

BİDGE Yayınları

Multidisipliner Tıp Çalışmaları

Editör: Öğr. Gör. Kadir Eği

ISBN: 978-625-372-367-5

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İçindekiler

Kupa Terapisinin Biyokimyasal Değerler Üzerindeki Rolü	4
Kadir EĞİ	4
Mehmet Burak COŞKUN.....	4
Mustafa Orhan TUNCEL	4
Reşat DİKME	4
Acil Kardiyovasküler Cerrahi: Yönetim Stratejileri ve Yoğun Bakım Uygulamaları	38
Mehmet Burak COŞKUN.....	38
Kadir EĞİ	38
Hakan ABANOZ	38
Reşat DİKME	38
Antibiyotik Kullanımı ve Hepatotoksisite	73
Mahmut KÖYLÜ.....	73

BÖLÜM I

Kupa Terapisinin Biyokimyasal Değerler Üzerindeki Rolü

Kadir EĞİ¹
Mehmet Burak COŞKUN²
Mustafa Orhan TUNCEL³
Reşat DİKME⁴

Giriş

Kupa terapisi (hacamat), eski dönemlerden beri kullanılan geleneksel bir tedavi yöntemidir (Arslan & ark., 2014). Bu yöntem, belirli cilt bölgelerine kupaların yerleştirilmesi ve ısı ya da emme yoluyla atmosfer altı bir basınç oluşturulmasıyla gerçekleştirilir (Mehta & Dhapte., 2015). Kupa terapisi, kökeni Eski Mısır'a uzanan ve binlerce yıldır çeşitli kültürlerde uygulanan en eski ve yaygın

¹ Öğr. Gör., Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Diyaliz Bölümü Şanlıurfa/Türkiye, Orcid: 0000-0003-4802-0994, egikadir499@gmail.com

² Perfüzyonist., Ordu Devlet Hastanesi, Kardiyovasküler Cerrahi Birimi, Ordu/Türkiye, Orcid: 0000-0001-6748-575X, mehmetburakcoskun@yahoo.com

³ Öğr. Gör., İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri ABD, Malatya/Türkiye, Orcid: 0000-0002-8999-2223, mustafatuncel22@harran.edu.tr

⁴ Dr. Öğr. Üyesi., Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Diyaliz Bölümü Şanlıurfa/Türkiye, Orcid: 0000-0001-9157-7830, rdikme@harran.edu.tr

geleneksel tedavi yöntemlerinden biridir. Bu tedaviye dair bilinen en eski kayıt, MÖ 1550 yılına tarihlenen Ebers Papirüsü'nde, Tutankhamun'un (Kral Tut) mezarında bulunan tıp ders kitaplarından birinde yer almaktadır. Kupa terapisi, Hipokrat (MÖ 460-377) ve Galen'in (MS 131-200) uygulamalarında da görüldüğü üzere, Yunanlılar ve Romalılar tarafından benimsenerek geliştirilmiştir (Ahmedi & Siddiqui., 2014). Kupa terapisi geleneksel olarak Çin, Hindistan, Afrika, Avrupa ve Müslüman topraklarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Aynı zamanda Peygamber Tıbbı'nda temel tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edildiği için (El Sayed & ark., 2013), Müslüman topluluklar arasında hem geleneksel hem de dini bir uygulama olarak önem taşımaktadır. Örneğin, Türkiye gibi birçok Müslüman ülkede, sağlıklı bireyler genel sağlıklarını desteklemek amacıyla yılın belirli dönemlerinde kupa terapisi yaptırmaktadır. Bu tedavi, kuru ve ıslak kupa olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Kuru kupa terapisi, dolaşımı artırarak etkilenen bölgelerde zararlı maddelerin hareketini desteklemeyi hedeflerken (Mehta & Dhapte., 2015), ıslak kupa terapisi zararlı toksinleri vücuttan uzaklaştırmak amacıyla kullanılır. Kuru kupa terapisi ayrıca ağrıların yayılmasını kontrol altına almak için de tercih edilmektedir (Christopoulou-Aletra & Papavramidou., 2008).

