınmasına, hizmet içi eğitimlere ve bunun sonucunda kritik durumdaki yenidoğanın transferinin çok daha iyi şartlarda gerçekleştirilmesi bilincinin kazanılması olduğunu bildirilmiştir.

“American College of Critical Care Medicine” ve “Society of Critical Care Medicine” bu konuyu, ayrıntılı olarak ele alarak kritik hastaların hastane içi ve hastaneler arası transferini içeren bir rehber yayınlamıştır. Bu rehber göre, kritik hasta transferinin sahip olduğu yüksek risklerden dolayı, yoğun bakım ünitelerinin yazılı protokollerinin olması oldukça önemlidir. Yazılı protokollerde dikkate alınması gereken dört unsur bulunakla birlikte, bu unsurlar iletişim, personel, ekipman ve gözlemi içermektedir. Transfer süresince yapılan işlemler için “checklist/kontrol listeleri” nin olması, süreci kolaylaştırarak olası riskleri de azaltacaktır (Warren, Fromm, ve Orr., 2004).

Hasta transfer rehberinde belirtilen dört unsurdan biri iletişimdir. Transferin alınacağı birim ile gönderilecek birim arasında olan iletişimsizlik nedeniyle birçok problemler gerçekleşebilir. Örneğin kritik hastanın götürüldüğü birimde, tetkik yapılması için bekletildiği sırada intravenöz olarak gönderilen ilaçlar azalabilir, hastanın bağlı olduğu monitörün şarjı bitebilir veya oksijen tüplerindeki oksijen miktarı azalabilir. İletişimin artırılması ve bununla birlikte, transfer hasta alan birimlerde öncelikli olan hastalar için özel rehberler geliştirmesi ile olası problemlerin azalabileceği mutlak bir gerçektir. Kritik hasta transfer rehberine göre devamlı olarak EKG, nabız monitörizasyonu, aralıklı olarak da kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı değerlerinin ölçülmesi, özellikle ihtiyacı olan hastalarda ise sürekli olarak arteriyel kan basıncı, pulmoner arter ve intrakraniyal basınç monitörizasyonunun gibi basıncının da ölçülmesinin gerektiği yayınlamıştır (Warren ve ark., 2004).

İngiltere'de geri alım ekipleri ulusal direktifleri doğrultusunda bazı bölgelerde “Kritik Bakım Ağı Transfer Grubu” kurulmuş olup, Anestezistler Derneği, Yoğun Bakım Derneği ve Sağlık Bakanlığı tarafından rehber yayınlanmıştır. Bu rehberde kritik hasta güvenliğinin önemini ve transfer öncesi ve sırasında uygun risk değerlendirmesi ve yönetimini vurgulamışlardır. Bu tavsiyeler;

- Özel olarak tasarlanmış ve kritik hasta nakil sedyesinin kullanımı,
- Refakat timinin, koruyucu görünürlüğü yüksek giysi giymesi,
- Mobil telefonların sağlanması,
- Refakat timi için yeterli ve kapsamlı sigortanın sağlanmasıdır.

Pratikte transfer hastalarının, standart ambulans arabaları ve ekipmanların elle ya da hastanın üstüne yerleştirilerek taşınması, yaygın olarak eleştirilmektedir. Üstelik hasta ambulans içine veya dışına taşınırken, karmaşık manevralar ve güvensiz ekipmanlar, hastanın veya personelin üzerine düşüp, hasta veya ekibe zarar verme riski vardır. Kuzey doğu ambulans servisi, hasta transferi sırasında ekip üyelerine ekipmanın zarar vermesinden 23 olay ve personelin kaymasını içeren 25 olay kaydetmişlerdir. Bu gibi sebeplerden ötürü, özel olarak dizayn edilmiş ve 5 noktadan emniyet kemeri olan sedye kullanılmaktadır. Bu sedye infuzyon pompalarının, monitörlerin, ventilatörlerin güvenli bir şekilde bir direğe ya da hastanın altında bir rafa sabitlenmesine izin vermektedir. Her kritik bakım ağı en az bir bu şekilde sedyeye sahip olmalı; bununla birlikte hasta için kullanılmasından önce, sedyenin ambulans aracına ve içindeki sistemine uyumu kontrol edilmelidir (Ahmet ve Majeed, 2008).

Pediyatrik hasta transfer standartları kurulmalı ve daha kaliteli bir bakım için değerlendirilmelidir. Böyle standartların kurulması: taşıma ekibi için iyi bir organizasyon, deneyim, bütçe ve özel eğitim programları gerektirmektedir (Limprayoon, Sonjaipanich ve Susiva, 2005).

3. TRANSFER EKİBİNİN ÖZELLİKLERİ

Transfer ekibinin yapısı sistemden sisteme değişir. Ekipte, hekimler, hemşireler, solunum terapistleri, acil tıbbi teknisyenler, paramedik ve diğer tıp dışı personel bulunabilir. Bu ekiplerin yapısı birbirinden farklı olsa da hastayı stabilize etme ve transfer konusundaki bilgi ve becerileri aynı seviyede olmalıdır. Transfer ekibi, gönderen yoğun bakım gibi ünitenin bir uzantısı olmalı ve sevk esnasında hastanın genel durumu hiçbir şekilde bozulmamalıdır (Mathison, Berg ve Beaver, 2013; Barry, 2003; Centez ve ark., 2003).

Pediyatrik ve yenidoğan transfer ekipleri genellikle yoğun bakımdan genişletilmiştir. Genelde bir standart yoktur, yerel duruma ve hastaneye göre değişmekte olup, genellikle hemşireler, solunum terapistleri, hekimler, acil tıp teknisyeni ve paramediklerden oluşmaktadır. 229 adet yenidoğan transfer ekibinin rapor edildiği bir çalışmada, ekiplerin en yaygın olarak uzman hemşire ve uzman solunum terapisti tarafından oluşturulduğu belirtilmektedir (Karlson, Trautman, Price-Douglas ve Smith, 2011). İdeal bir transfer ekibi yenidoğan deneyimi olan hekim, hemşire, acil tıp teknisyeni, solunum terapisti ve tıp dışı personelden oluşur (Fenton, Leslie ve Skeoch, 2004; Tarı ve ark., 2006).

İngiltere’ de yapılan bir araştırmada, 2010-2012 yılları arasında, durumu kritik olan 17,646 çocuk transfer edildiği ve bu transferlerin %80’ inini Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi takımı (paediatric intensive care unit (PICU team) tarafından gerçekleştirildiği bildirilmiştir. Transfer sırasında PICU takımının sorumluluğundaki kritik hasta çocukların zamanında alınmasını kolaylaştırmak için bir eğitim programı oluşturduklarını ve bu durumun son 5-10 yılda İngiltere genelinde bölgesel, tek başına taşımacılık ekiplerinin gelişmesine yol ağtığını belirtmişlerdir. Örneğin North West & North Wales Paediatric Transfer Service (NWTs) takımı 2010 yılında kurulmuştur. Transfer sırasında tüm sorumluluk NWTs’ ye aittir. Aynı zamanda bu takım iletişim, koordinasyon ve kritik hastanın taşınması sırasında güvenlikten sorumludur. NWTs ekibi 617 sağlık personeline 25 merkezde eğitim verdiği bildirilmiştir (Fortune, Parkins ve Playfor., 2014). Bir araştırmada “Özel gereksinimi olan çocukların hastane öncesi bakımı” adlı çalışmasında; özel bakım tesisleri ile iş birliği içerisinde olan transfer ekipleri, bu çocukların tutarlı, güvenilir, zamanında ve aile merkezli bakım sağladığı belirtilmiştir. Bu özel pediatrik taşıma ekiplerinin taşıdığı çocukların ölüm oranı, özellikle olmayan ekiplere oranla çok daha düşük olduğunu (%9, %23) ve genel bakım ve bu bunun sonuçlarını geliştirdiği belirtilmiştir (Brent ve Kainzy, 2014).

Amerikan pediatri akademisi tarafından yayınlanan ve belirli aralıklarla güncellenen, pediatrik hastaların hava ve kara yolu ile olan transfer güvenliği rehberine göre; hastaneler arası kaliteli transfer için 2 faktörün geçerli olduğu vurgulanmıştır. Birincisi; transfer ekibinin eğitim düzeyi ve uzmanlığı, ikincisi ise hastayı transfer etmeden önce hastanın maksimum stabilizasyonudur (American Academy of Pediatrics Section on Transfer Medicine, 2006).

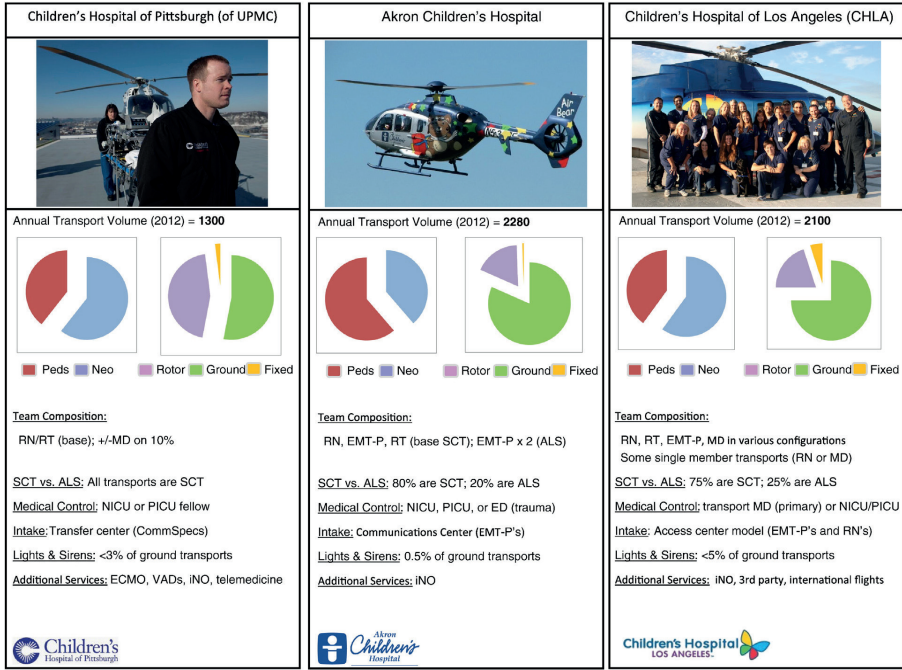
Wisconsin çocuk hastanesinin yenidoğan-çocuk transfer ekibi, yılda 1200-1300 arası transfer yapmakla birlikte, bu ekipte 16 transfer hemşiresi ve 12 transfer solunum terapisti bulunmaktadır. Bu yenidoğan-çocuk transfer ekibi, bir program içerisinde yöneticisi (hemşire), süpervizör (solunum terapisti), eğitimci (ileri düzeyde klinik hemşiresi) ve tıbbi direktörü (pediatrik YBÜ uzmanı) bulunan bir liderlik altyapı ile desteklenir. Transfer olmadığı zamanlarda, hastane içinde, “kod” takımı (kateter takılması vb) olarak görev alırlar. 2012 yılında bu ekip, yaklaşık 10000 hasta ile iletişim kurduğu tespit edilmiştir (Michael ve Meyer, 2013).

Yapılan bir araştırmada “St. Louis Hastanesi Kritik Bakım Transfer Ekibi” adlı çalışmasında, kendi transfer ekipleri tanıtılmıştır (Atwood, Peeples ve Donovan, 2011). St. Louis Hastanesi, pediatri tıp alanında dünya lideri olmakla beraber, bugün 250 akut bakım yatağı, 26 pediatrik yoğun bakım ünitesi yatağı, 12 kardiyak yoğun bakım yatağı, 75 yeni doğan yoğun bakım yatağı bulunmaktadır. Hastane dünyanın en büyük akciğer transplantasyon ünitesine sahip olmakla birlikte, aktif, karaciğer, kalp, böbrek ve kemik iliği transplantasyon programları bulunmaktadır. Ayrıca, 1. seviye çocuk travma

merkezi ve yanık ünitesi bulunmaktadır. St. Louis Hastanesi dünyadaki en spesifik pediatrik bakımı sunmasına rağmen, tüm bu uzmanlıklar kritik durumdaki hastanın hastaneye getirilmeden önce fayda sağlamamaktadır. Bu nedenle kritik hasta transfer ekibi kurulmuştur, bu takım özel eğitim almış ve yüksek kaliteli deneyime sahip 45 uzman hemşire ve paramedikten oluşmaktadır. Her bir ekip, genellikle 2 hemşire ve 1 paramedikten oluşmaktadır. Transfer edilecek çocuğun durumuna göre, solunum terapisti eşlik etmektedir. Transfer ekibine katılmadan önce, ekip üyelerinin güçlü deneyime sahip olmaları gerektirir. Bu amaçla her bir hemşire ve paramedikin en az 5 yıl yoğun bakım veya acil deneyimi olmalıdır. 5 yıl deneyimden sonra transfer ekibi için 6 aylık oryantasyon ve simülasyon eğitimi verilmektedir. Transfer ekibinin elemanları, ileri kardiyak yaşam desteği, pediatrik ileri yaşam desteği (PALS), yeni doğan resüsitasyon programı (NRP), travma sertifikasyonu eğitimlerini almak zorundadırlar (Atwood ve ark., 2011).

Kritik hastanın taşınmasında, transfer aracında en az 2 kişinin olması tavsiye edilmektedir. Takım kombinasyonları; hekim, hemşire, solunum terapisti ve paramediklerden oluşup, her bir meslek grubunun hava yönü yönetiminin ve kardiyak yaşam desteğini iyi derecede bilmeleri gerekmektedir. Takım elemanlarının deneyimi ve özelliği travma hastalarının ve diğer kritik hastaların taşınmasında pozitif etki değerine sahiptir (Jarden ve Quirke, 2010). Özellikle yeni doğan ve çocuk kritik bakımı konusunda eğitilmiş sağlık ekibi tarafından transfer edilen pediatrik hastaların mortalite ve morbitite hızları düşmektedir (Mathison ve ark., 2013).

Amerikan Pediatri Akademisi, transfer ekibinin her hastaya biri kayıtlı hemşire olmak üzere, en az 2 bakım verici tarafından yapılmasını önermektedir. Transfer takımına, kayıtlı hemşireye, doktorlar (MD/DO), solunum terapistleri (RT), paramedikler (EMT-P) eklenebilir. Şekil 1'de Amerika'da farklı hastanelerdeki ekipler, transfer yolları, çocukların triaj nedenleri vb. gösterilmektedir. En ideal takım, minimum personel ile rollerin ve sorumlulukların optimum gerçekleştirildiği, ana güvenlik, bakım kalitesi ve eğitim standartlarının devam ettiği takımlardır. Takımda bulunan hemşirelerinin, asgari eğitim ve deneyimi konusunda tutarlı standartlar vardır. Transfer uzman hemşiresi, pediatrik/yeni doğanın akut ve kritik bakım konusunda deneyimli ve lisanslı olmalıdır. Sadece lisanslı olması değil, aynı zamanda pratik yeterliliği olmalıdır. Bu özel takımlar, birim bazlı ekiplerle karşılaştırıldığında, becerilerinin korunması ve devamlılığı için uyum programına tabi tutulurlar (Mathison ve ark., 2013).



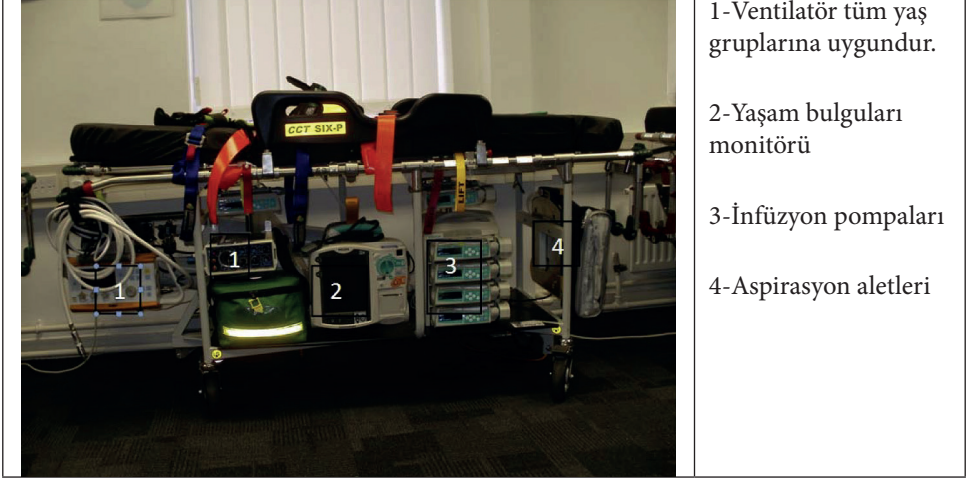
Şekil 1. Transfer Ekip Profilleri (Mathison ve ark., 2013).

4. TRANSFER SIRASINDA HASTA GÜVENLİĞİ

Sağlık bakım organizasyonlarındaki hasta güvenliği, süreklilik, açıklık ve kompleks disiplinler arası takımın iletişimine bağlıdır. Hızlı müdahale veya tıbbi acil ekipleri, stabil olmayan kritik bir hastanın (genellikle yatarak tedavi olabilecek hasta) adresine en çabuk olacak şekilde giderler. Bu alanda, hasta güvenliğine özellikle dikkat edilmeli ve zarar verilmemelidir. Genelde hızlı müdahale ekiplerini hemşire, acil tıbbi müdahale ekiplerini ise hekim yönetir. Bu ekip, hastanın son tedavi gördüğü veya kalıcı bakım vericileri ile iletişime geçer, hastanın değişen durumunu yönetmek için önerileri ve müdahaleleri sağlar ve oluşabilecek kardiyopulmoner arresti engeller. Bu takımlarda bulunan profesyoneller, yüksek performans, takım davranışları ve özel görevler üzerine uzman olmakla birlikte sıkça bilinmeyen ve zorlu ortamlarda durumlarda bulunma/yönetme üzerine eğitilmiştir. Birçok kuruluşlarda, hızlı müdahale ekipleri birim bazlı olma eğilimindedir (Michael ve Meyer, 2013).

İngiltere’ de yapılan “kritik hasta çocukların transferi” adlı çalışmada, ekiplerin her shift öncesi ve kullanımdan sonra vantilatör, monitör, infüzyon pompaları gibi araç gereçleri kontrol etmeleri gerektiği belirtilmiştir (Şekil 2). Aynı çalışmada yeni doğan ve çocukların güvenli transfer edilmeleri öneril-

mektedir. Bu amaçla transfer takımı olarak örnek gösterilen “North West & North Wales Paediatric Transfer Service (NWTs)” 5 kg ağırlık altındaki çocuklar için body POD, daha büyük çocuklar için 5 noktadan emniyet kemerli güvenli taşıma koltuğu kullanmaktadır (Şekil 3). Her ekipmanın ambulansa güvenli bir şekilde yerleştirildiğinden emin olunmalıdır. Pediatrik Yoğun Bakım Birliği standartlarında kritik durumdaki çocuğun transferinde, ayrıca en az 1 ebeveynin bulunması bildirilmektedir. NWTs transfer sırasında; % 56’ sı tek ebeveynin; %9’ u anne ve baba ile gerçekleştirmişlerdir (Fortune ve ark., 2014).