Kupa terapisi, kökeni binlerce yıl öncesine dayanan ve geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Günümüzde alternatif tıp uygulamaları, modern tedavilerle birleştirilerek sağlık tedavilerinde daha fazla kabul görmekte ve uygulanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) uygulamalarının önemini vurgulamakta ve bu yöntemlerin kanıta dayalı bir yaklaşımla entegre sağlık hizmetlerine dahil edilmesini

teşvik etmektedir. 2002 yılında DSÖ, "Geleneksel Tıp Stratejisi" adı altında yayımladığı kılavuzda, alternatif tedavi yöntemlerinin bilimsel standartlara uygun şekilde araştırılmasını ve halk sağlığına entegre edilmesini önermiştir (World Health Organization, 2002). Bu bağlamda kupa terapisi, özellikle hem geleneksel kökeni hem de potansiyel sağlık yararlarıyla dikkat çeken uygulamalardan biri olarak ön plana çıkmaktadır.

Türkiye’de, Sağlık Bakanlığı’nın Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) Yönetmeliği çerçevesinde kupa terapisi (hacamat), 2014 yılında resmi olarak tanınmış ve bu alanda standartlar belirlenmiştir (Şahan & İlhan., 2019; Akalın & ark., 2023). GETAT sertifikalı merkezler aracılığıyla uygulanan kupa terapisi, özellikle kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları, dolaşım sorunları ve genel sağlık iyileştirmesi gibi alanlarda tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Sağlık Bakanlığı’nın düzenlemeleriyle bu yöntem, güvenli ve hijyenik bir şekilde uygulanması için sağlık profesyonellerince yapılmaktadır.

Son yıllarda, kupa terapisinin biyolojik mekanizmalarını ve sağlık üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik bilimsel araştırmalar artmıştır. Özellikle dolaşım sistemi üzerindeki olumlu etkileri, kas gevşetici özellikleri ve ağrı yönetimindeki rolü üzerine yapılan çalışmalar, bu yöntemin modern bilimle desteklenebilirliğini ortaya koymaktadır. Kupa terapisi ile ilgili yapılan çalışmalarda kan biyokimyasal parametreleri ile yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, literatürde kupa terapisinin kan biyokimyasal parametreleri üzerindeki etkilerini ele alan yayınlar sistematik olarak incelenmiş ve bir araya getirilmiştir. Bu derleme, kupa terapisinin biyolojik mekanizmaları ve klinik uygulamaları bağlamında

sağladığı katkıları anlamayı ve sağlık parametreleri üzerindeki potansiyel etkilerini bilimsel bir perspektifle değerlendirmeyi amaçlandık.

Kupa Terapisinin Temel Mekanizmaları

Uygulama Şekli: Kupa terapisinin (Hacamat tedavisinin) birçok türü bulunmaktadır; ancak bunlar arasında iki ana tür öne çıkmaktadır: kuru ve ıslak hacamat (Al-Bedah & ark., 2016). Kuru hacamat, ciltte herhangi bir yara izi bırakmadan vakum etkisiyle kanın kaba çekilmesini sağlarken, ıslak hacamat tedavisinde ise cilt yüzeyi çizilerek kanın kaba çekilmesi sağlanır (Angiolella & Sacchetti., 2018). Hacamat, kasları uyarmak amacıyla hızlı ve ritmik vurularla yapılan bir tedavi uygulamasıdır ve özellikle çeşitli hastalıklarla ilişkili ağrıların tedavisinde etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, hacamat, bireylerin yaşam kalitesini artırma potansiyeli taşır (Albedah & ark., 2011). Her hacamat seansı yaklaşık 20 dakika sürer ve beş ana adımda gerçekleştirilir. İlk adım, terapistin hacamat için belirlediği noktalar veya alanların dezenfekte edilmesi ve ardından uygun büyüklükte bir kupanın yerleştirilmesiyle başlar. Terapist, kabın içindeki havayı emmek için alev, elektrikli veya manuel emme yöntemlerini kullanır. Kupalar, cilde uygulanarak yaklaşık üç ila beş dakika bekletilir. İkinci adımda, cilt yüzeyine kesiler yapılır. Bu işlem, 15 ila 21 numaralı cerrahi bıçak, iğne veya otomatik delme cihazı kullanılarak yapılabilir. Üçüncü adım, kupa tekrar cilde yerleştirilerek emme ve kan alma işlemi gerçekleştirilir. Bu işlem de yaklaşık üç ila beş dakika sürer. Dördüncü adımda kupa çıkarılır, ardından bölge temizlenir. Beşinci adımda ise bölge dezenfekte edilir ve uygun boyutlarda yapışkan şeritlerle pansuman yapılır. Yapışkan şeritler,

48 saat boyunca yara izinin bulunduğu bölgeye uygulanır (Al-Rubaye, 2012; Shaban, 2009). Her hacamat tekniği, vücut hücreleri, dokuları veya organları üzerinde belirli etkiler oluşturabilir. Bazı müdahaleler, vücuttaki hormon seviyelerini artırabilir veya azaltabilir, bağışıklık sistemini uyarabilir veya düzenleyebilir, zararlı maddelerin vücuttan atılmasına yardımcı olabilir ve nihayetinde ağrıyı hafifletebilir (Al-Bedah & ark., 2019).