Şekil 2. Hasta Transfer Sedyesi (Fortune ve ark., 2014)



Şekil 3. Body POD ve 5 noktadan emniyet kemerli güvenli taşıma koltuğu (Fortune ve ark., 2014)

Fortune ve ark. (2014)’ nin araştırmasında, “Çocuk ve Yenidoğan Güvenli Transfer ve Geri Alınması [Paediatric and Neonatal Safe Transfer and Retrieval (PaNSTaR)]” şu adımlar ile önerilmektedir (ACCESPT)

A Assessment - Değerlendirme

C Control - Kontrol

C Communication - İletişim

E Evaluation – Tekrar değerlendirme

P Preparation and packaging – Hazırlık ve paketleme

T Transferation – Transfer

Transfer sırasında tüm gereksiz risklerden kaçınılmalıdır. Araç hareket ediyor iken, tüm ekipman ve personel ambulans arkasında emniyete alınmalıdır (Fortune ve ark., 2014). Araştırmalar göstermektedir ki, bir transferin başarılı bir şekilde tamamlanabilmesi için, yoğun bakımdaki gibi ekipmanların ve taşıma güvenliğinin sağlanmış olması önemlidir (Horowitz ve Rosenfeld, 2007). Hastanın alındığı yerden stabilizasyonu sağlanıp, teslim edilecek hastaneye götürülene kadar transfer ekibinin sorumlulukları ise şu şekildedir:

- hastanın araç içi ve dışında güvenli taşınması,
- transfer esnasında major organların izlenebilmesi,
- güzergâh üzerindeyken problemlerin hemen tanımlanması ve tedavisinin yapılması,
- hastayı alacak personele ayrıntılı raporun verilmesi,
- transfer esnasında, olayın detaylı bir şekilde belgelenmesidir (Khilnani ve Chhabra, 2008).

4.1. TRANSFERDE BEKLENMEDİK OLAY BİLDİRİMİ

Transfer sırasında, istenmeyen olaylardan kaçınmak güvenli bir transferin birincil hedefidir. Beklenmedik olaylar gelişirse, burada bakım vericilerin rolü, problemleri erken tanımlamak ve mümkün olduğunca en erken müdahaleyi yapabilmektir. Fried ve ark (2010)' ın, 2396 adet hastaneler arası transferi değerlendirdiği retrospektif çalışmalarında, %95 oranında beklenmedik olay rapor edildiği görülmüştür. Bunların içinde en sık karşılaşılan beklenmeyen olaylar; monitör, infüzyon pompası ve beklenmedik ventilatör hatalarıdır (Fried, Bruce, Colquhoun ve Smith, 2010). Hollanda'da yapılan bir çalışmada, Solunum sistemi problemleri transferin en sık nedenleridir. Bunu multi-organ yetmezlikleri ve sepsis takip eder. Hastaların %65' i mekanik vantilatördedir. Beklenmedik olayların neden olduğu problemler, birçok fizyolojik dengesizliklere neden olmaktadır. Çalışma sonucunda, yazarlar beklenmedik olayları % 70 oranında: transfer öncesi iyi bir hazırlık, alıcı ve verici hastaneler arası iyi bir iletişim ve checklist/kontrol listesi ve protokol kullanımının azaltacağını vurgulamışlardır (Ligtenberg, Arnold, Stiensrt, 2010).

van der Werf, Meertens ve ark., 2005). Transfer öncesi checklist ve transfer izleme ölçeğinin kullanılması, beklenmedik olayların engellenmesinde önerilmektedir (Thomas, Blakeman ve Richard Branson., 2013).

5. SONUÇ

Ülkemizde sağlık kurum ve kuruluşlarında, kritik hasta güvenliğinin sağlanması ve korunmasına yönelik düzenlemeler mevcuttur. Sağlık profesyonellerinin kritik durumdaki çocuk/yenidoğan hastaların transferleri konusunda eğitilmesi, gerekli iyileştirme çalışmalarının yapılması önerilmektedir. Hastaların transferi esnasında doğabilecek problemlerin en aza indirilebilmesi için yurt dışında birçok acil ve yoğun bakım derneği kendi rehberlerini yayınlamıştır ve bunları düzenli olarak güncellemektedir. Transfer esnasında çıkan problemlerin daha gerçekçi bir şekilde ve önemsenerek kaydedilmesi, bir sonraki ve daha kapsamlı bir transfer protokolünün oluşturulmasında temel rol oynayacaktır.

Sonuç olarak; kritik durumdaki çocuk/yenidoğan hastalarının transfer sürecinin güvenli yürütülmemesi ve oluşabilecek risklerin ortadan kaldırılması için dikkatli bir planlama yapılması, eğitilmiş ve deneyimli sağlık personelinin olması ve uygun donanım seçimi ile mümkün olacaktır.

KAYNAKÇA:

- Ahmed, I., & Majeed, A. (2008). Risk management during inter-hospital transfer of critically ill patients: Making the journey safe. *Emergency Medicine Journal*, 25, 502–505.
- American Academy of Pediatrics Section on Transport Medicine. (2006). *Guidelines for air and ground transport of neonatal and pediatric patients* (3rd ed.). Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics.
- Aslaner, M. A. (2014). *Acil servise kritik hasta başvurusu ve yoğun bakım yatışlarının değerlendirilmesi* (Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı). Ankara.
- Atwood, J., Peebles, L., & Donovan, K. (2011). St. Louis Children's Hospital Critical Care Transfer Team. *Air Medical Journal*, 30(5), 246–248.
- Barry, P. (2003). *Paediatric and neonatal critical care transfer*. London: BMJ Publishing.
- Brent, D., & Kaziny, M. D. (2014). The prehospital care of children with special health care needs.
- Centez, T., Ömeroğlu, E. R., Baysal, S. U., & Oğuz, F. (2003). *Çocuk sağlığı ve hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Duran, R., Aladağ, N., & Acunaş, B. (2005). Bir olgu nedeniyle yenidoğan transferindeki sorunların irdelenmesi. *STED*, 14, 247–248.
- Fenton, A. C., Leslie, A., & Skeoch, C. H. (2004). Optimising neonatal transfer. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 89(F), F215–F219.
- Fortune, M. P., Parkins, K., & Playfor, S. (2014). Transferring critically ill children. *Paediatric Critical Care, Anaesthesia, and Intensive Care Medicine*, 15(12), 577–580.
- Fried, M. J., Bruce, J., Colquhoun, R., & Smith, G. (2010). Inter-hospital transfers of acutely ill adults in Scotland. *Anaesthesia*, 65(2), 136–144.
- Gupta, S., Bhagotra, A., Gulati, S., & Sharma, J. (2004). Guidelines for the transfer of critically ill patients. *JK Science*, 6(2), 109–112.
- Horowitz, R., & Rosenfeld, R. A. (2007). Pediatric critical care interfacility transfer. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 8(3), 190–202.
- Jarden, R., & Quirke, S. (2010). Improving safety and documentation in intrahospital transfer: Development of an intrahospital transfer tool for critically ill patients. *Intensive and Critical Care Nursing*, 26(2), 101–107.
- Karlson, K. A., Trautman, M., Price-Douglas, W., & Smith, S. (2011). National survey of neonatal transfer teams in the United States. *Pediatrics*, 128(4), 685–691.
- Ligtenberg, J. M., Arnold, L. G., Stiensrta, Y., van der Werf, T. S., Meertens, J. H., Tulleken, J. E., & Zijlstra, J. G. (2005). Quality of inter-hospital transfer of critically ill patients: A prospective audit. *Critical Care*, 9(4), R446–R451.
- Limprayoon, K., Sonjaipanich, S., & Susiva, C. (2005). Transportation of critically ill

- patients to the pediatric intensive care unit, Siriraj Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 88(Suppl 8), S86–S91.
- Mathison, D., Berg, E., & Beaver, M. (2013). Variations in interfacility transfer: Approach to call intake, team composition, and mode of transfer. *Elsevier Inc*, 14(3), 193–205.
- Meyer, M. T. (2013). Beyond neonatal and pediatric specialized patient transfer: Mobile extracorporeal membrane oxygenation, maternal-fetal transfer, and other team-based roles. *Medical College of Wisconsin, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, WI*.
- Neyzi, O., & Ertuğrul, T. (2010). *Pediatric* (4th ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Khilmnani, P., & Chhabra, R. (2008). Transfer of critically ill children: How to utilize resources in the developing world. *Indian Journal of Pediatrics*, 75(6), 591–8.
- Robertson, L. C., & Al-Haddad, M. (2013). Recognizing the critically ill patient. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 14(1), 11–14.
- Tarı, A. K., & Çiğdem, Z. (2006). Dünyada ve Türkiye'de yenidoğan transferi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 3(2), 24–31.
- Blakeman, T. C., & Branson, R. D. (2013). Inter- and intra-hospital transfer of the critically ill. *Respiratory Care*, 58(6), 1008–23.
- Uslu, S., Aldudak, B., & Özdemir, H. (2011). Diyarbakır'da hasta yenidoğanın taşınması konusunda yapılan iyileştirme çalışmaları ve bebeklere yansımaları. *Türk Pediatric Arşivi*, 46, 196–201.
- Uysal, H. (2010). Kritik durumdaki hastanın transferi. *Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*, 1(1), 8–12.
- Warren, J., Fromm, R. E. Jr, Orr, R. A., et al. (2004). Guidelines for the inter- and intrahospital transfer of critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 32, 256–262.

BÖLÜM 6

PARKINSON HASTALIĞI'NDA BEYİN BEYAZ CEVHER YAPILARININ ETKİLENİMİ

Demet TERZİ¹

¹ Öğretim Görevlisi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu, 0000-0003-2917-0532

1. Giriş

1817 yılında James Parkinson'un tanımladığı Parkinson hastalığı, başta substantia nigra pars compacta olmak üzere globus pallidus, putamen, nuc. caudatus gibi beynin gri cevher yapılarındaki nöronların etkilenimine bağlı dopamin salınımındaki patolojiler nedeniyle ortaya çıkan nörodejeneratif bir hastalıktır. Patofizyolojisi son derece karışık olmakla birlikte öncelikle hücresel düzeydeki değişiklikler olarak sitoplazmadaki anormal protein birikimi ile oluşan Lewy cisimciklerinin görüldüğü ifade edilmiştir. Daha sonra substantia nigra pars compacta'da nöronal kayıplar olduğunu farkedilmiş ve bu konuda yapılan çalışmalar neticesinde en önemli biyokimyasal bulgunun striatum'da yer alan dopaminerjik nöron kayıpları olduğu ortaya koyulmuştur (Hornykiewicz, 2006). Dopamin, bazal gangliyon devreleri üzerinden kortikal motor alanlarla bağlantı kurar ve motor aktivitelerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar, bu nedenle eksikliğinde korteks ile bazal gangliyonlar arasındaki iletişim bozularak hareketlerin yavaşlamasına ve kontrolsüz hareketlerin ortaya çıkmasına neden olur (Tremblay, 2010).

Parkinson tanısı üzerinde ortaya çıkan akinezi/bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite, postüral instabilite gibi motor bulgular ilk belirti olarak görülse de bu belirtilerden çok daha öncesinde otonomik disfonksiyon, bilişsel bozukluk, ağrı, yorgunluk, kabızlık, koku alma bozukluğu, depresyon, sindirim problemleri gibi motor olmayan semptomların görülmeye başlandığı bilinmektedir (O'Sullivan, Williams, Gallagher, Massey, Silveira-Moriyama ve ark., 2008). Bu durum hastalığın teşhis ve tedavisini zorlaştırırken, hastalığın patofizyolojisini anlamının önemini de ortaya koymaktadır.

2. Parkinson hastalığının Epidemiyolojisi ve Sınıflaması

Parkinson hastalığı, 40'lı yaşlardan sonra ilk belirtilerini gösteren, gen mutasyonları, oksidatif stres, nöroenflamasyon vb. çeşitli nedenlerle ilişkili olarak ortaya çıktığı düşünülen, ilerleyici bir ekstrapiramidal sistem hastalığıdır (Poewe, Seppi, Tanner, Halliday, Brundin ve ark. 2017). İnsidansı yaşla birlikte artan hastalığın görülme oranı 60 yaş ve üzerindeki bireylerde yaklaşık %1 iken, 80 yaş ve üzerinde prevalans %4'e kadar ulaşabilmektedir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan biraz daha fazladır. Genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (Pringsheim, Jette, Frolkis ve Steeves, 2014).

Parkinson hastalığı, Parkinsonizm başlığı altında tanımlanan bir grup hastalıktan biridir. Parkinsonizm üzerine yapılan sınıflandırmada en çok kabul gören alt tipler, idiyopatik Parkinsonizm (Parkinson hastalığı), heredo-dejeneratif Parkinsonizm, multi sistem dejenerasyonları (Parkinson plus) ve sekonder Parkinsonizm'dir. Bir çalışmada Parkinson hastalığı tanılı bireylerde alt grupların görülme oranları idiyopatik Parkinsonizm için %77,7, multi sistem dejenerasyonları için %12, sekonder Parkinsonizm için %8,2 ve here-

dodejeneratif Parkinsonizm için %0,6 olarak belirtilmiştir (Hanna, Cardoso, Jankovic, ve Gülelyüz, 2009).

3. Parkinson hastalığında Görülen Belirti ve Bulgular

Parkinson hastalığında görülen belirtiler motor semptomlar ve motor olmayan semptomlar olarak ayrılmaktadır. En yaygın motor belirtiler istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral instabilitedir. Hastalık ilerledikçe bu belirtiler çeşitlenir. İstirahat tremoru hastaların %70'inde ilk belirtilerden olup genellikle stres, mental aktivite veya yürüyüş gibi durumlarda artış gösterirken hareket veya uyku sırasında azalır. Genellikle ellerde, nadiren dudaklar, çene, dil ve bacaklarda görülen bu titreme, frekansı 3-7 Hz arasında değişen istemsiz bir hareket olarak karşımıza çıkar (Martin, Loewenson, Resch ve Baker, 1973; Findley, Gresty ve Halmagyi, 1981). Hastaların %15'inde tremor görülmezken, %40-60'ında daha hızlı frekansta postüral ve hareket tremoru da ortaya çıkabilir (Jankovic, 2003). Tremor ağırlıklı Parkinson vakalarında medial substantia nigra'daki dopaminerjik nöronlar etkilenirken, akinezi ve rijidite baskın olanlarda bu etki lateral substantia nigra'dadır (Jellinger, 1999).

Bradikinezi, bazal ganglion bozukluğunun en belirgin belirtisi olup, hareketlerin planlanması, başlatılması ve yürütülmesinde zorluklarla kendini gösterir. Öncelikle el becerilerini etkileyen bu belirti, zamanla tüm kas gruplarına yayılır. Alt ekstremitelerde etkisi artınca bacakları sürükleyerek yürüme, denge kaybı, kısa adımlarla yürüme ve spontane yutkunma gibi zorluklar görülür (Şahin, 2008). Ayrıca hipomimi, hipofoni ve monoton konuşma gibi belirtiler de bradikineziye eşlik edebilir. Hastalığın erken evrelerinde, özellikle yürüyüş sırasında veya stres altında donmalar yaşanabilir. Bu donmalar, yazı yazma veya yemek yeme gibi aktivitelerde de görülebilir ve hastalığın ilerleyen aşamalarında günlük yaşamı daha fazla zorlayabilir (Varney, Lockhart, Bakhshi, Richards, Ingham, ve ark., 2006). İlk belirtisi yürüme bozukluğu olanlarda donma daha sık görülürken, tremor ağırlıklı hastalarda bu belirti daha az görülmektedir (López, Ruiz, Del Pozo, ve Bernardos, 2010).

Parkinson hastalarının %88-99'unda pasif harekete karşı direnç olarak tanımlanan rijidite görülür. Tremor ile birlikte görüldüğünde "dişli çark fenomeni" adı verilen kesik hareketler ortaya çıkar. Rijiditeye bağlı antefleksiyon postürü yaygındır ve tedavi edilmediğinde el ve ayak deformitelerine neden olabilir (Rao, Hofmann ve Shakil, 2006; Çakmur, 2011). Rijidite mekanizmasının tam olarak anlaşılammış olması nedeniyle dopamin eksikliği ile doğrudan ilişkilendirilememektedir. Bazı çalışmalar, rijiditenin kortikal ve subkortikal bağlantı değişiklikleriyle veya motor korteks inhibisyonundaki azalmayla ilişkili olduğunu öne sürmektedir (Moustafa, Chakravarthy, Phillips, Gupta, Keri ve ark., 2016; Baradaran, Tan, Liu, Ashoori, Palmer ve ark., 2013; Delwaide, 2001).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülen bir diğer motor semptom ise postüral instabilitedir. Denge kayıpları, dönme, yatıştan oturmaya geçme gibi günlük yaşam aktivitelerinde zorluklar yaşanmasına sebebiyet verir ve genellikle rijidite ve bradikinezi gibi diğer belirtilerle bir arada gözlemlenir (Arsalan, 2011). İleri evrelerde sıkça görülen postüral instabilite, genellikle düşme riskinde artış ve hareket esnasında denge kaybıyla karakterizedir. Özellikle propriyoseptif ve vestibüler sistemlerin disfonksiyonundan kaynaklanır ve bu durum bazal gangliyon işlevlerindeki bozukluklarla ilişkilendirilir (Schrag, Quinn ve Ben-Shlomo, 2015).

Parkinson hastalığı tanısında motor semptomlar esas alınsa da yorgunluk, kabızlık, koku kaybı ve depresyon gibi belirtilerin, motor semptomlardan önce başlayıp hastalığın ilerleyen evrelerinde daha da baskın hale geldiği bilinmektedir. O'Sullivan ve arkadaşlarının çalışmasında, Parkinson hastası 433 bireyin %21'inin ilk motor belirtiden önce ağrı, bilişsel bozukluklar, üriner sorunlar ve affektif bozukluklar gibi motor olmayan semptomlarla doktora başvurduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, Parkinson hastalığı günümüzde motor belirtilere ek olarak nöropsikiyatrik ve motor dışı semptomlarla da ilişkilendirilen komplike bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Hussl, Seppi ve Poewe, 2013; Lim, Fox ve Lang, 2009).

Nöropsikiyatrik bulgular, Parkinson hastalarında en sık görülen motor olmayan semptomlardır. Depresyon, hastaların %20-50'sinde görülürken, anksiyete, psikoz ve halüsinasyonlar, motor semptomlardan daha fazla yaşam kalitesini etkileyebilir (Burke, Wengel ve Bohac, 2005). Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçlar psikoz riskini artırırken, bakımevi ihtiyacının en büyük nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır (Aarsland, Larsen, Tandberg ve Laake, 2000). Hastalığın ileri evrelerinde demans sıklaşır ve bu oran %78'lere kadar çıkabilir. Demansta ilk olarak yürütücü işlevler, psikomotor hız, hafıza, kişilik ve görsel-uzamsal yetiler etkilenir (Forsaa, Larsen, Wentzel-Larsen ve Alves, 2010).

Parkinson hastalarının yaklaşık %90'ında uyku sorunları yaşanır; uykuya dalamama, sık uyanma ve sabah erken uyanma gibi problemler daha yaygındır. Gece uykusundaki bu sorunların, gün içinde alınan ilaçların etkisinin azalmasıyla artan motor semptomlarla da ilişkili olduğu düşünülmektedir (Iranzo, Molinuevo, Santamaría, Serradell, Martí, ve ark., 2006). Ayrıca, bazı hastalar REM uykusu sırasında istemsiz hareketler sergiler.

Otonomik disfonksiyon, Parkinson'un erken evrelerinde başlayarak ileri aşamalarda şiddetlenir ve kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital sistem ile terleme sorunları şeklinde ortaya çıkar. Hastaların %60'ında ortostatik hipotansiyon ve idrar problemleri, %25'inde cinsel işlev bozuklukları, ayrıca mide boşalmasında gecikme, yutma güçlüğü ve salya artışı görülür. Terleme bozuklukları ise aşırı ya da yetersiz terleme olarak kendini gösterir (Asahina,

Vichayanrat, Low, Iodice, ve Mathias, 2013; Pahwa ve Lyons, 2011; Sakakibara, Uchiyama, Yamanishi, Shirai, ve Hattori, 2008).

Parkinson'da erken evrede görülen koku kaybı da yaygındır. Son araştırmalar, koku alma bozukluklarının bilişsel sorunları ve hastalığın ilerleyiş hızını artırabileceğini öne sürmektedir (Cavaco, Gonçalves, Mendes, Vila-Chã, Moreira ve ark., 2015; Fullard, Tran, Xie, Toledo, Scordia ve ark., 2016).

4. Parkinson Hastalığı ve Bazal Ganglion İlişkisi

Bazal ganglionlar, beyin hemisferlerinin derin kısımlarında yer alan ve motor hareketlerin koordinasyonu, bilişsel değerlendirme, duygusal ve mental işlevleri içeren çeşitli görevleri olan beş çift çekirdekten (nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, substantia nigra ve nucleus subthalamicus) oluşur. Parkinson hastalığı, bazal ganglionlardan biri olan substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların %60-80 oranında kaybı ile birlikte hücre içinde Lewy cisimcikleri olarak bilinen sitoplazmik inklüzyonların birikmesi sonucunda meydana gelen bir nörodejeneratif hastalıktır (Balestrino ve Schapira, 2020).

Bazal ganglionlar, direkt ve indirekt yollardan kortikal bilgi akışını sağlar. Direkt yol kapsamında, serebral korteksten nucleus caudatus ve putamen'e ulaşan uyarılar, bu bölgelerden globus pallidus ve substantia nigra pars reticularis'e efferent lifler ile sinyaller gönderen nöronları aktive eder. Bu aktivasyon, globus pallidus ve substantia nigra pars reticularis'ten thalamus'a gönderilen inhibitör sinyallerin baskılanmasına yol açar. Sonuç olarak, thalamus'tan kortekse bilgi akışı artar ve kortikal aktivite yükselir (Taner, Atasever ve Durgun, 2007). İndirekt yol ise serebral korteksten nucleus caudatus ve putamen'e gelen uyarıların globus pallidus lateralis'e efferent lifler gönderen inhibitör nöronları uyarması ile başlar ve burada bulunan spontan inhibitör nöronları baskılar. Normal koşullarda nucleus subthalamicus'taki nöronlar, globus pallidus lateralis'teki inhibitör nöronlar tarafından baskı altındadır. Ancak bu nöronların inhibe olmasıyla nucleus subthalamicus'taki aktivatör nöronlar uyarılar gönderir ve bu durum thalamus'un baskılanmasına ve korteksin aktivitesinin artmasına neden olur. Substantia nigra pars compacta'da bulunan dopaminerjik nöronlar, nucleus caudatus ve putamen aracılığıyla direkt yol üzerinde aktivasyonu, indirekt yol üzerinde ise baskılamayı sağlar. Normal motor hareketlerin sürekliliği için direkt ve indirekt yol arasındaki denge önemlidir. Dopamin seviyesindeki azalma, indirekt yolun aktivitesini artırırken direkt yolun aktivitesini azaltır (Taner ve ark., 2007).

Parkinson hastalığında öncelikle substantia nigra'da başlayan nörodejeneratif değişiklikler, zamanla locus caeruleus, nucleus basalis magnocellularis, nucleus pedunculopontis, nuclei raphe, nucleus posterior nervi vagi, amigdala ve hipotalamus gibi beyin yapılarında da görülmeye başlar (Dickson, 2012). Nörodejenerasyona ek olarak, substantia nigra pars compacta ve

merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde, nörofilament proteinleri, lipidler, demir, ubiquitin ve α -synuclein birikimlerinden oluşan Lewy cisimcikleri de görülür. (Hodaie, Neimat ve Lozano, 2007; Kalia, 2019). Bu cisimcikler, hücre içi zararlı proteinlerin birikmesiyle meydana gelir ve hastalığın başlıca patolojik göstergesi olarak kabul edilir (Gibb ve Lees, 1988).

5. Beyin Beyaz Cevher Anatomisi

Her bir beyin yarım küresi, dış kısımda yer alan cortex, altındaki substantia alba adı verilen beyaz cevher ve daha içte nuclei basales ile ventriculus lateralis'ten oluşmaktadır. Substantia alba, kortikal merkezleri birbirine bağlayan yolları oluşturan miyelinli aksonları, oligodendrositleri, glial hücreleri ve damarları içermektedir (Gövsä Gökmen, 2008). Substantia alba içinde yer alan projeksiyon, assosiasyon ve komissural lifler, hemisfer içindeki ve hemisferler arası bağlantıları sağlar.

Projeksiyon Lifleri: Bu lifler dikey doğrultuda uzanarak cortex ile daha aşağıda bulunan yapıların bağlantısını kurar. Afferent (kortikopetal) veya efferent (kortikofugal) sinir yollarını içerir ve thalamus ile cortex arasında ışınal bir görünüm oluşturarak corona radiata olarak adlandırılan yapıyı oluştururlar (Taner ve ark., 2007). Bu lifler aşağıya doğru ilerleyerek capsula interna'yı meydana getirirler. V şeklindeki yapısının ön kısmına crus anterior, arka kısmına crus posterior ve birleşim noktasına genu denir.

- **Crus Anterior:** Radiatio thalami anterior adı verilen liflerle prefrontal korteks ile thalamusun ön ve iç kısmındaki çekirdekleri birbirine bağlar. Ayrıca, lobus frontalis ile nuclei pontis'i bağlayan tractus frontopontinus buradan geçer.

- **Genu:** Tractus corticonuclearis, primer motor korteks ile beyin sapındaki kranial sinir çekirdekleri arasında bağlantıyı sağlar.

- **Crus Posterior:** Nucleus lentiformis'in arkasında bulunan lifler pars retrolentiformis, önünde olan lifler ise pars sublentiformis olarak adlandırılır. Pars retrolentiformis, radiatio thalamica posterior, radiatio optica, fibrae occipitopontinae, fibrae occipitocollicularis, fibrae occipitotectalis ve fibrae parietopontinae gibi yapıları içerir. Pars sublentiformis ise radiatio acustica, fibrae temporopontinae ve fibrae parietopontinae'yı içerir (Gövsä Gökmen, 2008; Taner ve ark., 2007).

Assosiasyon Lifleri: Aynı yarım küre içindeki farklı kortikal alanları birbirine bağlayan assosiasyon lifleri kısa ve uzun lifler olarak ikiye ayrılır. Kısa lifler, bitişik iki gyri birbirine bağlarken, uzun lifler daha uzak alanlara ulaşır ve bazı yapıları oluşturur:

- **Cingulum:** Her bir hemisferdeki lobus frontalis ve lobus parietalis ile gyrus hippocampalis ve çevresindeki temporal lob alanları arasında bağlantı sağlar.

- Fasciculus arcuatus: Broca konuşma merkezi ile Wernicke alanını bağlarken, üst kısımları fasciculus longitudinalis superior aracılığıyla frontal, parietal ve occipital lob'un bazı kısımlarını bağlar.

- Fasciculus uncinatus: Gyri orbitales ve Broca'nın konuşma alanı ile lobus temporalis'i birleştirir. Aynı hemisferde lobus occipitalis ile lobus temporalis arasında daha derinde yer alan Fasciculus longitudinalis inferior bağlantı sağlar.

- Fasciculus fronto-occipitalis: Lifleri polus frontalis'ten başlayarak lobus occipitalis ve lobus temporalis'e doğru yayılır. Assosiasyon yollarından olan capsula externa, putamen ve claustrum arasında yer alırken, capsula extrema claustrum'un lateralinde ve insula'nın medialindedir (Taner ve ark., 2007).

Komissural Lifler: Her iki yarım küredeki benzer yapıları yatay olarak birleştirir.

- Commissura anterior: İki hemisferdeki bulbus olfactorius, corpus amygdaloideum ve substantia perforata anterior'u birleştirerek koku ve limbik sistem yapıları arasında bağlantı sağlar. Aynı zamanda, gyrus hippocampalis ve yakınındaki temporal lob alanlarını bağlayan lifleri de içerir (Taner ve ark., 2007; Yıldırım, 2007).

- Commissura posterior: Corpus pineale'nin sapının alt kısmında ve colliculus superior'un ön kısmında yer alır. Colliculus superiorları iki tarafta birbirine bağlar (Arıncı ve Elhan, 2001).

- Commissura hippocampi: İki hemisferin fornix'leri arasında bağlantı kurarak formatio hippocampi yapılarını birbirine bağlar.

- Commissura habenularum: İki hemisferin nuc. habenularis bölgelerini birleştirir. Stria medullaris thalamica yoluyla alınan koku ile ilgili bazı afferent lifler bu komissura üzerinden geçerek karşı tarafın nuc. habenularis'ine iletilir.

- Corpus callosum: En büyük komissural yoldur ve her iki hemisferi birbirine bağlar. 4 kısımdan oluşur. Rostrum lateral ventrikülün ön boynuzunun tabanına denk gelir ve her iki yarım küredeki frontal lobun orbital bölgelerini birbirine bağlar. Genu, lateral ventrikülün ön boynuzunun ön duvarına karşılık gelir ve frontal lobun bağlantısını sağlarken, anterior'a doğru kıvrılarak frontal lobun derinliklerine ulaşır. Bu liflere forceps frontalis veya forceps minor denir ve düşük miyelin içeriği sayesinde prefrontal bölgedeki hareket planlama işlevine yavaş bir bilgi akışı sağlar. Truncus adı verilen bölüm genu'nun arkasından posteriora doğru kıvrılarak uzanır ve occipital lobun yakınında splenium ile sonlanır. Arka kısmı, işitsel liflerin yanı sıra ipsilateral motor yollar ve dokunma duyusuyla ilgili yolları içerir. Posteriordaki en geniş

kısım olan spleniumdan çıkan lifler, occipital lobun derinliklerine uzanarak hemisferler arası duysal, motor ve görsel bilgi akışını sağlarlar (Arıncı ve ark., 2001).

6. Parkinson hastalığında Beyaz Cevher Yapılarının Etkilenimi

Beyaz cevher üzerine yapılan çalışmalarda genellikle manyetik rezonans görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. Bu teknikler içerisinde yer alan difüzyon tensör görüntüleme tekniği beyaz cevher lif yollarının bütünlüğünü, fraksiyonel anizotropi miyelinli lif hasarını, eksenel diffüsite beyaz cevher'in paralel yapısını, radyal diffüsite ise dik mikro yapının atrofisini değerlendirmek için kullanılır. Radyal diffüsitenin artması demiyelinizasyonun belirteci olarak yorumlanırken, fraksiyonel anizotropinin azalması mikro yapının bütünlüğünün bozulduğunun göstergesidir.

Beyaz cevher hiperintensite değerleri normal yaşlanmada artan yaş ve bilişsel gerileme ile ilişkilidir. Parkinson hastalığında beyaz cevher etkilenimini araştıran birçok çalışma beyin küçük damarlarının patolojisinde görülen beyaz cevher hiperintensite'lerinin Parkinson hastalığında da arttığını göstermektedir (Butt, Kamtchum-Tatuene, Khan, Shuaib, Jickling, ve ark., 2021; Piccini, Pavese, Canapicchi, Paoli, Del Dotto ve ark., 1995). Bu sinyal artışlarının Parkinson hastalığında görülen motor semptomlarla bağlantılı olduğu (Lee, Ko, Choi, Oh, Kim, 2020), bilişsel semptomlarla ise ilişkili olabileceği (Wan, Hu, Gan, Song, Wu, 2019; Scamarcia, Agosta, Spinelli, Basaia, Stojković ve ark., 2022) öne sürülmektedir.

Birçok çalışma Parkinson hastalığında beyaz madde atrofisi meydana geldiğini de ortaya koymaktadır (Nyatega, Qiang, Adamu ve Kawuwa, 2022; Kostić, Agosta, Petrović, Galantucci, Spica, ve ark., 2010; Shigemoto, Matsuda, Kamiya, Maikusa, Nakata ve ark., 2013). Özellikle depresyon ile ilişkili olgularda atrofi şiddeti daha da artmaktadır (Kostić ve ark., 2010). Bu atrofinin frontal lobda uzunlamasına olarak daha belirgin olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Wen, Ng, Chander, Au, Tan ve ark., 2015). Ayrıca globus pallidus ve capsula externa'da da hacimsel azalma görüldüğü belirtilmektedir (Shigemoto ve ark., 2013).

Parkinson'un motor ve motor olmayan bulguları ile gri cevher bağlantılarının ilişkisi araştırmalara bolca konu olmuştur. Gri cevher yapılarının hareketin koordinasyonu ile ilişkisi bilindiğinden Parkinson hastalığında etkilenimleri beklenen bir durumdur. Bunun yanı sıra bazal ganglionlar ile beyaz madde arasındaki yolların Parkinson hastalığında etkilendiği bilinmektedir. Özellikle yürüme bozukluğu ile seyreden Parkinson hastalığında tremor ile seyreden türe göre bazal gangliyonlar ile beyaz madde arasındaki yollarda fraksiyonel anizotropinin daha fazla azaldığı görülmektedir (Nazmuddin, van Dalen, Borra, Stormezand, van der Horn ve ark., 2021). Yürüme bozuklukları ile ilişkili Parkinson hastalığında fasciculus longitudinalis superior,

fasciculus longitudinalis inferior, corpus callosum genu ve truncus bölümleri de etkilenmektedir (Tan, Keong, Selvan, Li, Ooi ve ark., 2019).

En büyük beyaz cevher yapısı olan corpus callosum iki hemisferi birbirine bağlarken, kontralateral uygun, koordineli motor tepkiler oluşturmak için entegre motor davranışın üretilmesinde hemisferler arası bilgi aktarımından sorumludur (Gooijers ve Swinnen 2014). Fonksiyonel olarak bakıldığında yapılan bir çalışma sonuçlarına göre tat ile ilgili bilgilerin genu ve truncus'un anteriounda, dokunma duyusuna dair bilgilerin truncus'un anterior ve posterior'u ile splenium'da, işitsel ve görsel bilgilerin ise splenium'da, değişimler oluşturduğu ifade edilmiştir (Fabri, Polonara, Mascioli, Salvolini, ve Manzoni, 2011). Parkinson hastalığında meydana gelen motor bozukluklar ve duyuşsal kayıplar göz önüne alındığında corpus callosum'da değişiklikler ortaya çıkarması da beklenen bir sonuçtur. Parkinson hastalığında corpus callosum'un ön bölümünde (genu ve rostrum'da belirgin olmak üzere) lif sayısı, hacim ve boyutsal azalmalar görülmektedir. Bu azalmalar demans eşlik ettiğinde daha da belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (Wei, Luo, Li, Hu, Xiao ve ark., 2021; Wang, Hsu ve Leemans, 2012; Terzi, 2022). Özellikle genu'da meydana gelen değişimlerin erken evrelerden itibaren ortaya çıktığına dair çalışmalar yer almaktadır (Gattellaro, Minati, Grisoli, Mariani, Carella, ve ark., 2009). Corpus callosum'un genu bölgesindeki liflerin, bilişsel fonksiyonlar, dikkat ve yürütücü bozukluklarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Atkinson-Clement, Pinto, Eusebio Ve Coulon, 2017). Genu'dan geçen bu lifler, frontal lobun ilgili alanlarını ve prefrontal bölgede uzun vadeli planlanan hareketleri kontrol eden yapıları birbirine bağlar. Dolayısıyla, bu liflerin etkilenmesi, Parkinson hastalarında demans, dikkat eksikliği, planlanmış hareketlerin ve yürüme kontrolünün bozulması gibi belirtilerle ilişkilendirilmektedir (Fling, Curtze ve Horak, 2018; Dale, Mancini, Curtze, Horak Ve Fling, 2016).

Commissura anterior ile genu'nun alt kenarından polus frontalis'e uzanan çizgi ile polus frontalis'ten başlayıp corpus callosum'un ön kısmına teğet geçerek verteks'te sonlanan çizgi arasındaki açının, 4. ventrikülün tabanına göre corpus callosum'un ön kısmının konumunu değerlendiren bir belirteç olduğu ifade edilmiştir (Giffoni, Gonçalves, Zanardi, ve Lopes, 2004). Yapılan bir araştırmada, bu açının genişlediği ve bu durumun, Parkinson hastalarında corpus callosum'un frontal bölgeye doğru lokalizasyon eğiliminin arttığını gösteren bir işaret olabileceği öne sürülmüştür (Terzi, 2022).

Bilişsel bozukluklar Parkinson hastalığında sıklıkla görülen motor olmayan semptomlardandır. Bilişsel bozukluğun eşlik ettiği tabloda corpus callosum, corona radiata ve cingulum'daki fraksiyonel anizotropinin azaldığını ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (Bledsoe, Stebbins, Merkitch ve Goldman, 2018;. Chondrogiorgi, Astrakas, Zikou, Weis, Xydis ve ark., 2019). Bilişsel bozuklukluğun eşlik ettiği Parkinson hastalığında corpus callosum etkilenimi özellikle ön 1/3'lük kısımda belirgin olarak görülmektedir (Bledsoe ve ark., 2018).

Diğer bir çalışma da Parkinson hastalarında sol inferior longitudinal fasikülüste (parietal lob), sağ superior longitudinal fasikülüste (parietal lob), sağ inferior longitudinal fasikülüste (oksipital lob), sol superior longitudinal fasikülüste (postsantral girus), sol serebellumda ve sol inferior fronto-oksipital fasikülüste (insula) fraksiyonel anizotropinin azaldığını ortaya koymuştur (Chiang, Chen, Lu, Chen, Chen ve ark., 2017).