Hacamat Tedavisinin Etkileri

Hacamatın, sistemik düzeyde rahatlama ve gevşeme sağlamanın yanı sıra beyinde endojen opioid üretimini artırarak ağrı kontrolünü iyileştirdiğine dair çeşitli kanıtlar sunulmuştur (Rozenfeld & Kalichman., 2016). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar hacamat tedavisinin temel etkilerinin, kan dolaşımının artırılması ve vücuttan toksinlerle atık maddelerin uzaklaştırılması olduğunu öne sürmektedir (Yoo & Tausk., 2004). Bu olumlu etkiler, mikro dolaşımın iyileştirilmesi, kılcal damar endotel hücrelerinin onarımının desteklenmesi, bölgesel dokularda granülasyon dokusunun oluşumunun ve yeni kan damarlarının gelişimini sağlayan anjiyogenez sürecinin hızlandırılması gibi biyolojik mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkarabilir. Bu süreçler sonucunda hastanın işlevsel durumu normale dönebilir, kaslar kademeli olarak gevşeyebilir ve genel sağlık durumu üzerinde olumlu etkiler gözlemlenebilir (Lauche & ark., 2013; Cui & Cui., 2012).

Hacamat, cilt mikro dolaşımını iyileştirerek ve interstisyel bölgeden zararlı maddelerin uzaklaştırılmasını sağlayarak vücut üzerinde birçok olumlu etki yaratır (Goodwin & McIvor., 2011). Bu yöntem, toksik maddelerin ve metabolik atıkların birikimini azaltarak, dokuların daha sağlıklı bir şekilde işlev görmesine

yardımcı olabilir. Ayrıca hacamatın, özellikle erkek bireylerde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerini azaltmada etkili olduğu ve bu sayede ateroskleroz gelişimini engelleyebileceği öne sürülmektedir (Niasari & ark., 2007). LDL seviyelerinin düşürülmesi, arterlerin esnekliğini koruyarak kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir.

Bilimsel araştırmalar, hacamat uygulamasının toplam kolesterol seviyelerini ve LDL/HDL oranını anlamlı şekilde düşürdüğünü göstermiştir (Mustafa & ark., 2012). Bu durum, kan lipit profilinin düzenlenmesine katkı sağlayarak kardiyovasküler risk faktörlerini azaltma potansiyelini ortaya koymaktadır. Hacamatın bu etkileri, dolaşım sistemi üzerindeki genel iyileştirici rolüyle ilişkilendirilmiştir. Kan akışının artırılması, dokulara daha fazla oksijen ve besin taşınmasını kolaylaştırırken, aynı zamanda zararlı maddelerin vücuttan atılmasını hızlandırabilir. Bunun sonucunda, kardiyovasküler sistemde oluşabilecek hasarlar engellenebilir veya geciktirilebilir.

Hacamatın bu etkileri, onu yalnızca geleneksel bir tedavi yöntemi değil, aynı zamanda modern bilimle desteklenen tamamlayıcı bir terapi haline getirmektedir. Bununla birlikte, hacamatın kan lipitleri üzerindeki etkilerini tam olarak anlamak ve standart protokoller geliştirebilmek için daha fazla kontrollü klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle uzun vadeli etkiler ve farklı hasta gruplarındaki sonuçların değerlendirilmesi, hacamatın önleyici ve tedavi edici etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Kupa terapisi, vücuttaki bağışıklık hücrelerinde meydana getirdiği değişimlerle dikkat çeken bir tedavi yöntemidir. Özellikle,

nötrofil sayısındaki artışla birlikte lokal kandaki lenfosit düzeylerini düşürerek etki gösterebilir. Bu mekanizma, antiviral özelliklere sahip olması ve ağrı skorlarının azalmasına katkıda bulunması açısından önemlidir (Hao & ark., 2016). Tedavi sırasında meydana gelen vazodilatasyon ve buna eşlik eden kan kaybının, parasempatik sinir sistemi aktivitesini artırdığı ve bu durumun vücut kaslarını gevşeterek hastaya rahatlama sağladığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu etkiler aynı zamanda kupa terapisinin nadir de olsa görülebilecek yan etkileriyle ilişkilendirilebilmektedir.