Kurtosis, beyindeki su moleküllerinin difüzyonuna yönelik engelin derecesini yansıtır ve mikro yapının karmaşıklığına dair daha spesifik bir belirteçtir (Jensen ve Helpert, 2010). Difüzyon kurtosis görüntüleme, difüzyon tensor görüntülemeye göre beyaz maddedeki mikro yapısal değişiklikleri ortaya koymakta daha etkili bir manyetik rezonans görüntüleme tekniğidir (Yang, Wu, Long, Li, Wang, ve ark., 2023). Parkinson hastalarında yapılan incelemede difüzyon kurtosis görüntüleme sonuçları frontal, parietal, sağ temporal ve occipital loblarda ortalama kurtosis'in azaldığını göstermektedir (Kamagata, Tomiyama, Hatano, Motoi, Abe, ve ark., 2014).

Demyelinizan hastalıklarda miyelin hasar görür ve aksonlar strese karşı savunmasız kalır. Miyelini korumak veya onarmak tedavi açısından oldukça önemlidir. Tedavinin etkinliği açısından da bir kriter olarak kullanılan miyelin görüntüleme, nörolojik hastalıklarda önemli veriler içeren bir tekniktir (Yang ve ark., 2023). Miyelin katmanları arasında sıkışan suya miyelin suyu denir. Miyelin su bileşenlerinin toplam dağılıma oranı ve beyindeki miyelin bolluğunu ortaya koymak için miyelin su fraksiyonu ölçümlerinden yararlanılır. Parkinson hastalığında miyelin su değerinin frontal ve temporal loblarda değişikliğe uğradığı gösterilmiştir (Dean, Sojkova, Hurley, Kecskemeti, Okonkwo ve ark., 2016). Parkinson hastalığındaki miyelin değişikliklerinin rijidite ile korele olarak arttığı da saptanmıştır (Cai, Kim, Baumeister, Zhu, Wang ve ark., 2022).

Bir başka teknik olan mıknatıslanma transfer görüntülemede ise miyeline bağlı protonlar ile suya bağlı protonlar arasındaki mıknatıslanma transferi ölçülür. Mıknatıslanma transferi tarafından indüklenen sinyal derecesi mıknatıslanma transfer oranı (MTR) olarak ifade edilirken, demiyelinizasyon ile mıknatıslanma transfer oranının azaldığı belirtilmektedir. Bir çalışma Parkinson hastalığında paraventriküler beyaz cevherde ve neokortekste mıknatıslanma transfer oranı değişiklikleri görüldüğünü ileri sürmüştür (Morgen, Sammer, Weber, Aslan, Müller ve ark., 2011). Supratentoryal beyaz madde de MTR oranının parkinson hastalarında azaldığını, bu azalmanın hastalığın evresi ilerledikçe arttığını ifade eden çalışmalar bulunsa da bu değişikliklerin sadece demans eşlik eden Parkinson hastalarında anlamlı olduğunu öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (Tambasco, Pelliccioli, Chiarini, Montanari, Leone ve ark. 2003; Tambasco, Belcastro, Sarchielli, Floridi, Pierguidi ve ark., 2011; Hanyu, Asano, Sakurai, Takasaki, Shindo ve ark., 2001).

7. SONUÇ

Parkinson hastalığı, merkezi sinir sisteminin ilerleyici nörodejeneratif bir hastalığıdır ve günlük yaşam aktiviteleri üzerinde önemli engeller oluşturur. Hastalığın temel belirtileri olan tremor, bradikinezi, rijidite, postüral instabilite gibi motor etkilenimlerin yanısıra çok daha erken evrede ortaya çıktıkları kanıtlanan uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete vb. duyuşsal değişikler bireylerin hareket kabiliyetini ve bağımsızlığını önemli ölçüde sınırlandırırken, yaşam kalitesini düşürür ve hastaların sosyal ilişkilerini olumsuz etkiler (Bloem, Okun ve Klein 2021).

Hastalığın ilerleyen evrelerinde, bireylerin iş gücü kaybı ve artan bakım ihtiyaçları nedeniyle ekonomik maliyetler önemli ölçüde artar. Bunun yanı sıra, sosyal izolasyon, hastaların toplumsal hayata katılımını engelleyerek psikososyal sorunları derinleştirir. Rehabilitasyon, medikal tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri, hastalığın semptomlarını yönetmede etkili olsa da bu yaklaşımlar genellikle hastalığın ilerlemesini durdurmaz. Parkinson hastalarının ve yakınlarının yaşam kalitesini artırmak için multidisipliner yaklaşımlar ve bireyselleştirilmiş bakım planları büyük önem taşır (Kalia ve Lang, 2015). Hastalığın erken evre belirtilerinin iyi analiz edilmesinin tedavi başarısını artıracığı da bir gerçektir. Bu nedenle son yıllarda Parkinson hastalığı üzerine yapılan incelemeler sadece beynin gri cevher yapılarına odaklanmak yerine daha erken evre belirtilerinin nedeni olarak görülen beyaz cevher üzerinde yoğunlaşmıştır.

Bu çalışma Parkinson hastalığında beynin beyaz cevher yapılarında görülen değişimlere odaklanarak, erken tanılama açısından kullanılabilir belirtiçleri ortaya koyan çalışmaları özetlemektedir. Bu belirtiçlerin çoğu kolaylıkla erişilebilecek manyetik rezonans görüntüleme teknikleri ile ortaya koyulabilecek ve ilk motor belirtiler ortaya çıkmadan çok daha öncesinde tanı açısından değerlendirilebilecek değişimlerdir. Bu nedenle bu belirtilerin görülmesi ile odaklanılacak tanısız süreçlerde tedavi prosedürlerinin erken başlatılması, progresif seyirli ve günlük yaşamda ciddi engeller oluşturan bu nörodejeneratif hastalık açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

- Aarsland, D., Larsen, J. P., Tandberg, E., & Laake, K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: A population-based, prospective study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(8), 938–942.
- Arıncı, K., & Elhan, A. (2001). *Anatomi 2*. Ankara: Güneş Kitabevi.
- Arslan, A. (2011). Parkinson hastalarında fizyoterapist gözetiminde uygulanan egzersiz programı ile ev egzersiz programının fonksiyonellik ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin karşılaştırılması. [Yayımlanmamış yüksek lisans tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. İzmir.
- Asahina, M., Vichayanrat, E., Low, D. A., Iodice, V., & Mathias, C. J. (2013). Autonomic dysfunction in Parkinsonian disorders: Assessment and pathophysiology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(6), 674–680. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303780>
- Atkinson-Clement, C., Pinto, S., Eusebio, A., & Coulon, O. (2017). Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease: Review and meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, 16, 98–110. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.06.019>
- Balestrino, R., & Schapira, A. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Baradaran, N., Tan, S. N., Liu, A., Ashoori, A., Palmer, S., Wang, Z. J., Oishi, M., & McKeown, M. (2013). Parkinson's disease rigidity: Relation to brain connectivity and motor performance. *Frontiers in Neurology*, 4, 67. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00067>
- Bledsoe, I. O., Stebbins, G. T., Merkitich, D., & Goldman, J. G. (2018). White matter abnormalities in the corpus callosum with cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 91(24), e2244–e2255. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006646>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, 397(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- Burke, W. J., Wengel, S. P., & Bohac, D. (2005). Behavioral dysfunction in Parkinson's disease (depression). In R. F. Pfeiffer & I. Bodis-Wollner (Eds.), *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction* (pp. 3–12). Totowa, NJ: Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-851-9_1
- Butt, A., Kamtchum-Tatuene, J., Khan, K., Shuaib, A., Jickling, G. C., Miyasaki, J. M., Smith, E. E., & Camicioli, R. (2021). White matter hyperintensities in patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurological Sciences*, 426, 117481. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117481>
- Cai, J., Kim, J. L., Baumeister, T. R., Zhu, M., Wang, Y., Liu, A., Lee, S., & McKeown, M. J. (2022). A multi-sequence MRI study in Parkinson's disease: Association between rigidity and myelin. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 55(2), 451–462. <https://doi.org/10.1002/jmri.27853>

- Cavaco, S., Gonçalves, A., Mendes, A., Vila-Chã, N., Moreira, I., Fernandes, J., Damásio, J., Teixeira-Pinto, A., & Bastos Lima, A. (2015). Abnormal olfaction in Parkinson's disease is related to faster disease progression. *Behavioural Neurology*, 2015, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/973298>
- Chiang, P. L., Chen, H. L., Lu, C. H., Chen, P. C., Chen, M. H., Yang, I. H., Tsai, N. W., & Lin, W. C. (2017). White matter damage and systemic inflammation in Parkinson's disease. *BMC Neuroscience*, 18(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s12868-017-0367-y>
- Chondrogiorgi, M., Astrakas, L. G., Zikou, A. K., Weis, L., Xydis, V. G., Antonini, A., Argyropoulou, M. I., & Konitsiotis, S. (2019). Multifocal alterations of white matter accompany the transition from normal cognition to dementia in Parkinson's disease patients. *Brain Imaging and Behavior*, 13(1), 232–240. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9863-7>
- Çakmur, R. (2011). Parkinsonizm: Klinik özelliklerine göre ayırıcı tanı ve sınıflama. In E. B. (Ed.), *Hareket Bozuklukları Kitabı* (pp. 61–78). İstanbul: Hipokrat Kitabevi.
- Dale, M. L., Mancini, M., Curtze, C., Horak, F. B., & Fling, B. W. (2016). Freezing of gait associated with a corpus callosum lesion. *Journal of Clinical Movement Disorders*, 3(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s40734-016-0027-4>
- Dean, D. C. 3rd, Sojkova, J., Hurley, S., Kecskemeti, S., Okonkwo, O., Bendlin, B. B., Theisen, F., Johnson, S. C., Alexander, A. L., & Gallagher, C. L. (2016). Alterations of myelin content in Parkinson's disease: A cross-sectional neuroimaging study. *PLoS ONE*, 11(10), e0163774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163774>
- Delwaide, P. J. (2001). Parkinsonian rigidity. *Functional Neurology*, 16(2), 147–156.
- Dickson, D. W. (2012). Parkinson's disease and Parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8), a009258. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009258>
- Ertekin, C. (2014). *Nörofizyoloji ve klinik nörofizyoloji*. İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri.
- Fabri, M., Polonara, G., Mascioli, G., Salvolini, U., & Manzoni, T. (2011). Topographical organization of human corpus callosum: An fMRI mapping study. *Brain Research*, 1370, 99–111. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.039>
- Findley, L., Gresty, M., & Halmagyi, G. (1981). Tremor, the cogwheel phenomenon and clonus in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 44(6), 534–546. <https://doi.org/10.1136/jnnp.44.6.534>
- Fling, B. W., Curtze, C., & Horak, F. B. (2018). Gait asymmetry in people with Parkinson's disease is linked to reduced integrity of callosal sensorimotor regions. *Frontiers in Neurology*, 9, 215. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00215>
- Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. (2010). What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology*. 75(14):1270-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f61311. PMID: 20921512.

- Fullard, M. E., Tran, B., Xie, S. X., Toledo, J. B., Scordia, C., Linder, C., Purri, R., Weintraub, D., Duda, J. E., & Chahine, L. M. (2016). Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 25, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.001>
- Gattellaro, G., Minati, L., Grisoli, M., Mariani, C., Carella, F., Osio, M., Ciceri, E., Albanese, A., & Bruzzone, M. (2009). White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: A diffusion tensor imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, 30(6), 1222–1226. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1547>
- Giffoni, S. D. A., Gonçalves, V. M. G., Zanardi, V. A., & Lopes, V. L. G. D. S. (2004). Angular analysis of corpus callosum in 18 patients with frontonasal dysplasia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 62, 195–198. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2004000200012>
- Gooijers, J., & Swinnen, S. (2014). Interactions between brain structure and behavior: The corpus callosum and bimanual coordination. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 43, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.008>
- Gibb, W., & Lees, A. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51(6), 745–752. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745>
- Gövsä Gökmen, F. (2008). *Sistematik Anatomi*. İzmir: Güven Kitabevi. Hattori, T., Orimo, S., Aoki, S., Ito, K., & Fukuyama, H. (2012). Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, 33(3), 727–739. <https://doi.org/10.1002/hbm.21246>
- Hanna, P. A., Cardoso, F., Jankovic, J., & Güleriyüz, M. (2009). Bazal gangliya ve hareket bozukluğu hastalıkları. In L. A. Rolak (Ed.), *Nörolojinin Sırları* (pp. 159–192). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Hanyu, H., Asano, T., Sakurai, H., Takasaki, M., Shindo, H., & Abe, K. (2001). Magnetisation transfer measurements of the subcortical grey and white matter in Parkinson's disease with and without dementia and in progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology*, 43(7), 542–546. <https://doi.org/10.1007/s002340100558>
- Hodaie, M., Neimat, J. S., & Lozano, A. M. (2007). The dopaminergic nigrostriatal system and Parkinson's disease: Molecular events in development, disease, and cell death, and new therapeutic strategies. *Neurosurgery*, 60(1), 17–30. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000249192.77020.E9>
- Hornykiewicz, O. (2006). The discovery of dopamine deficiency in the Parkinsonian brain. *Parkinson's Disease and Related Disorders*, 9–15.
- Hussl, A., Seppi, K., & Poewe, W. (2013). Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(6), 581–583. <https://doi.org/10.1586/ern.13.50>
- Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaría, J., Serradell, M., Martí, M. J., Valldeoriola, F., & Tolosa, E. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: A descriptive study. *The Lancet Neurology*, 5(7), 572–577. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70476-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70476-8)

- Jankovic, J. (2003). Pathophysiology and clinical assessment of Parkinsonian symptoms and signs. *Neurological Disease and Therapy*, 59, 71–108.
- Jellinger, K. (1999). Post mortem studies in Parkinson's disease—Is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease—State of the Art*, 1–29.
- Jensen, J. H., & Helpert, J. A. (2010). MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR in Biomedicine*, 23(7), 698–710. <https://doi.org/10.1002/nbm.1518>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kalia, L. V. (2019). Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease: Focus on α -synuclein in cerebrospinal fluid. *Parkinsonism & Related Disorders*, 59, 21–25. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.001>
- Kamagata, K., Tomiyama, H., Hatano, T., Motoi, Y., Abe, O., Shimoji, K., Kamiya, K., Suzuki, M., Hori, M., Yoshida, M., Hattori, N., & Aoki, S. (2014). A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: Comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Neuroradiology*, 56(3), 251–258. <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1327-1>
- Kostić, V. S., Agosta, F., Petrović, I., Galantucci, S., Spica, V., Jecmenica-Lukic, M., & Filippi, M. (2010). Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology*, 75(10), 857–863. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f11c1d>
- Lee, Y., Ko, J., Choi, Y. E., Oh, J. S., Kim, J. S., Sunwoo, M. K., Yoon, J. H., Kang, S. Y., & Hong, J. Y. (2020). Areas of white matter hyperintensities and motor symptoms of Parkinson disease. *Neurology*, 95(3), e291–e298. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009890>
- Lim, S.-Y., Fox, S. H., & Lang, A. E. (2009). Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 66(2), 167–172. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.561>
- López, I. C., Ruiz, P. J. G., Del Pozo, S. V. F., & Bernardos, V. S. (2010). Motor complications in Parkinson's disease: Ten year follow-up study. *Movement Disorders*, 25(16), 2735–2739. <https://doi.org/10.1002/mds.23374>
- Martin, W. E., Loewenson, R. B., Resch, J. A., & Baker, A. B. (1973). Parkinson's disease: Clinical analysis of 100 patients. *Neurology*, 23(8), 783–783. <https://doi.org/10.1212/WNL.23.8.783>
- Morgen, K., Sammer, G., Weber, L., Aslan, B., Müller, C., Bachmann, G. F., Sandmann, D., Oechsner, M., Vaitl, D., Kaps, M., & Reuter, I. (2011). Structural brain abnormalities in patients with Parkinson disease: A comparative voxel-based analysis using T1-weighted MR imaging and magnetization transfer imaging. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 32(11), 2080–2086. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2837>

- Moustafa, A. A., Chakravarthy, S., Phillips, J. R., Gupta, A., Keri, S., Polner, B., Frank, M. J., & Jahanshahi, M. (2016). Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 727–740. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.027>
- Nazmuddin, M., van Dalen, J. W., Borra, R. J. H., Stormezand, G. N., van der Horn, H. J., van der Zee, S., Boertien, J., & van Laar, T. (2021). Postural and gait symptoms in de novo Parkinson's disease patients correlate with cholinergic white matter pathology. *Parkinsonism & Related Disorders*, 93, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.11.010>
- Nyatega, C. O., Qiang, L., Adamu, M. J., & Kawuwa, H. B. (2022). Gray matter, white matter and cerebrospinal fluid abnormalities in Parkinson's disease: A voxel-based morphometry study. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1027907. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1027907>
- O'Sullivan, S. S., Williams, D. R., Gallagher, D. A., Massey, L. A., Silveira-Moriyama, L., & diğerleri. (2008). Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: A clinicopathological study. *Movement Disorders*, 23(1), 101–106. <https://doi.org/10.1002/mds.21813>
- Pahwa, R., & Lyons, K. E. (2011). *Handbook of Parkinson's Disease* (4. baskı). New York: Informa Healthcare.
- Piccini, P., Pavese, N., Canapicchi, R., Paoli, C., Del Dotto, P., Puglioli, M., Rossi, G., & Bonuccelli, U. (1995). White matter hyperintensities in Parkinson's disease: Clinical correlations. *Archives of Neurology*, 52(2), 191–194. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540260097023>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1–21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. D. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 29(13), 1583–1590. <https://doi.org/10.1002/mds.25945>
- Rao, S. S., Hofmann, L. A., & Shakil, A. (2006). Parkinson's disease: Diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 74(12), 2046–2054.
- Sakakibara, R., Uchiyama, T., Yamanishi, T., Shirai, K., & Hattori, T. (2008). Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 115(3), 443–460. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0877-8>
- Scamarcia, P. G., Agosta, F., Spinelli, E. G., Basaia, S., Stojković, T., Stankovic, I., Saraso, E., Canu, E., Markovic, V., Petrović, I., Stefanova, E., Pagani, E., Kostic, V. S., & Filippi, M. (2022). Longitudinal white matter damage evolution in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 37(2), 315–324. <https://doi.org/10.1002/mds.28864>
- Schrag, A., Quinn, N., & Ben-Shlomo, Y. (2015). Heterogeneity of Parkinson's disease progression: A systematic review and meta-analysis of patient-level data. *The Lancet Neurology*, 14(9), 885–895.

4422(15)00157-0

- Shigemoto, Y., Matsuda, H., Kamiya, K., Maikusa, N., Nakata, Y., Ito, K., Ota, M., Matsunaga, N., & Sato, N. (2013). In vivo evaluation of gray and white matter volume loss in the parkinsonian variant of multiple system atrophy using SPM8 plus DARTEL for VBM. *NeuroImage: Clinical*, 2, 491–496. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.03.017>
- Şahin, G. (2008). *Parkinson Hastalığı: Tanıdan Tedaviye Güncel Yaklaşımlar* (1. baskı). İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık.
- Tambasco, N., Pelliccioli, G. P., Chiarini, P., Montanari, G. E., Leone, F., Mancini, M. L., Paciaroni, M., & Gallai, V. (2003). Magnetization transfer changes of grey and white matter in Parkinson's disease. *Neuroradiology*, 45(4), 224–230. <https://doi.org/10.1007/s00234-002-0925-5>
- Tambasco, N., Belcastro, V., Sarchielli, P., Floridi, P., Pierguidi, L., Menichetti, C., Castrioto, A., Chiarini, P., Parnetti, L., Eusebi, P., Calabresi, P., & Rossi, A. (2011). A magnetization transfer study of mild and advanced Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 18(3), 471–477. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03184.x>
- Tan, S. Y. Z., Keong, N. C. H., Selvan, R. M. P., Li, H., Ooi, L. Q. R., Tan, E. K., & Chan, L. L. (2019). Periventricular white matter abnormalities on diffusion tensor imaging of postural instability gait disorder parkinsonism. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 40(4), 609–613. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5993>
- Taner, D., Atasever, A., & Durgun, B. (2007). *Fonksiyonel nöroanatomi* (6. Baskı). Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı.
- Terzi, D. (2022). Parkinson hastalığı olgularında corpus callosum'un manyetik rezonans görüntüleme ile incelenmesi (Yüksek lisans tezi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi).
- Tremblay, L. (2010). Pathophysiology of Parkinson's disease: An update. *Bulletin de L'Académie Nationale de Médecine*, 194(7), 1321–1331.
- Varney, S., Lockhart, I., Bakhshi, L., Richards, A., Ingham, J., & Klaijnsen, E. (2006). *Parkinson's disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*.
- Yang, K., Wu, Z., Long, J., Li, W., Wang, X., Hu, N., Zhao, X., & Sun, T. (2023). White matter changes in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41531-023-00592-z>
- Yıldırım, M. (2007). *Temel nöroanatomi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Wang HC, Hsu JL, Leemans (2012). A. Diffusion tensor imaging of vascular parkinsonism: structural changes in cerebral white matter and the association with clinical severity. *Arch Neurol*. 69(10):1340-8. doi: 10.1001/archneurol.2012.633. PMID: 22825428.
- Wan Y, Hu W, Gan J, Song L, Wu N, Chen Y, Liu Z. (2019). Exploring the association between Cerebral small-vessel diseases and motor symptoms in Parkinson's di-

sease. *Brain Behav. Apr*;9(4):e01219. doi: 10.1002/brb3.1219. PMID: 30815987; PMCID: PMC6456802.

- Wen, M. C., Ng, A., Chander, R. J., Au, W. L., Tan, L. C., & Kandiah, N. (2015). Longitudinal brain volumetric changes and their predictive effects on cognition among cognitively asymptomatic patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(5), 483–488. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2015.02.014>
- Wei, X., Luo, C., Li, Q., Hu, N., Xiao, Y., Liu, N., Lui, S., & Gong, Q. (2021). White matter abnormalities in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis of diffusion tensor imaging using tract-based spatial statistics. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.610962>

BÖLÜM 7

YAŞLILIK VE KANSER

Filiz DİLEK¹

Deniz Ezgi BİTEK²

1 Dr. Öğr. Üyesi Filiz DİLEK, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakımı Programı ORCID ID: 0000-0002-0245-0713

2 Dr. Öğr. Üyesi Deniz Ezgi BİTEK, Kırklareli Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakımı Programı, Kırklareli ORCID ID: 0000-0002-9006-1186

1.Giriş

Doğal bir yaşam döngüsü olan yaşlılık; her canlıda görülen, esas olarak intrauterin yaşamdan başlayıp ölüme kadar devam eden ve organların fizyolojik işlevlerinde değişikliklere neden olan evrensel bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Yılmaz ve Mermutlu, 2023; Cerrah ve Baran, 2020; Akın, 2017). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşlılığı 65 yaşından itibaren başlayan yaşam dönemi olarak tanımlamaktadır. Bu kronolojik tanıma göre; genç yaşlı (65-74 yaş), orta yaşlı (75-84 yaş) ve çok yaşlı (≥ 85 yaş) olmak üzere yaş aralıkları tanımlanmıştır (Çınar ve Taş, 2015).

Günümüzde sağlık alanındaki gelişmeler, enfeksiyon hastalıklarının kontrol altına alınması, çevresel koşulların iyileşmesi, erken tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte doğuştan beklenen ortalama yaşam süresi artmıştır. (Karadakovan ve Eti Arslan, 2014). Yaşam ömrünün uzaması ile birlikte; dünya nüfusu hızla yaşlanmaktadır. 2030 yılında dünyadaki yaşlı nüfus oranının yaklaşık yüzde 12'ye, 2050 yılında ise yüzde 16'ya ulaşacağı ve 2100 yılında ise yaklaşık yüzde 23'e ulaşabileceği tahmin edilmektedir. 2050 yılına kadar dünyanın öngörülen nüfus artışının çoğunluğunun Hindistan, Nijerya, Pakistan, Kongo Demokratik Cumhuriyeti, Etiyopya, Tanzanya Birleşik Cumhuriyeti, Endonezya, Mısır, ABD'den geleceğini ve 2027 yılında Hindistan nüfusunun Çin'in nüfusunu geçerek dünyanın en kalabalık ülkesi olması beklenmektedir. Nüfus artış hızının düşmesi beklenen bölgeler ise Avustralya ve Yeni Zelanda hariç Okyanusya ülkeleri (%56), Kuzey Afrika ve Batı Asya (%46), Avustralya ve Yeni Zelanda (%28)'dir (Nagashima ve Furuse, 2022; World Population Prospects, 2019). Ülkemizde de yaşlı nüfusun yüksek bir hız ile artış göstermektedir. Türkiye istatistik kurumu (TUİK) 2019 yılı verilerine göre 65 yaş üstü nüfus %8.8 "yaşlı" konumunda iken bu oran 2023 yılında %10.2'ye yükselerek, Türkiye "çok yaşlı" ülkeler arasına girmiştir (İstatistiklerle Yaşlılar, 2023).

Dünyada ve ülkemizde yaşlı popülasyonundaki artış, kronik hastalık görülme oranlarında artışa neden olmaktadır (Karadakovan ve Eti Arslan 2014). Kanser olgularının %50'si 65 yaş üzerinde görülmektedir. Kanser kardiyak nedenlerden sonra 65 yaş üzeri ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (Extermann, Aapro, Bernabei, Cohen, Droz ve Lichtman, 2005). Kanser her yaş grubunu etkilemekle birlikte, küresel bir perspektiften bakıldığında, kanser tanısı konulan vakaların yaklaşık %60'ı ve kansere bağlı ölümlerin %70'i 65 yaş ve üzeri bireylerde görülmektedir (Çınar ve Taş, 2015). Gelişmiş ülkelerdeki kanser hastalarının yarısından fazlası 70 yaşın üzerindedir (Nagashima ve Furuse, 2022; Çınar ve Taş, 2015). Tıbbi bakım ve uzun süreli bakıma olan talep artmakta, dolayısıyla bu taleplerle başa çıkmak için uygun bir sistemin kurulması gerekli hale gelmektedir (Nagashima ve Furuse 2022; Çınar ve Taş, 2015). Bu durum yaşlı nüfusa özgü kanser yönetimini gerektirmektedir. (Extermann vd., 2005).

3.Kanser Epidemiyolojisi

Dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı olan, ölüme sebep olan hastalıklar arasında ikinci sırada yer alan kanser DSÖ 2020 yılı verilerine göre 10 milyon ölümün nedeni olarak belirtilmektedir. Ayrıca kansere bağlı ölümlerin önümüzdeki yıllarda daha fazla artacağı ve ölüm nedenleri arasında kanserin ilk sıraya yükseleceği öngörülmektedir (DSÖ Cancer, 2020; Pehlivan, Güner ve Nural, 2022). DSÖ'ye göre, kadın ve erkeklerde kanserler dünya çapında en büyük yükü oluşturmaktadır. Bakım yükünün 60 yaşından sonra açık bir şekilde arttığı görülmektedir. 14 yaş ve altındaki bireylerde en sık görülen malign hastalıklar; Lösemiler (%37), ardından beyin ve sinir sistemi kanserleri (%16) ve lenfomalardır (%13).

15-49 yaş grubunda en sık görülen malignite meme kanseridir (%13). Bunu karaciğer (%12) ve akciğer (%9) kanserleri takip etmektedir. 50-59 yaş aralığında, akciğer kanseri (%18) en sık görülen kötü huylu hastalıktır. Bunu karaciğer (%11) ve meme (%9) kanserleri takip ederken; 60 yaş ve üzeri en sık görülen maligniteler sırasıyla; akciğer (%21), kolorektal (%9), mide (%9) ve karaciğer kanserleridir (%9) (Mattiuzzi ve Lippi, 2019).

Ülkemizde 2018 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre erkeklerde ilk 10 kanser sırasıyla; akciğer (55.5), prostat (%40.3), kolorektal (%24.8), mesane (%20.9), mide (14.1), böbrek (%7.5), non-hodgkin lenfoma (%6.9), tiroid (%6.3), larinks (%6.0), pankreas (%5.6) kanseridir. Kadınlarda ilk 10 kanser sırasıyla; meme (%48.6), tiroid (%22.1), kolorektal (%14.7), uterus korpusu (%11.1), akciğer (%10.9), over (%6.5), mide (%6.5), non-hodgkin lenfoma (%5.2), sinir sistemi (%4.2), uterus serviksi (%4.2) kanserleridir. Ülkemizde 0-14 yaş ilk 3 kanser türü sırasıyla lösemi (%33.0), merkezi sinir sistemi tümörleri (%20) ve lenfomadır (%13.0). 15- 19 yaş arası kadınlarda ilk üç kanser sırasıyla tiroid (%29), hodgkin hastalığı (%13.0), over (%7.0) iken erkeklerde ise testis (%16.0), hodgkin hastalığı (%11.0), kemik (%10.0) olarak yer almaktadır. 15- 24 yaş arası kadınlarda ilk üç kanser sırasıyla tiroid (%36.0), hodgkin hastalığı (%10.0), over (%7.0) iken erkeklerde ise testis (%25.0), hodgkin hastalığı (%11.0), tiroid (%9.0) kanseridir. 25- 49 yaş arası kadınlarda ilk üç kanser sırasıyla meme (%37.0), tiroid (%23.0), kolorektal (%4.0) iken erkeklerde ise kolorektal (%10.0), testis (%10.0), tiroid (%10.0) kanseridir. 50- 69 yaş arasında ise kadınlarda ilk üç kanser sırasıyla meme (%26.0), tiroid (%9.0), kolorektal (%9.0); erkeklerde ise akciğer (%25.0), prostat (%16.0), kolorektal (%10.0) kanseri olarak sıralanmaktadır. 70 yaş ve üzerine bakıldığında; kadınlarda ilk üç kanser sırasıyla meme (%16.0), kolorektal (%11.0), akciğer (%8.0); erkeklerde ise akciğer (%20.0), prostat (%20.0), kolorektal (%10.0) kanser olarak görülmektedir (Türkiye kanser istatistikleri; 2018).

Bireyi ve toplumu çok boyutlu olarak etkileyen yaşlanma sürecinde; organ fonksiyonlarındaki azalma, kronik hastalıklarda artma, komorbidite ve geri-

atrik sendromlar yaşlı bireylerde, fiziksel, ruhsal, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olmaktadır. Kanser de yaş ile birlikte artan kronik hastalıkların en önemlilerinden biridir. Dünya genelinde ölüm nedenleri arasında kanserin ilk sıraya yükseleceği öngörülen kanser, tanı alan bireylerin yaş ortalamasının giderek artması sebebi ile yaşlanan bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Dünyadaki ve ülkemizdeki yaşlı nüfusun artması, kanser takip ve tedavi süreçlerinde yaşlı bireylere özel düzenlemelerin yapılmasını gerekli kılmaktadır (DSÖ Cancer, 2020; Pehlivan, Güner ve Nural, 2022; Ayvat ve Özbaş, 2021).

4. Yaşlılıkta Kanser Oluşumu

Mutasyona uğramış tek bir hücrenin çoğalarak büyümesi tümör oluşumunun temelini oluşturmaktadır. Hücreler yaşantıları sürecinde genetik ve çevresel etkenlere maruz kalarak normal yapılarını yitirebilmektedirler. Yaşlanma ile meydana gelen moleküler değişiklikler ve immün sistemindeki yetersizlik nedeni ile yaşlı dokuların karsinojenlere duyarlılığı artmaktadır. Beklenen yaşam süresi arttıkça dokuların mutajen etkilere maruz kalma olasılıkları artmaktadır. Bu durum kanser oluşumuna zemin hazırlamaktadır. (Evans ve De Gregori, 2021). Literatürde kanser tanısı alan üç hastadan ikisinin 65 yaş ve üzerinde olduğu ifade edilmektedir. Kansere bağlı mortalite gençlerde azalırken yaşlılarda artmaktadır (Yalçın, Bişgin ve Gorczynski, 2011) Yaşlılıkta daha uzun süre karsinojen ajanlara maruz kalma, DNA hasar akümüasyonu, tümör süpresör gen kaybı, hücre onarım mekanizmalarında bozukluk ve immünitede zayıflama yaşlanma ile birlikte daha yüksek sıklıkta kanser görülmesinin nedenleri arasında sayılmaktadır (Bostankolu, Öztürk, Coşkun, Büyükberber ve Benekli 2008, Çınar ve Taş, 2015; Tuna, 2007).

5. Yaşlılarda Kanser Taramaları

Kanser taraması sıklıkla önleyici tıbbi bakımın bir standardı olarak kabul edilmektedir. Yaşlı bireylerde; bilişsel bozukluk veya yetersiz eğitim, pozitif bir testten sonraki “tanısal kademe” erken tanı ve tedavi sürecini etkilemektedir. Tarama kanseri daha ileri yaşlarda daha sık ve daha erken evrelerde tespit eder ve yaşlı yetişkinler, ileri evrelere kıyasla lokalize kanserin erken tedavisinden faydalanabilir. Taramalar ile yaşlı bireylerin sağlık sorunlarının erken evrede saptanarak tedavi için sağlık kuruluşlarına yönlendirilmesi sağlanır (Pilleron, Soto-Perez-de-Celis, Vignat, Ferlay, Soerjomataram, Bray ve Sarfati, 2021). Türkiye Kanser kontrol programında ulusal kanser kontrol programının 2008-2012 yılları arasında ilk fazı, 2013-2018 yılları arasında ikinci fazı ve 2019-2023 yılları için 3. Faz oluşturulmuştur. Ulusal kanser kontrol programının aşamaları 4 basamaktan oluşmaktadır (Tablo 1) (Türkiye Kanser Kontrol Programı, 2021).

Tablo1

Ulusal kanser kontrol programının aşamaları

Kayıt	Toplum temelli aktif kayıt merkezleri, Kanser görülme sıklığı ile ilgili çalışmalar
Önleme	Bireysel tütün, alkol ve kilo kontrolü sağlanmalıdır. Çevresel etkiler en aza indirgenmelidir. Sağlığın teşviki sağlanmalıdır.
Tarama programları	Meme, Rahim ağzı, Kalınbağırsak taraması
Tedavi	Tedavi

Ulusal kanser programının ilkeleri;

- Kanser kontrol etmede çalışmalar yapmak,
- Kanser önleme programlarına önem verilmesi,
- Vakaların erken tanınması ve tedavisinin yapılması, Kanser tedavi kılavuzlarının geliştirilmesidir (Türkiye Kanser Kontrol Programı, 2021).

İlkeler değerlendirildiğinde; ilk sıralarda etkin maliyet yani kanserin tarama programları erken tespiti yer almaktadır. DSÖ'ye göre günümüzde kanserlerin %30-50'si önlenebilir niteliktedir. Küresel bir sorun olan kanser karşısında ülkeler ulusal ve uluslararası kanser kontrol programları oluşturmaktadır. Bu nedenle kanserin tedavisi için yapılacak yatırımlar değil, kanserin önlenmesi ve erken tanınması üzerine çalışmalar toplum sağlığın korunması açısından önemlidir (Bekdemir Ak, Gençtürk ve Şen, 2024).

Ülkemizde; Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından Meme, serviks ve kolorektal kanserleri kapsayan “Ulusal Kanser Tarama Programları” geliştirilmiştir.

Ulusal tarama standartlarında;

- 40-69 yaş: Her kadının ayda bir kez kendine meme muayenesini yapması,
- 40-69 yaş: Her kadının yılda bir kez klinik meme muayenesini yaptırması,
- 40-69 yaş: Her kadının iki yılda bir kez mamografi çektirmesi,
- 30-65 yaş: Serviks kanseri taraması için önerilen her kadının beş yılda bir Pap-smear ve HPV-DNA testlerini yaptırması,
- 50-70 yaş: Kolorektal kanser taraması için tüm bireylerde iki yılda bir kez Gaitada Gizli Kan Testi
- 50-70 yaş: 10 yılda bir kolonoskopi yaptırması önerilmektedir (Bekdemir Ak, Gençtürk ve Şen, 2024; Kanser Kontrol Programı, 2021).

Amerikan Kanser Derneği'nin Yaşlılar İçin Tarama Önerileri

- 50 -69 yaş: 1-2 yılda bir kez mamografi yapılması,
- 70-85 yaş: 1-3 yılda bir kez mamografi yapılması,
- 65-69 yaşından sonra: 2-3 yılda bir kez, 3 negatif sonuçtan sonra daha uzun aralıklarla Pelvik Muayene – Pap smear testi yapılması,
- 40 yaş üstü: Her yıl rektal muayene yapılması,
- 50 yaş üstü: Her yıl dışkıda gizli kan araması yapılması,
- 50 yaş üstü: Yılda bir sigmoidoskopi yapılması,
- 50 yaş ve üstü: Her yıl prostat muayenesi yapılması önerilmektedir (Karadakovan ve Eti Arslan 2014).