Kan kaybının, dolaşımdaki kalan kanın kalitesini artırabileceği ve bu yolla ağrı semptomlarını hafifletebileceği teorik olarak öne sürülmüştür (Vaskilampi & Hanninem., 1982). Bazı çalışmalar kupa terapisinin kırmızı kan hücrelerini (RBC) artırabileceğini de göstermektedir (Aeeni & ark., 2013). Bu durum, oksijen taşıma kapasitesinde bir artış sağlayarak dokuların daha etkin bir şekilde beslenmesine ve yenilenmesine katkıda bulunabilir. Kupa terapisi aynı zamanda, fazla sıvıların ve toksinlerin vücuttan uzaklaştırılmasını, bağ dokusunun yeniden canlandırılmasını, cilt ve kaslara kan akışının artırılmasını destekleyen bir yöntem olarak tanımlanmıştır. Bunların yanı sıra periferik sinir sistemini uyarma, ağrıyı hafifletme, hipertansiyonu kontrol altına alma ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesine yardımcı olma gibi çok yönlü etkiler de kupa terapisine atfedilmektedir (Chirali, 2014).

Bazı araştırmacılar, toksin birikiminin çeşitli hastalıkların temel nedenlerinden biri olduğuna dikkat çekmektedir. Kupa terapisi uygulanan bölgelerde, adenosin, noradrenalin ve histamin gibi vazodilatör maddelerin salınımı sayesinde kan damarlarında genişleme meydana gelir. Bu vazodilatasyon, tedavi edilen alanlarda

kan dolaşımının artmasını sağlar. Artan kan akışı, dokularda birikmiş olan toksinlerin ve atık maddelerin daha hızlı bir şekilde uzaklaştırılmasına olanak tanır. Bu sũreç, genellikle tedavi sonrası hastaların kendilerini daha enerjik ve rahat hissetmelerine yol açar (Lauche & ark., 2012).

Kupa terapisi, sadece kan dolaşımını iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda deri altı kan akışını artırarak otonom sinir sistemi ũzerinde uyarıcı bir etki yaratır. Araştırmalar, bu yũntemin sempatik ve parasempatik sinir sistemini dengeleyici bir mekanizma geliştirdiğini gũstermiřtir. Ciltte ačilan yũzeyssel kesilerin neden olduğu yaralanmalar, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinden kaynaklanan somato-visseral reflekslerin harekete geçmesine neden olabilir. Bu refleksler, organlarla bağlantılı çeşitli otonomik, hormonal ve bağışıklık tepkilerini tetikleyerek vũcudun doğal iyileşme sũreçlerini destekler (Lund & Lundeborg., 2006; Sato, 1997).

Hacamatın, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerini dengeleyerek sempatovagal dengeyi yeniden sağlamada etkili olduğu bildirilmiştir. Bu dengeleyici etki, kardiyovaskũler sistem ũzerinde koruyucu bir rol oynayabilir. Araştırmalar, hacamatın hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemi ũzerinde uyarıcı bir etki yarattığını ve bu nedenle kardiyoprotektif ȳzellikler taşıyabileceğini gũstermektedir (Arslan & ark., 2014).

Diyabet hastaları ũzerinde yapılan bazı araştırmalar, hacamatın kan şekeri seviyelerinde belirgin bir azalma sağladığını ortaya koymuştur. Bu, ȳzellikle metabolik sendrom veya diyabet gibi kronik durumları olan bireyler için umut vadeden bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (Akbari & ark., 2013).

Chen ve çalışma arkadaşları, hacamat tedavisinin biyolojik mekanizmalarına dair önemli gelişmeler kaydetmişlerdir. Bu bulgular, tedavinin etkilerini anlamada önemli bir adım teşkil etmektedir (Chen & ark., 2015). Örneğin, hacamatın cildin biyomekanik özelliklerinde değişiklikler yaptığı ve bu değişikliklerin hem sağlıklı bireylerde hem de boyun ağrısı gibi spesifik rahatsızlıkları olan hastalarda ağrı eşiğini artırdığı belirtilmiştir (Norozali & ark., 2014; Emerich & ark., 2014).