Kanserin erken teşhisi bireylerin hayatta kalma oranını ve yaşam kalitesini arttıracaktır ve tedavi maliyetini de düşürecektir. Kanser taramalarına toplum tarafından katılım sağlanması kanserin insidans ve mortalitesini azaltmak için önemlidir (Bekdemir Ak, Gençtürk ve Şen, 2024). Hanna vd. 2020 yılında yaptığı çalışmada; tedavide dört haftalık bir gecikmenin ölüm oranında artışla ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Yaşlı bireylerde erken tanı engelleri (görme ve işitme problemleri, ölüm ve hastane korkusu, kaderci tutum, ekonomik yetersizlik vb.) de dikkate alındığında ülkemizde kanser tarama farkındalığının artması için kişilere yönelik etkili eğitim programlarının planlanması önem arz etmektedir. Ülkemizde; katılımcıların yaklaşık %10'unun 50 yaş ve üzeri olduğu 384 katılımcının ulusal kanser tarama programları konusunda bilgi ve davranış düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada; kadınların, lisansüstü eğitim alanların, sağlık çalışanlarının ulusal kanser tarama programları konusunda bilgi düzeyi yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada; kadın katılımcıların düzenli olarak kendi kendine meme muayenesi yapma oranları yüksek bulunmasına rağmen, klinik meme muayenesi yaptırmama, mamografi yaptırmama, pap-smear, HPV-DNA testi yaptırmama oranlarının düşük olduğu ifade edilmiştir. Her iki cinsiyette de gaitada gizli kan testi ve kolonoskopi yaptırmama oranlarının oldukça düşük olduğu belirtilmektedir (Bekdemir Ak, Gençtürk ve Şen, 2024). Literatürde; 65 yaş ve üzeri kadınların meme kanseri ve taramalarına ilişkin farkındalıklarının yetersiz olduğunu belirtilmektedir (Bingöl, Kılıcıkesen, Aydemir ve Büyükkayacı Duman, 2019). Yaşlı bireylerde kanserin erken tansı için sağlık kuruluşlarına başvuran yaşlı bireyler ve ailelerinin tarama programları hakkında bilgilendirilmesi ve bu açıdan periyodik muayeneden geçirilmesi ile kanserden korunma sağlanabilecek ya da sakatlık, bağımlılık, erken ölüm gibi ikincil olaylar en aza indirilebilecektir (Altunok, Atalay, Önsüz ve Işıklı, 2016).

6. Yaşlı kanser hastalarının değerlendirilmesi

Dünyada ve ülkemizde bireylerin değerlendirilmesi amacıyla boyutlu geriatrik değerlendirme araçları geliştirilmiştir. Uluslararası Geriatrik Onkoloji Birliği'nin yaşlı hastalarda kapsamlı Geriatrik Değerlendirme yapılmasının önemini vurgulamaktadır. KGD değerlendirme ile üç grup hasta kategorisi elde edilmektedir (Tablo 2) (Savaş, 2007).

Tablo 2

KGD hasta kategorisi

Grup 1	<input type="checkbox"/> Sağlıklı ve iyi performans sergileyen hasta statüsünde olan, <input type="checkbox"/> Komorbiditesi (ek ilave hastalığı) olmayan, <input type="checkbox"/> Fonksiyonel açıdan bağımsız olan, <input type="checkbox"/> Standart tedavi adayı olan hastalardır.
Grup 2	<input type="checkbox"/> Kısmi bağımlık statüsünde olan, <input type="checkbox"/> İki veya daha az komorbiditesi (ek ilave hastalığı) olan, <input type="checkbox"/> Standart tedavi / palyasyon adayı olan hastalar.
Grup 3	<input type="checkbox"/> Kısmi bağımlık statüsünde olan, <input type="checkbox"/> Üç veya daha çok komorbiditesi (ek ilave hastalığı) olan, <input type="checkbox"/> Bir geriatrik sendromu olan, <input type="checkbox"/> Palyasyon hastalarıdır.

Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme yaşlıların çoklu problemlerinin tanımlandığı, bireylerin fonksiyonel kapasitelerinin ve gereksinimlerinin saptandığı, koordine tedavi planının geliştirildiği, çok yönlü tıbbi, fonksiyonel, psikolojik, sosyal ve çevresel değerlendirmelerin uygulandığı multidisipliner bir değerlendirmedir (Birkan, Aslı, Gülistan ve Mehmet, 2022; Savaş ve Akçiçek, 2010)

Kapsamlı Değerlendirme;

- Yaşlanma ile görülen fizyolojik değişiklikler,
- Yaşlanma sürecinde fonksiyonel kapasitede azalma,
- Günlük yaşam aktivitelerinde azalma,
- Hastalıkların atipik seyretmesi ve bulgularının farklılık gösterebilmesi açısından önemlidir. Multiple patoloji ile polifarmasinin olması yaşlı bireyi değerlendirmede kapsamlı bir bakış açısını gerektirmektedir (Birkan, Aslı, Gülistan ve Mehmet, 2022; Savaş ve Akçiçek, 2010; Bektaş ve Kalay, 2017)

Geriatrik değerlendirmenin amacı, bireyin temel özelliklerini saptamak, öz geçmiş bilgisini edinmek, tedavisinin planlanması, etkin maliyetli tedavinin sağlanması, bakımın planlanması ve tedavinin sonuçlarının belirlenmesi açısından önemlidir. KGD multidisipliner ekip yaklaşımını gerektirmektedir. Ekip üyeleri bir araya gelerek geriatrik hasta için en uygun tedavi planını geliştirirler. Multidisipliner ekip üyeleri arasında; hekim, hemşire, sosyal hizmet

uzmanı, diyetisyen, fizyoterapist, psikolog, iş ve uğraşı terapisti, diş hekimi, farmakolog, konuşma terapisti yer almalıdır. (Birkan, Aslı, Gülistan ve Mehmet, 2022; Savaş ve Akçiçek, 2010).

Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme aşamaları

Kanser tanılı yaşlı bireylerin bakımı ve tedavisi için KGD etkin olarak kabul edilmektedir. Doğru tanı, bireye ve bakım verene tedavi sürecinde rehberlik etmek, uygulanan tedavinin sonuçlarını ön görmek ve tedavinin seyrini izlemek ve bireyselleşmiş bir bakımın planlanması için KGD önemlidir. Kapsamlı geriatrik değerlendirme Tablo 3'de yer almaktadır (Birkan vd. 2022; Bektaş vd.2017; Savaş vd, 2010; Tuna, 2007)

Tablo 3
Kapsamlı geriatrik değerlendirme

Fiziksel Sağlık	Öz geçmişi, var olan sağlık öyküsü, kullandığı ilaçlar, labaratuvar ve klinik muayene bulguları sorgulanmaktadır.
Fonksiyonel durum	Yaşlı bireyde yaşlanmaya bağlı olarak görülen değişiklikler, sosyal ve ekonomik faktörelere, bireyde var olan hastalıklar gibi bir çok sebebe bağlı olarak fonksiyonel durum değişiklikleri görülebilmektedir. Fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde; günlük yaşam aktivite düzeyleri ile birlikte kanser tanılı bireylere özgü olarak geliştirilmiş (ECOG ve Karnofsky performans ölçeği) ölçekler de kullanılabilir. Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri: Bireyin bağımsız olarak yaşantısını sürdürebilmesi için gerekli fakat tamamen yeterli olmayan fonksiyonlar tanımlanmaktadır. Yeme-içme, transfer, giyinme gibi temel fonksiyonların içermektedir. Temel günlük aktivitelerinde multiple etkilenme olan bireylerin bakımının bakım veren tarafından veya bakım merkezi tarafından sağlanması gerekmektedir. Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri: Günlük yaşantının devamı için faturaların ödenmesi, yemek yapmak, telefon kullanma, ilaçların alınması gibi daha karmaşık aktiviteleri kapsamaktadır. Bu alanda bireylerde yetersizlik bulunması durumunda bireyin motivasyonun sağlanması önemlidir. İleri Günlük Yaşam Aktiviteleri: İş yaşantısı, hobi edinme ve sürdürülmesi, gönüllü etkinliklere katılma gibi alanları içermektedir. Bu alanlar sağlık durumundaki değişimlerden etkilenmekte ve bireyin yaşam kalitesini azaltmaktadır.
Bilişsel Durum	Yaşlı bireyin kognitif/duygusal işlevleri ve bunların işlevsel duruma etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir değerlendirmedir. Bu değerlendirme genellikle karşılıklı görüşme, fiziksel değerlendirme ve bazı bilişsel testlerin bir bütün olarak uygulanmasıyla yapılmaktadır.
Komorbidite Durumu	Yaşlılarda kansere ek ilave kronik hastalık insidansı yüksektir. Var olan kronik hastalığın yönetimi ile birlikte kanserin getirdiği ek sorunlar bireyin sağlığını yönetmesini güçleştirebilmekte ve hastalığın seyrini etkileyebilmektedir. Örneğin, prostat kanserinde hiperinsülinemi hastalığa özgü sağ kalımın kötüleşmesi ile ilişkilendirilmektedir.

Sosyal Destek ve Çevre	Sosyal iyilik durumu fiziksel bozukluklar ile bireyin baş edebilme seviyesini ve bağımsızlığını sürdürmesini olumlu yönde etkilemektedir. Yaşlının sosyal değerlendirilmesinde destek sistemlerinin (Aile, eş, arkadaş v.b) değerlendirilmesi önemli rol oynar. Kanser tedavisi alan yaşlı bireylerde Depresyon ve sosyal izolasyon önemli prognostik faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda sosyal destek, özellikle aile desteğinin depresif semptomları azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir.
Geriatrik sendromlar	İnkontinans, ağrı, uyku bozuklukları, deliryum, ağır depresyon, demans, deliryum, bası yarası gibi bireyde görülen geriatrik semptomlar kontrol altına alınmaz ve tedavisi sağlanmaz ise kanser tedavi sürecini olumsuz yönde etkileyecektir.
Beslenme	Yaşlı hastalarda görülen geriatrik semptomlar bakım verenin olmaması, gibi birçok faktör beslenme bozukluklarına yol açmaktadır. Kanser tedavisi sürecinde kemoterapiye bağlı görülen semptomlar (ağrı, bulantı-kusma, oral mukozit) bireyin beslenmesini etkilemektedir. Geriatrik onkolojide beslenme bozukluğunun tedavisi, bireyin iyileşme sürecinde önemli bir faktördür. Beslenmenin düzenlenmesinde hekim, hemşire, diyetisyen, psikolog birlikte çalışmalıdır. Beslenme bozulduğunun işareti olan kilo kaybı kanserden ölüm oranını arttırmaktadır.
Farmakoterapi	Yaşlı bireylerin kanser tedavisine ek sahip olduğu komorbiditeler çok sayıda ilaç kullanımına yol açmaktadır. Kullandıkları ilaçların uygulanacak tedavi ile etkileşimi değerlendirilmelidir.

7.Yaşlı Kanser Hastasında Tedaviye Karar Verme

Kanser hastası yaşlı bireylerde tedaviye karar vermeden önce üzerinde düşünülmesi gereken bazı önemli sorular vardır:

1. Tedavi zarardan çok fayda sağlayacak mı?
2. Tedaviyi güvenli bir şekilde tolere edebilecek mi?
3. Tedaviye başlamadan önce düzeltilmesi gereken komorbidite, fonksiyonel, nütrisyonel sorunlar mevcut mu?
4. Hastanın tercihleri ya da istekleri nedir?

Yaşlı bireyin fonksiyonel durumu ve eşlik eden hastalıkları kanser tedavi sürecini etkilemektedir. Yaşlanmaya bağlı olarak görülen fizyolojik değişiklikler tedavi sürecinde uygulanan kemoterapötiklerin farmakokinetik özelliklerini değiştirmektedir (Lewis, Heitkember ve Dırksen 2014). Yaşlı bireydeki ek sağlık sorunları yaşam beklentisini ve tedaviye toleransı olumsuz yönde etkileyecektir. Geriatrik sendromlar, fonksiyonel yetersizlik bireyin yaşam süresini azaltarak bağımlılık düzeyini arttıracaktır. Özellikle diyabet, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi problemleri olan yaşlı hastalar çok kırılabilir olmaktadır. Kemoterapi için yaşlı kanser tanılı bireylerin tedavisinde ilk yaklaşım kemoterapi öncesi KGD ile bireyin değerlendirilmesi ve ilk kemoterapi dozları ayarlanırken renal ve hepatik fonksiyonların dikkate alınmasıdır. Toksikite yönünden yakın takip edilmesi gerekmektedir (Tuna, 2007)

8. Yaşlılarda Kanser Tedavisine Yaklaşım

Kemoterapi, radyoterapi, cerrahi yöntemleri kanserin tedavisinde en sık başvurulan yöntemlerdir. Tedavide hormon terapisi ve biyolojik yöntemlerin kullanılması yaklaşımlar tek başına ya da diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılabilir. Yaşlı hastalarda yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler nedeniyle tedavide kullanılan kemoterapik ajanların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri gençlere göre bazı farklılıklar gösterebilmektedir. Tedavi planı yapmadan önce bireyin yaşam beklentisi ve fonksiyonel rezervi belirlemek amacıyla fonksiyonel testler ile laboratuvar incelemeleri içeren kapsamlı bir geriatrik değerlendirme yapılmalıdır. Yaşlılarda Kanser Tedavisine Yaklaşım (NCCN Guidelines) şekil'de sunulmaktadır (Bostankolu, Öztürk, Coskun, Büyükberber ve Benekli 2008; Alan, Gürsel, Ünsal, Altın ve Kıcıksız, 2013).

<p>70 yaş ve üzeri Kemoterapi planlanan bireylere KGD yapılmalıdır.</p>	<p>65 yaş ve üzerin bireylere kemoterapi dozu glomerular filtrasyon hızına göre hesaplanmalıdır.</p>
<p>İlk kemoterapi uygulamasında gelişmez ise sonra tedavi dozları arttırmalıdır.</p>	<p>65 yaş ve üzerindeki bireylerin tedavisinde siklofosfamid, doksorubisin gibi toksik ajanlar kullanılacak ise profilaktik olarak filgrastim ve pegfilgrastim uygulanmalıdır.</p>
<p>Hb düzeyi 12 gr/dl ve üzerinde tutulmalıdır.</p>	<p>Yaşlı hastaların tedavisinde uygunsa kapesitabin, doksorubin yerine florinli primidin analogları ve liposomal doksorubisin tercih edilmelidir.</p>

Şekil 1: Yaşlılarda kanser tedavisine yaklaşım

9.Kanserde Görülen Semptomlar ve Uygulanacak Girişimler

Kanserli bireylerin hastalığa özgü deneyimlediği semptomlar kadar kemo-terapi ve radyoterapinin yan etkileri nedeni ile bireyde gelişebilecek (ağrı, anoreksiya, kaşeksi, tat değişiklikleri, alopesi, bulantı, kusma, dehidratasyon, mukozit, yorgunluk, dispne) etkilenmeler psikolojik, fiziksel ve duygusal semptomlar bireyin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyecektir (Ünsar, Fındık, Kurt ve Özcan, 2007). Yaşlı hastalarda en çok soruna neden olan yan etkiler kaşeksi, ağrı, miyelosupresyon, kardiyotoksisite, nefrotoksisite, mukozit, kemoterapi tedavisine bağlı periferik nöropati, düşme ve kanser nedeni ile görülen halsizliktir. Nöropati yaşlı hastalarda uzun süreli morbiditeye neden olmaktadır. Her kemo-terapi dozu ile birlikte düşme riski artmaktadır (Alan, Gürsel, Ünsal, Altın ve Kıçksız, 2013). Geriatrik hastalarda görülecek semptomlara yönelik sağlık ekibi üyelerinin takibinde yapılacak girişimler Tablo 4’de sunulmaktadır (Çalışkan ve Çelebi, 2023; Pehlivan vd, 2022; Erdoğan Yüce ve Muz, 2020; Çakmak ve Nural, 2020; Bahar, Ovayolu ve Ovayolu,2019; Uğur, 2014).

Tablo 4
Semptom ve girişimler

Semptomlar	Uygulanacak girişimler
Ağrı	<ul style="list-style-type: none"> *Yaşlı hastanın uygun skalalar kullanılarak (işitme problemi olanlar için görsel skalalar, görme bozukluğu olan yaşlılar için numerik ağrı skalaları) ağrı değerlendirmesi yapılmalıdır. *Hastanın ağrıyla ifade etmesini kolaylaştıracak terimler kullanılmalıdır. *Analjezik tedavisi hekim kontrolünde düzenli olarak yapılmalıdır. * Analjeziklerin yan etkileri açısından hasta gözlenmelidir. *Ağrı kontrolünde nonfarmakolojik yöntemler (Masaj, sıcak ya da soğuk uygulama, müzik, hayal kurma gibi) uygulanabilir.
Bulantı- Kusma	<ul style="list-style-type: none"> *Az az, sık aralıklarla beslenmesi sağlanmalıdır. * Beslenmesinde aşırı yağlı ve tuzlu yiyeceklerden kaçınılmalıdır. *İştahın kapanmasına yol açacak odadaki diğer kokular azaltılmalıdır. * Hekim kontrolünde bulantıyı önlemeye yönelik antiemetikleri yemeklerden önce verilmelidir. * Kemoterapi uygulanacaksa; tedaviden 1-2 saat önce hastanın midesini rahatsız etmeyecek hafif yiyecekler yemesi sağlanmalıdır.