Hacamat, özellikle iltihabı azaltma ve periferik dokulardaki P maddesi seviyelerini düşürme konusunda etkili bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. P maddesi, ağrı ve inflamasyonun sinyal iletiminde önemli bir nöropeptid olarak bilinir. Bu nedenle hacamat, ağrı yönetiminde ve inflamasyonun kontrol altına alınmasında hem lokal hem de sistemik düzeyde olumlu etkiler sağlayabilir (Tian & ark., 2013). Hacamat tedavisinin çeşitli fizyolojik sistemler üzerinde çok yönlü etkiler gösterdiği anlaşılmaktadır. Sinir sisteminin düzenlenmesinden bağışıklık sisteminin desteklenmesine, kardiyovasküler korumadan metabolik süreçlerin iyileştirilmesine kadar geniş bir etki yelpazesine sahiptir.

Hacamat terapisi, vücutta bir dizi biyolojik ve klinik mekanizma aracılığıyla farklı sistemleri iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bu tedavi yöntemi, kan dolaşımını artırarak vücuttaki toksinlerin ve atık maddelerin daha hızlı bir şekilde atılmasını sağlar. Bunun sonucunda, dokuların daha sağlıklı bir şekilde işlev görmesi sağlanır ve vücutta bir rahatlama ve yenilenme hissi oluşur. Hacamat, bağışıklık sistemini güçlendirerek enfeksiyonlara karşı daha dirençli bir vücut oluşmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, sinir sistemi üzerinde dengeleme etkisi göstererek ağrı yönetimine

katkıda bulunur, kasların gevşemesine yardımcı olur ve ağrı şiddetini azaltabilir. Bu tedavi yönteminin kardiyovasküler sistem üzerinde de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Özellikle, kan basıncını düşürme, kan akışını iyileştirme ve kalp sağlığını destekleme gibi etkileri, hacamatın kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanı sıra, hacamat metabolik süreçler üzerinde de düzenleyici bir rol oynar. Tüm bu faktörler, hacamatın potansiyel faydalarını ortaya koymakta ve bu tedavi yönteminin sağlık alanında geniş bir uygulama yelpazesi sunabileceğini göstermektedir.

Tablo 1: Kupa Terapisinin Bazı Kan Parametreleri Dışındaki Etkileri

Sistem/Doku	Etkisi
Mikro Dolaşım	İyileşme sağlar; toksinlerin ve atık maddelerin dokulardan uzaklaştırılmasına yardımcı olur.
Kılcal Damar Endotel Hücreleri	Onarımı destekler, granülasyon dokusu ve anjiyogenez sürecini hızlandırır.
Kas Gevşemesi	Kasların kademeli olarak gevşemesini sağlar; stres ve ağrıyı hafifletir.
Vazodilatasyon	Kan damarlarının genişlemesini sağlar, kan akışını artırır.
Parasempatik Sinir Sistemi Aktivitesi	Artışıyla vücut kaslarını gevşetir ve genel rahatlama sağlar.
Otonom Sinir Sistemi Uyarılması	Sempatik ve parasempatik dengeyi sağlar, somato-visseral refleksleri tetikler.
Cilt Biyomekanik Özellikleri	Değişiklik yaparak ağrı eşiklerini artırır.
İltihap	Azaltır; inflamasyonu ve ilişkili semptomları hafifletir.

Tıbbi Durumlarda Kupa Terapinin Uygulanması ve Etkileri

Kupa terapisi, farklı türdeki uyarımları aynı anda gerçekleştirerek birçok hastalığın tedavisinde etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Emerich & ark., 2014). Bu yöntem, mekanik, termal ve biyokimyasal etkileri birleştirerek dokular üzerinde iyileştirici bir etki yaratmaktadır. Yapılan araştırmalar, özellikle zona ve bu rahatsızlıkla ilişkili ağrılar, akne, yüz felci ve servikal spondiloz gibi çeşitli tıbbi durumlarda etkili olduğunu göstermektedir (Cao & ark., 2010). Cao ve arkadaşlarının çalışmasında, kupa terapisinin bu tür hastalıkların tedavisinde umut vadeden bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir (Cao & ark., 2010).

Bu tedavi yönteminin, uygulandığı bölgedeki kan dolaşımını artırarak iyileşme sürecini hızlandırdığı ve ağrı semptomlarını hafifletmede etkili olduğu öne sürülmüştür. Kupa terapisi, aynı zamanda kan basıncını düzenlemekte de yaygın olarak kullanılır. Hipertansiyonun kontrol altına alınması ve sağlıklı bireylerde kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinin önlenmesi amacıyla tercih edilmektedir (Refaat & ark., 2014). Kupa terapisinin, dolaşım sistemini destekleyerek arterlerdeki kan akışını artırdığı ve damar sertliğini azalttığı düşünülmektedir. Özellikle ıslak kupa terapisi, kanın fiziksel olarak vücuttan alınmasını sağlayarak toksinlerin ve metabolik atıkların uzaklaştırılmasına yardımcı olabilir. Bu mekanizma sayesinde kan basıncında düşüş sağlanabilir ve kardiyovasküler hastalık riskleri azaltılabilir.