Stomatit	<p>*Ağız Değerlendirme Rehberi kullanılarak ağız içi, dudaklar, dil değerlendirilmelidir. Dudak kuruluşunu önlemek için nemlendirici krem kullanılmalıdır.</p> <p>*Oral mukozayı değerlendirme rehberlerinden elde edilen puanlar doğrultusunda sağlık ekibi üyeleri tarafından hastanın ağız bakımı planlanmalıdır.</p> <p>*Ağız ve boğaz mukozasını tahriş etmeyecek gıdalar ile yeterli beslenmesi sağlanmalıdır.</p> <p>*Yumuşak diş fırçası kullanılmalıdır.</p> <p>*Protez kullanan yaşlı hastalarda protez temizliğine dikkat edilmelidir.</p> <p>*Hekim önerisi ile yemeklerden önce ve gerektiğinde lokal anestetikler veya oral analjezikler kullanılmalıdır.</p> <p>* Beslenmesinde yumuşak, hazmı kolay, tahrişe neden olmayan protein değeri yüksek besinler tercih edilmelidir. Sıvı alımı artırılmalıdır.</p>
Semptomlar	Girişimler
Yutma Güçlüğü	<p>*Yaşlının disfaji sorununa uygun besin, kaşık, bardak vb. özel destek gereçlerin seçimi ve sağlanmalı, soruna yönelik beslenme programı uygulanması için diyetisyenle iş birliği yapılmalıdır.</p> <p>*Yaşlı bireyin yemek yeme için uygun pozisyonda olup olmadığı kontrol edilerek gerekli pozisyon değişikliği sağlanmalıdır.</p> <p>*Ağız içi stomatit açısından değerlendirilmeli ve ağız hijyeni sağlanmalıdır</p> <p>*Yutma kolaylığı açısından; sert, kabuklu yutması zor olan yiyecekler yerine yumuşak, sıvı içerikli gıdalar önerilmelidir.</p> <p>*Beslenmede; asitli, çok sıcak içecekleri tüketmemesi konusunda yaşlı birey ve ailesi bilgilendirilmelidir.</p>
Konstipasyon	<p>*Sıvı ve lifli gıda alımı artırılmalıdır.</p> <p>*Aktivite artırılmalıdır.</p> <p>*Gerektiğinde laksatif uygulanmalıdır.</p>
Ciltte ve tırnaklarda değişiklik	<p>*Deri kızarıklık, kaşıntı, kuruluk, dermatit açısından gözlenmelidir.</p> <p>* Deri bütünlüğünün bozulması ve enfeksiyon riski oluşturacağından hastanın cildi kuru ve temiz tutulmalıdır.</p> <p>* Derinin nemlendirilmesinde deri bütünlüğüne zarar verebilecek krem ve losyonlar kullanılmamalıdır.</p> <p>*Hastanın tırnakları kısa olmalı ve pamuklu giysiler tercih etmesi sağlanmalıdır.</p> <p>*Deride oluşacak baskı ve zararı önlemeye yönelik olarak teri emen, yumuşak ve bol giysiler tercih etmesi konusunda hasta bilgilendirilmelidir.</p> <p>*Yatağa bağımlı bireylerde basınç yarası oluşumu önlemeye yönelik yatak çarşafı temiz ve gergin olmalıdır.</p> <p>* Yatağa bağımlı hastada basınç bölgeleri izlenerek hastanın pozisyonunun 2 saatte bir değiştirilmesi sağlanmalı ve aile bilgilendirilmelidir.</p>
Enfeksiyon riski	<p>*Koruyucu izolasyon önlemleri alınmalıdır.</p> <p>* Ziyaretçi kısıtlaması yapılmalıdır.</p> <p>*Hastanın yaşam bulguları sık aralıklarla takip edilmelidir.</p> <p>*Düzenli ağız bakımı verilmeli ve yumuşak diş fırçası kullanarak bireyin dişlerini fırçalaması sağlanmalıdır.</p> <p>* Sağlık çalışanları tarafından hasta ve bakım verene vücut hijyeni (el, yüz, perine, perirektal) eğitimi verilmelidir.</p> <p>*Bireyin yeterli ve dengeli beslenmesi sağlanmalıdır.</p>

10.Sonuç

Kanser dünyada ve ülkemizde önemi giderek artan toplumsal bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Doğuştan beklenen yaşam süresinin artması toplumdaki yaşlı nüfus oranının artmasına da yol açmaktadır. Yaş kanser oluşumunda daha uzun süre fizyopatolojik değişiklikler, çevresel maruziyete kalma gibi nedenler açısından önemli bir risk faktörüdür. Kanserın tanı ve tedavi sürecinde hastanın yaşına odaklanmak yerine kapsamlı geriatrik değerlendirme, mevcut tedavi alternatiflerinin riskleri ve faydaları doğru şekilde planlanmalıdır. Yaşlı bireylerin mevcut sağlık sorunları ve kanserin getirdiği ek sorunlar nedeniyle semptomların yönetiminde onkolojik ve geriatrik yaklaşımları bir arada ele alınacağı özel bir multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir. Yaşlı bireylerde kanserin; erken teşhisi amacıyla uygulanacak tarama programları sayesinde yaşlılarda kanser insidans oranlarının düşmesi toplumlar üzerindeki kanser yükünü azaltacaktır.

Kaynakça

- Akın, G. (2017). Yaşlanmada fiziksel aktivite ve egzersizin yeri. *Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 3(2), 271-280.
- Alan, Ö., Gürsel, Ö., Ünsal, M., Altın, S. ve Kılçık, S. (2013). Geriatrik hastalarda onkolojik yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 29(2), 94-98.
- Altunok, H., Atalay, B. I., Önsüz, M. F. ve Işıklı, B. (2016). Yaşlılık döneminde önerilen tarama testleri. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 15(6), 588-595.
- Ayvat, İ. ve Özbaş, A. A. (2021). Yaşlı Kanser Hastalarının Destekleyici Bakım Gereksinimleri: Gereksinimler de Yaşlanıyor mu? *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 8(1), 93-100.
- Bahar, A., Ovayolu, Ö. ve Ovayolu, N. (2019). Onkoloji hastalarında sık karşılaşılan semptomlar ve hemşirelik yönetimi. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(1), 42-58.
- Bekdemir Ak, Ö., Gençtürk, N., Şen, E. (2024). Türk toplumunun ulusal kanser tarama programları konusunda bilgi ve davranış düzeylerinin belirlenmesi: Kesitsel bir çalışma. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi* 2024;6(2):77-86. <https://doi.org/10.33308/2687248X.202462338>.
- Bektaş, H. ve Kalav, S. (2017). Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme (Comprehensive Geriatric Assessment). *International Refereed Journal Of Nursing Researches*, . <https://doi.org/10.17371/Uhd.2017.3.7>.
- Bingöl, D., Kılıcıkesen, E., Aydemir, C. ve Büyükkayacı Duman, N. (2019). Yaşlı kadınlara yönelik meme kanseri taramalarında güncel yaklaşımlar. *Büyükkayacı Duman N (ed) Yaşlılık ve Kadın Sağlığı*, 1, 15-18.
- Birkan, İ., Aslı, T. Ç., Gülistan, B. Ö. ve Mehmet, K. (2022). Klinik Pratikte Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme: Hastalar Ne Düşünüyor? *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 85(2), 236-241.
- Bostankolu, Ö., Öztürk, B., Coşkun, U., Büyükberber, S. ve Benekli, M. (2008). Yaşlı Hastalarda Kanser Kemoterapisi. *UHOD: International Journal of Hematology & Oncology/Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 18(3).
- Cerrah, L. ve Baran, M. (2020). Katılımcı sözlüklerde yaşlı ve yaşlılık algısı. *Oltu Beşeri ve Sosyal Bilimler Fakültesi Dergisi*, 1(1), 99-126.
- Çakmak, S. ve Nural, N. (2020). Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda oral mukozit: bir gözden geçirme. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 13(3), 185-194.
- Çalışkan, T. ve Çelebi, N. Ö. (2023). Kanser Hastalarının Ağrı Kontrolünde Yetersizlikler ve Yaklaşım Farklılıkları: Algoloji Bilim Dalının Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *Journal of Anesthesia/Anestezi Dergisi (JARSS)*, 31(4).
- Çınar, D. ve Taş, D. (2015). Cancer in the elderly. *North Clin Istanbul*, 2(1):73-80.

- Erdoğan, Yüce, G. ve Muz, G. (2020). Kanser hastalarında tedaviye bağlı bulantı ve kusmanın yönetimi. *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*,9(2) 116-124.
- Evans Jr, E. J. ve De Gregori, J. (2021). Cells with cancer-associated mutations overtake our tissues as we age. *Aging and cancer*, 2(3), 82-97. <https://doi.org/10.1002/aac2.12037>.
- Extermann, M., Aapro, M., Bernabei, R., Cohen, H.J., Droz, J.P. ve Lichtman, S. (2005). Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 55(3), 241-52
- Hanna, T.P., King, W.D., Thibodeau, S., Jalink, M., Paulin, G.A., Harvey-Jones, E., et al. (2020). Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 371: m4087. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4087>.
- İstatistiklerle Yaşlılar, 2023. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Elderly-Statistics-2023-53710>. Accessed 05.11.2024.
- Karadakovan, A. ve Eti Aslan, F (Ed.). *Dahili ve cerrahi hastalıklarda bakım*. İstanbul: Nobel tıp kitabevi.2014.
- Lewis, S.M., Heitkember, M.M, veDirksen, S.R. *Meidal-surgical Nursing Assesment and management of Clinical Problems*. Mosby Company. 2014.
- Mattiuzzi, C. ve Lippi, G. (2019). Current cancer epidemiology. *Journal of epidemiology and global health*, 9(4), 217-222. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>
- Nagashima, F. ve Furuse, J. (2022). Treatments for elderly cancer patients and reforms to social security systems in Japan. *International Journal of Clinical Oncology*, 27(2), 310-315. <https://doi.org/10.1007/s10147-021-02099-0>.
- Pehlivan, Z., Güner, S. G. ve Nural, N. (2022). Kanser Hastalarında Bir Semptom Konstipasyon: Literatür İncelemesi. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(1), 139-144.
- Pilleron, S., Soto-Perez-de-Celis, E., Vignat, J., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Bray, F. ve Sarfati, D. (2021). Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050. *International journal of cancer*, 148(3), 601-608.
- Savaş, S. ve Akçicek, F. (2010). Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 49(3): 19-30.
- Savaş, T. (2007). Comorbidity And Clinical Assessment İn Geriatric Patients With Cancer. *Turkish Journal Of Oncology*, 22(4):192-196.
- TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser Kontrol Programı 2021, Ankara. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Raporlar/17.Agustos_2021_Kanser_Kontrol_Programi_versiyon-1.pdf. Accessed 05.10.2024.
- Tuna,S. (2007). Kanserli Geriatrik Hastalarda Komorbidite ve Klinik Değerlendirme. *Türk Onkoloji Dergisi*, 22(4):192-196.

- Türkiye kanser istatistikleri; 2018. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser_db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf. Accessed 05.10.2024.
- Uğur, Ö. (2014). Kanser hastasının semptom yönetimi. *Turkish Journal of Oncology/ Türk Onkoloji Dergisi*, 29(3).
- Ünsar, S, Fındık, Y.Ü., Kurt, S. ve Özcan, H.(2007). Kanserli Hastalarda Evde Bakım ve Semptom Kontrolü Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi,2(5).
- World Health Organization [Internet]. Cancer; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multibars>. Accessed: 05.11.2024
- World Population Prospects 2019. United Nations New York, 2019. Availablefrom: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf. Accessed 05.11.2024.
- Yalçın, A. D., Bişgin, A. ve Gorczynski, R. M. (2011). Immunosenescence. *Erciyes tıp dergisi= Erciyes Medical Journal*, 33(3), 229.
- Yılmaz, M. S. ve Mermutlu, A. (2023). Yaşlı Bireylerde Yaşlılık Algısı ve Ölüm Kaygısı Arasındaki İlişki. *Olgu Sosyoloji Dergisi*, 2(1), 47-58. <https://doi.org/10.58632/olgusos.1309329>

BÖLÜM 8

KRONİK HASTALIKLARDA YAŞAM KALİTESİ

Deniz Ezgi BiTEK¹

Filiz DİLEK²

1 Dr. Öğr. Üyesi Deniz Ezgi BiTEK, Kırklareli Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakımı Programı, Kırklareli ORCID ID: 0000-0002-9006-1186

2 Dr. Öğr. Üyesi Filiz DİLEK, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakımı Programı ORCID ID: 0000-0002-0245-0713

GİRİŞ

Kronik hastalıklar, genellikle kalıcı ve geri döndürülemez olarak kabul edilen, uzun süreli ve genellikle yavaş ilerleyen tıbbi hastalıklar anlamına gelir. Çoğu kronik hastalığın görülme oranlarının yaşla birlikte arttığı ve yaşam süresinin uzadığı göz önüne alındığında, multimorbidite (aynı bireyde en az iki kronik hastalığın birlikte görülmesi) prevalansı genel nüfusta son on yılda artmıştır ve yakın gelecekte de sürekli artması beklenmektedir (Ge, Ong, Yap ve Heng, 2019). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2010 yılı verilerine göre, bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar, dünya genelindeki ölümlerin başlıca nedenidir. 2008 yılında gerçekleşen 57 milyon ölümün %63'ü, yani 36 milyondan fazlası bu hastalıklardan kaynaklanmıştır. En yaygın ölüm nedenleri ise kalp-damar hastalıkları (%48), kanserler (%21), kronik solunum sistemi hastalıkları (%12) ve diyabettir (%3) (Erkoç ve Yardım, 2011; Özdemir ve Taşçı, 2013; World Health Organization (WHO), 2005). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ölüm nedenleri incelendiğinde, 2022 yılında %35,4 ile dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer alırken %15,2 ile iyi huylu ve kötü huylu tümörler ikinci sırada ve üçüncü sırada %13,5 ile solunum sistemi hastalıkları yer almaktadır (TÜİK, 2022).

Günümüzde kronik hastalıkların artışı ve beklenen yaşam süresinin uzaması, yaşam kalitesi kavramını daha da önemli hale getirmektedir. Kronik hastalıklar nedeniyle oluşan fiziksel ve zihinsel sınırlılıklar ile sakatlıklar, bireyin bağımsızlığını azaltarak uzun süreli bakım ihtiyacı doğurmaktadır; bu durum, sağlığın algılanışını ve sosyal etkinliklere katılımı olumsuz yönde etkilemektedir. Kronik hastalıklar, hastaların yaşam süresini uzatırken uyumu olumsuz etkileyebilir ve fiziksel, psikolojik, sosyal ve ekonomik sorunlara yol açabilir. Kronik hastalıklara bağlı kısıtlamalara rağmen, hastaların kendilerini mümkün olan en iyi şekilde hissetmelerini sağlamak ve günlük aktivitelerini sürdürebilmelerine yardımcı olmak sağlık bakımının temel amacıdır. Bu nedenle hemşirelik bakımı, yaşam kalitesini iyileştirecek davranışlar ve tepkiler üzerine odaklanır (Mollaoğlu, 2007).

KRONİK HASTALIKLARIN ÖZELLİKLERİ

Tıbbi nedenlere ya da semptomlara bağlı sağlık sorunları veya 3 ay ve daha uzun süre devam eden durumlar, kronik hastalıklar olarak tanımlanır (Gülseven ve Oğuz, 2010).

Kronik hastalığa uyum süreci ve hastalığın yol açtığı sonuçlar üzerinde hastaya ait yaş, cinsiyet, meslek, eğitim, medeni durum, fiziksel ortam, sosyal hizmetlere erişim, ekonomik durum, alabileceği resmi veya kurumsal destek hizmetleri ve sosyal destek sistemleri gibi faktörlerin önemli etkileri bulunmaktadır (Akdemir, 2011).

Kronik Hastalıkların Özellikleri

1. Kronik hastalıkla başa çıkmak, daha fazla tıbbi sorunla mücadele etmeyi gerektirir.

2. Kronik hastalık, hastalık sürecinde farklı evrelerin yaşanabileceği bir durumu ifade eder. Kronik durumlar; akut, stabil, stabil olmayan, kriz ve geriye dönüş gibi evrelerden oluşur. Her evre farklı fiziksel, psikolojik ve sosyal problemleri ile farklı tedavi gereksinimi ve yönetim biçimlerinin gerektirir.

3. Hastanın ilaç tedavisine uyumu, kronik durumların kontrol altında tutulabilmesi için önemlidir. Tedavi planına uyulmaması, komplikasyon riskini artırır ve hastalık sürecini hızlandırır.

4. Bir kronik hastalık, başka bir kronik durumun ortaya çıkmasına neden olabilir. Örneğin diyabet, nörolojik, vasküler bozukluk, kalp hastalıkları veya böbrek hastalıklarına yol açabilir.

5. Kronik durumlar tüm aileyi etkiler. Ailenin yaşamı; yerine getiremeyen roller, gelirin azalması, tedavi maliyeti ve rol değişiklikleriyle ciddi olarak etkilenir. Ciddi kronik durumu olan bireye bakım veren aile üyesinde stres ve tükenme görülür, bu durum ailenin diğer üyelerini de etkiler.

6. Kronik hastalıkların yönetiminde en büyük sorumluluk ailenindir. Günümüzde sağlık bakım sistemi hasta ve ailenin günlük yönetimi ve öz bakımındaki rollerini desteklemelidir.

7. Kronik durumlarla başa çıkmak, deneyim yoluyla öğrenmeyi içeren bir süreçtir. Örneğin, hipoglisemi ya da anjina belirtilerini ve bu durumların gelişmesine yol açan faktörleri teorik olarak bilmek yeterli değildir. Birey, hipoglisemi ya da göğüs ağrısı yaşadıkdan sonra, bu tür durumların tekrar oluşmaması için ne yapması gerektiğini, ne zaman ve nasıl hareket etmesi gerektiğini, deneyimlerden edinilen bilgilerle öğrenir.

8. Kronik hastalıklarla başa çıkmak, tıbbi, sosyal ve psikolojik sorunların çeşitliliği nedeniyle farklı meslek gruplarının işbirliğini gerektiren bir süreçtir.

9. Kronik hastalıkların maliyeti yüksektir; bu; ilaçlar, hastane hizmetleri, ekipmanlar ve destek hizmetleri gibi çeşitli unsurları içerir.

10. Kronik hastalıklarla yaşamak, hayatın belirsizlik ve değişkenlikleriyle birlikte yaşamak anlamına gelir. Hastalar, hastalık ve geriye dönüş evrelerinden sonra hastalığın yeniden akut evreye dönebileceği şüphesi ve korkusu ile yardım almaktan kaçınılabilir (Akdemir, 2011; Fadıloğlu, 2003; Gülseven ve Oğuz, 2010).

KRONİK HASTALIKLARIN EVRELERİ

Kronik hastalıklar yıllarca sürebilir ve kronik hastalığı olan birey çeşitli evrelerden geçebilir. Bu evreler hastaların farklı deneyimler yaşadığı dönemleridir.

Kronik hastalığı olan bir hastanın tıbbi ve hemşirelik sorunları, hastalığın evresine göre farklılık gösterir. Bu sorunların çözümü, hastanın ve ailesinin gereksinimlerine bağlı olarak değişir. Bu nedenle, hastalık evrelerini doğru bir şekilde tanımak önemlidir.

➤ **Hastalık öncesi evre**, bireyin genetik yapısı ve yaşam tarzı nedeniyle hastalık riski taşıdığını gösterir.

➤ **Hastalık evresi**, kronik durumla ilişkili semptomların veya yetersizliklerin başladığı dönemi ifade eder. Bu aşamada semptomlar değerlendirilmeye başlanır ve tanı testleri uygulanır.

➤ **Stabil evre**, hastalığa bağlı yaşanan semptomların ve yetersizliklerin kontrol altına alındığı bir dönemdir.

➤ **Stabil olmayan evre**, semptomların kötüleşmesi, komplikasyonların ortaya çıkması ve hastalığın yeniden aktif hale gelmesi ile tanımlanır. Bu dönemde semptomlar kontrol altına alınamayacağından, bireyin günlük yaşam aktiviteleri geçici olarak aksar.

➤ **Akut evre**, hastaneye yatmayı gerektiren ciddi ve kontrol edilemeyen semptom ile komplikasyonların aniden ortaya çıkmasıyla tanımlanır. Hemşireler hasta ve aile üyelerine direk bakım ve emosyonel destek sağlayarak bu evredeki kronik hastalıkların bakımında doğrudan rol alır.

➤ **Kriz evresi**, acil müdahale ve bakım gerektiren, kritik ve hayati tehlike oluşturan durumlarla tanımlanır. Bu evredeki hasta ve aileleri durumlarını kontrol altına almak için hemşirelerin bilgi, beceri ve desteğine ihtiyaç duyar.

➤ **Geriye dönüş evresi**, akut evreden sonraki iyileşme sürecini ifade eder. Bu dönemde birey, yetersizliklerle ve sınırlamalarla yaşamayı öğrenir ve bunların üstesinden gelmeye çalışır.

➤ **Düşüş Evresi**, durumun kötüleşmeye başladığı ve ilaç tedavisi ile kontrol edilmeye çalışıldığı bir süreçtir. Ancak, semptomlar ve yetersizlikler ilerlemeye devam eder. Bu düşüş eğilimi durdurulabilir ve hastalık yeniden stabilize edilebilir.

➤ **Ölüm Evresi**, tedavi, bakım ve çabalara rağmen, süreçteki yavaş veya hızlı ilerleyen kötüleşme, vücudun yaşamı sürdüren fonksiyonlarının yetersizliği ile belirginleşir. Bu evrede hemşireler hasta ve ailelerine destekleyici bakım sağlar (Akdemir, 2011; Gülseven ve Oğuz, 2010).

KRONİK HASTALIKLARIN YÖNETİMİ

Kronik hastalıklar ve beraberindeki komplikasyonlar, bireyin fonksiyonel kapasitesini azaltarak, iş performansını düşürmekte, yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve sosyal izolasyona yol açmaktadır; aynı zamanda ailenin yaşam tarzını ve ilişkilerini de olumsuz şekilde etkilemektedir (Kumsar ve Yılmaz, 2014).

Kronik hastalık yönetiminde multidisipliner bir ekibin temel görevi, sağlık profesyonellerinin hasta, aile ve bakım vericilere eğitim ve danışmanlık sağlamasıdır (Türkmen, 2012). Sağlık profesyonelleri tarafından verilen eğitim ve danışmanlık, hasta birey ve ailesinin güçlenmesine, hastalıkla ilgili sorunlarla başa çıkabilmesine ve öz yeterliliklerinin artmasına önemli katkı sağlar. Bireyin öz yeterlilik düzeyindeki bu artış, tedaviye uyumu kolaylaştırarak hem akut hem de kronik komplikasyonların önlenmesine destek olur, fiziksel yeterliliği geliştirir ve yaşam kalitesini yükseltir (Mollaoğlu, 2012).

Kronik hastalığı olan bireyler birçok problemle karşı karşıya kalmaktadır. Hemşirelik bakımını planlarken bireylerin ve ailelerinin baş etmek zorunda olduğu sorunları bilmek gerekir. Kronik durumu olan bireylerin yaşadığı sorunlar şöyle özetlenebilir;

- Semptomların azaltılması ve yönetimi
- Yetersizliklere fiziksel ve psikolojik uyum
- Kriz ve komplikasyonların önlenmesi ve yönetimi
- İlaçların doğru kullanılması
- Aile içindeki rollerin sürdürülmesi
- Kişilerarası ilişkilerin sürdürülmesi
- Sosyal izolasyon ve yalnızlık
- Saygın ve konforlu ölüm

Kronik hastalıkların bakımında temel amaç, hastanın ve ailesinin duruma uyumunu kolaylaştırarak kronik süreci yönetmelerine yardımcı olmaktır. Bu hedefe ulaşmak için, hastanın fonksiyonel yetenekleri belirlenip en üst düzeyde kullanılmalı; fiziksel, psikolojik ve sosyal uyum zorlukları tespit edilerek bu zorluklarla başa çıkmak için gereken kişisel ve sosyal kaynaklar belirlenmelidir. Ayrıca, bu kaynakların kullanımında hastaya destek sağlanmalı ve gerektiğinde ek kaynaklar temin edilmelidir (Akdemir, 2011; Fadiloğlu, 2003; Gülseven ve Oğuz, 2010).

KRONİK HASTALIKLAR VE YAŞAM KALİTESİ

Yaşam Kalitesi Kavramı

İnsanlar artık yaşamın uzunluğundan çok, kalitesiyle ilgilenmektedirler. Yaşam kalitesi, mutlu olma, yaşamdan memnuniyet duyma ve genel anlamda iyi olma hali olarak tanımlanmaktadır. Yaşam kalitesi kavramı, 1980’li yıllarda hemşirelik alanında tanınmaya başlamış ve günümüzde hemşirelik girişimlerinin sonuçlarını değerlendirmede yaşam kalitesi ölçümleri önemli bir yer tutmaktadır. Yaşam kalitesi, bireyin hayatına dair genel bir bakış açısı olarak tanımlanır ve yaşam doyumu, yaşam memnuniyeti ve mutluluk ile eşdeğer kabul edilir. Bu kavram, yaşamın subjektif bir değerlendirmesini ifade eder; yani bireyin kendi algılarına ve bu algılardan aldığı doyuma dayanır. Bu bağlamda, sağlık hizmetlerinin de bireylerin kaliteli ve doyurucu bir yaşam sürdürebilmesi için memnuniyet verici ve tatmin edici olması gerekmektedir (Ergün, Eti Aslan, Vatan, Olgun ve Kuşuoğlu, 2010; Kızılcı, 1999). Dünya Sağlık Örgütü ise yaşam kalitesini “bireyin yaşamındaki konumunu, yaşadığı kültür ve değer sistemlerinin bağlamında ve kendi hedefleri, beklentileri, standartları ve kaygılarıyla ilişkili olarak algılaması” şeklinde tanımlamaktadır. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, hastalık, engellilik ve tedaviye bağlı günlük işlevsel bozuklukların bireyin yaşamı üzerindeki etkisini yansıtır (Karşıdağ, Fırat, Eren, Kabay ve Terzi, 2024).

Yaşam Kalitesini Azaltan Durumlar

- Temel ihtiyaçlarının karşılanmaması
- Beden imgesindeki değişiklikler
- Özbakım ve günlük yaşam aktivitelerinde yetersizlik
- Kronik yorgunluk
- Cinsel fonksiyonlarda bozukluk
- Geleceğe yönelik kaygılar
- Destek sistemlerindeki eksiklikler
- Akut sağlık sorunları ve
- Kronik sağlık problemleri gibi faktörler kişinin yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir.

Sağlık profesyonelleri, bireyin bu alanlardaki yetersizliklerini gidererek, gerekli tedavi ve bakım süreçlerini uyguladığında, bireyin yaşam kalitesinin artması sağlanabilir.

Yaşam Kalitesini Artıran Durumlar

Yaşam kalitesinin artırılabilmesi için bir kişinin aşağıdaki unsurlara sahip olması gereklidir:

- Ekonomik ve sosyal güvence altında olması
- Güvende hissetmesi
- Rahatlık ve ihtiyaç duyduğu konfora sahip olması
- Anlamlı ve aktif bir yaşam sürmesi
- Yakın çevresiyle sağlıklı ilişkiler kurması
- Saygı görmesi
- Eğlence ve keyif aldığı etkinliklere zaman ayırması
- Bağımsızlık ve özerklik hakkına sahip olması
- Mahremiyetine saygı gösterilmesi
- Kendini rahatça ifade edebilmesi
- Fonksiyonel olarak yeterli olması
- Huzurlu bir yaşam sürmesi ve inançlarına değer verilmesi (Akdemir, 2011, Ergün vd., 2010).

Yaşam Kalitesi Boyutları

Yaşam kalitesinin nesnel göstergeleri, fiziksel iyilik hali, fiziksel aktivitelerde zorlanma, fonksiyonel yetersizlik, çalışma durumu, hastalık semptomları ve sağlıkla ilgili diğer unsurları içerir. Öznel göstergeler ise psikolojik ve duygusal iyilik hali ile yaşam doyumuna ilişkin konuları kapsar.

Yaşam kalitesinin boyutları, dört temel başlık altında ele alınabilir:

- Psikolojik Esenlik
- Fiziksel Esenlik
- Sosyal ve Bireysel Esenlik
- Parasal ve Maddi Esenlik

1. Psikolojik Esenlik: Akıl sağlığı, yaşamdan doyum alma, yararlılık, beden imajı, anksiyete, özdenetim, yaşamın anlamı, mutluluk, sosyal izolasyon ve duygusal tepkiler gibi unsurlar üzerinden değerlendirilir.

2. Fiziksel Esenlik: Fonksiyonel yeterlilik, fiziksel hareket, günlük yaşam aktiviteleri, iştah, yorgunluk, ağrı, cinsel yaşam, sağlık ve hastalık algısı, sağlıkta değişim ile tedavi süreçleri bu alanda ele alınır.

3. Sosyal ve Bireysel Esenlik: Sosyal etkinlikler, çevresi tarafından kabul görmesi, öğrenme düzeyi, kendini ve hayatı algılama şekli, çalışma durumu ve aile içi ilişkiler bu alanda ele alınır.

4. Parasal ve Maddi Esenlik: Geleceğe dair güven duygusu, barınma durumu, sağlık sigortası, iş güvencesi ve ev sahibi olma gibi unsurlar üzerinden değerlendirilir (Akdemir, 2011).

Uzun süreli bakım ve tedavi gerektirmesi sebebiyle, kronik hastalıklar yönetilmesi ve başa çıkılması zor hastalıklardır. Bu süreçte bireylerin hastalığı kabullenmesi ve uyum sağlaması da güç olabilir (Bilgiç ve Pehlivan, 2023). Kronik hastalıkların yol açtığı fiziksel ve zihinsel sorunlar, sakatlıklar, bireylerin bağımsızlıklarını kısıtlar ve onları, hastalığa bağlı olarak yaşamlarında çeşitli değişiklikler yapmaya zorlar. Bu değişiklikler, hastaların yaşam kalitelerini de olumsuz yönde etkileyebilir (Erci, Elibol ve Aktürk, 2018; Sezer ve İlhan, 2019). Yapılan çalışmalarda da kronik hastalık varlığının yaşam kalitesinde azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir (Firkins, Hansen, Driessnack ve Dieckmann, 2020; Ge, Ong, Yap, ve Heng, 2019; Siboni, Alimoradi, Atashi, Alipour ve Khatooni, 2019).

Literatürde, kronik hastalığı olan bireylerin yaşam kalitesinin azaldığı ve bu faktörün mortalite ve morbiditenin önemli bir belirleyicisi olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca, yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik yapılan çalışmaların, hasta bakımını geliştirerek iyileşmeyi hızlandırdığı ve bunun sonucunda yaşam süresinin uzamasına katkıda bulunduğu için kronik hastalığa sahip bireylerde önemli bir sağlık göstergesi olduğu bilinmektedir (Van Wilder vd., 2019).

Yaşam kalitesine yönelik araştırmalar, yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörlerin hastalık süresi, uygulanan tedavi tipi, hastalığa özgü semptomların sıklığı, hastalığa uyum sağlama düzeyi ve hastalığa ilişkin verilen eğitimin niteliği olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmaların temel amacı ise, hastaların rahatlatılması, desteklenmesi ve esenlik düzeylerinin artırılması için uygun hemşirelik bakımını sağlamaktır. Hemşirelik girişimleri, hastalığın yol açabileceği fizyolojik, psikolojik ve sosyal uyumsuzlukları düzenlemek, hastalığın nüks etme riskini en aza indirmek ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla planlanmalıdır (Mollaoğlu, 2007). Ayrıca ekonomik durumun hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulduğunda, ekonomik durumu iyi olmayan hastalara yönelik finansal destek planları, yaşam kalitesini artırmaya yönelik tüm programların temel öncelikleri arasında yer almalıdır. Özetle, çeşitli hastalıkların hastaların yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisi göz önünde bulundurulduğunda, tedavi ve bakım hizmeti sunanların kronik hastalığı olan hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesine daha fazla önem vermeleri önerilmektedir (Siboni vd., 2019).

YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, kronik hastalıkların hastalar üzerindeki çok boyutlu etkilerini göstermek ve ölçmek açısından büyük önem taşımak-

tadır. Kronik hastalığı olan kişilerin, kronik hastalığı olmayan kişilere kıyasla sürekli olarak daha kötü yaşam kalitesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Kronik hastalığı olan kişilerde sağlıkla ilgili yaşam kalitesini etkileyen faktörler; yaş, komorbidite sayısı ve sosyal destek gibi sosyodemografik, hastalıkla ilgili ve çevresel faktörler olarak belirlenmiştir (Pereira, Carvalho, Costa, Leite ve Almeida, 2021; Tyack vd., 2019). Yaşam kalitesi, sağlık kavramını kapsamakla birlikte onun ötesine geçerek fiziksel, psikolojik, çevresel, sosyal, kültürel ve diğer birçok alanı içeren yeni bir kavram oluşturmaktadır. Yaşam kalitesi tek bir parametre ile belirlenmez ve sadece hastalığa bağlı işlev kaybını değil, aynı zamanda ruhsal etkileri, evdeki aile üyeleriyle etkileşimleri, sosyal durumu ve algıları da dikkate alarak bir hastanın yaşamının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Kronik hastalıklar yaşam kalitesinde bir değişiklik oluşturur. Yaşam kalitesi parametreleri tanı aşamasında, tedavi ve rehabilitasyonun etkilerinin izlenmesinde ve prognozun değerlendirilmesinde, kısacası hastalığın her aşamasında göz önünde bulundurulmalıdır (Karşıdağ vd., 2024).

Bireyin yaşam kalitesi, çeşitli ölçekler aracılığıyla değerlendirilir. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde en yaygın yöntem, subjektif değerlendirmedir. Hastanın yaşam kalitesini değerlendirirken, genel ölçekler olan “SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği”, “SF-12 Yaşam Kalitesi Ölçeği”, “Nottingham Sağlık Profili”, “Hastalık Etki Profili” ve “5 Boyutlu Avrupa Yaşam Kalitesi Ölçeği (EuroQol EQ-5D3L)” yerine, hastalığa özgü ölçeklerin kullanılmasının daha uygun olduğu önerilmektedir (Soylu ve Kütük, 2021).

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, kronik hastalığı olan bireylerin bakım ve tedavi süreçlerinde bağımsızlıklarını geliştirme ve destekleme amacıyla etkili olan çeşitli boyutlarla yakından ilişkilidir. Ayrıca, bu değerlendirmeler tedavi ve bakım uygulamalarının yaşamın her yönüne etkisini, hasta bireyin bakış açısından değerlendirme fırsatı sunar. Yaşam kalitesi ölçümleri, hemşirelik uygulamalarını değerlendirmek, bakım kalitesini ölçmek ve alternatif hastalık yönetim stratejilerini karşılaştırmak açısından sağladığı faydalar nedeniyle hemşirelik araştırmalarında sıklıkla kullanılmaktadır (Mollaoğlu, 2007).

KAYNAKÇA

- Akdemir N. (2011). Kronik hastalıklar ve hemşirelik bakımı. İçinde: Akdemir N, Birol L. (Editörler). *İç hastalıkları ve hemşirelik bakımı*. Geliştirilmiş 3. Baskı, Sistem Ofset, Ankara.
- Bilgiç, Ş. ve Pehlivan, E. (2023). Kronik hastalığa sahip bireylerin hastalığa uyumunun yaşam kalitesi ile ilişkisi. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(1), 63-76.
- Erci, B., Elibol, M. ve Aktürk, Ü. (2018). Hipertansiyon hastalarının tedaviye uyumu ve yaşam kalitesini etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 26(2), 79-92
- Ergün, A., Eti Aslan, F., Vatan, F., Olgun, N. ve Kuşuoğlu, S. (2010). Sağlık bakımındaki gelişmeler ve bakım uygulamaları. İçinde Karadakovan, A. ve Eti Aslan, F. (Editörler). *Dahili ve cerrahi hastalıklarda bakım* (ss. 1-20). Adana: Nobel Kitabevi.
- Erkoç, Y. ve Yardım, N. (Ed.). (2011). *T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Türkiye’de bulaşıcı olmayan hastalıklar ve risk faktörleri ile mücadele politikaları* (ss. 15–17). Ankara: Anıl Matbaası.
- Fadıloğlu, Ç. (2003). Kronik hastalıklar. *II. Ege Dahili Tıp Günleri Kronik Hastalıklarda Bakım II Kitabı* (ss. 1-30). İzmir.
- Firkins, J., Hansen, L., Driessnack, M. ve Dieckmann, N. (2020). Quality of life in “chronic” cancer survivors: a meta-analysis. *Journal of Cancer Survivorship*, 14, 504- 517.
- Ge, L., Ong, R., Yap, C. W. ve Heng, B. H. (2019). Effects of chronic diseases on health-related quality of life and self-rated health among three adult age groups. *Nursing & health sciences*, 21(2), 214–222. <https://doi.org/10.1111/nhs.12585>.
- Gülseven, B. ve Oğuz, S. (2010). Kronik durumlar. İçinde Karadakovan, A. ve Eti Aslan, F. (Editörler). *Dahili ve cerrahi hastalıklarda bakım* (ss.99-111). Adana: Nobel Kitabevi.
- Karşıdağ, S., Fırat, Y. E., Eren, F., Kabay, S. C. ve Terzi, M. (2024). Assesment of quality of life in neurological diseases. *Turkish Journal of Neurology*, 30(1), 001-009.
- Kızılcı, S. (1999). Kemoterapi alan kanserli hastalar ve yakınlarının yaşam kalitesini etkileyen faktörler. *C. Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 3(2), 19.
- Kumsar, A. K. ve Yılmaz, F. T. (2014). Kronik hastalıklarda yaşam kalitesine genel bakış. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2(2), 62-70.
- Mollaoğlu M. (2012). Kronik hastalıklarda uyum süreci. İçinde Durna Z, ed. *Kronik hastalıklar ve bakım* (ss: 51-63). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Mollaoğlu, M. (2007). Kronik hastalıklarda yaşam kalitesi ve hemşirelik. İçinde E. Eser (Ed.), *İkinci sağlıkta yaşam kalitesi kongresi: Kongre özet kitabı* (ss. 9-11). Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri.

- Özdemir, Ü. ve Taşçı, S. (2013). Kronik hastalıklarda psikososyal sorunlar ve bakım. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(1), 57-72.
- Pereira, M. G., Carvalho, C., Costa, E. C., Leite, Â. ve Almeida, V. (2021). Quality of life in chronic pain patients: Illness-and wellness-focused coping as moderators. *PsyCh Journal*, 10(2), 283-294.
- Sezer, T.A. (2019). Kronik hastalığa sahip çocuk-ergen ve ebeveynlerinin yaşam kalitesi algıları. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 28(2), 127-136
- Siboni, F. S., Alimoradi, Z., Atashi, V., Alipour, M. ve Khatooni, M. (2019). Quality of life in different chronic diseases and its related factors. *International journal of preventive medicine*, 10(1), 65.
- Soylu, C. ve Kütük, B. (2021). SF-12 Yaşam Kalitesi Ölçeği'nin Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1-9.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2022, Yayın Tarihi:22 Haziran 2023 (<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2022>) (Erişim tarihi 16.11.2024).
- Türkmen E. (2012). Kronik hastalıklar ve önemi. İçinde Durna Z ed. *Kronik hastalıklar ve bakım* (ss:37-49). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Tyack, Z., Frakes, K. A., Barnett, A., Cornwell, P., Kuys, S. ve McPhail, S. (2016). Predictors of health-related quality of life in people with a complex chronic disease including multimorbidity: a longitudinal cohort study. *Quality of life Research*, 25, 2579-2592.
- Van Wilder, L., Rammant, E., Clays, E., Devleeschauwer, B., Pauwels, N. ve De Smedt, D. (2019). A comprehensive catalogue of EQ-5D scores in chronic disease: results of a systematic review. *Qual of Life Res*, 28(12), 3153-3161.
- World Health Organization. (2005). Preventing chronic diseases : a vital investment : WHO global report. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/43314>