Bunun yanı sıra, kupa terapisi geleneksel tedavi yöntemleriyle birleştirildiğinde etkisini daha da artırabilmektedir. Örneğin, ıslak kupa terapisi, Behçet Hastalığı olan bireylerde oral ve genital ülserasyonları etkili bir şekilde tedavi etmektedir (Erras &

ark., 2013). Bu tedavi, hastaların semptomlarını hafifletmekte ve iyileşme süreçlerini hızlandırmaktadır. Behçet hastalığına karşı bu etkilerin, kan dolaşımının artması ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Islak kupa terapisi, giderek daha fazla kanıtla kas-iskelet ağrıları, nonspesifik bel ağrısı, boyun ağrısı, fibromiyalji ve diğer ağrılı rahatsızlıkların tedavisinde etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (Cao & ark., 2014; Albedah & ark., 2015; Yuan & ark., 2015). Yapılan çalışmalar, ıslak kupa terapisinin bu tür ağrıların yönetiminde önemli faydalar sağladığını göstermektedir. Özellikle, kas-iskelet sistemi üzerindeki ağrıların giderilmesinde, tedaviye yardımcı olarak ağrı seviyelerinin azaldığı ve hastaların yaşam kalitesinin arttığı bildirilmektedir. Fibromiyalji gibi kronik ağrı sendromları olan hastalarda ıslak kupa terapisinin ağrı şiddetini azaltmada etkili olduğu ve hastaların günlük aktivitelerinde daha fazla rahatlık sağladığı gözlemlenmiştir (Cao & ark., 2011; Gur, 2006).

Islak kupa terapisinin bu tedavi edici etkisi, büyük ölçüde vücutta iyileştirici bir etki yaratmak için kan dolaşımını artırması ve iltihapları azaltmasıyla ilgilidir. Bu terapinin, kan akışını hızlandırarak dokulara oksijen ve besin taşınmasını kolaylaştırdığı ve aynı zamanda vücutta birikmiş olan toksinlerin ve atık maddelerin hızla atılmasını sağladığı düşünülmektedir. Bu mekanizmalar sayesinde kas-iskelet ağrıları ve diğer ağrılı durumlar üzerinde olumlu etkiler gözlemlenebilir. Kupa terapisinin ayrıca sinir sistemi üzerinde rahatlatıcı etkileri olduğu ve ağrı yönetimi için faydalı olduğu bildirilmiştir.

Michalsen ve arkadaşları, kupa terapisinin Karpal Tünel Sendromu gibi nörolojik rahatsızlıkların ağrısını ve diğer semptomlarını hafifletmede faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (Michalsen & ark., 2009). Kupa terapisi, bu tür ağrılı durumların tedavisinde, sinir basısını azaltarak ve kan dolaşımını artırarak olumlu sonuçlar verebilir. Karpal Tünel Sendromu'nda, el ve bilek bölgesindeki sinir sıkışması nedeniyle meydana gelen ağrı ve uyuşma gibi semptomlar, kupa terapisiyle önemli ölçüde iyileştirilebilir.

Ayrıca, kupa terapisinin baş ağrısı ve migren tedavisinde de etkili olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir (Ahmedi & ark., 2008). Migren ve baş ağrısı gibi nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde kupa terapisi, baş bölgesine yapılan uygulamalarla kan akışını artırarak ve sinirleri uyarak ağrı şiddetini azaltabilir. Bu tür tedavi yöntemleri, farmakolojik tedavilere alternatif olarak düşünülebilir.

Kupa terapisi ayrıca hipertansiyon tedavisinde de önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan araştırmalar, hipertansiyon hastalarında kupa terapisinin sistolik kan basıncını ciddi bir yan etki olmadan 4 hafta boyunca düşürebildiğini göstermiştir (Aleyeidi & ark., 2015). Bu durum, kupa terapisinin kalp ve damar sağlığı üzerinde iyileştirici etkiler yaratabileceğini ve bu tedavi yönteminin hipertansiyonun yönetiminde bir seçenek olabileceğini ortaya koymaktadır.

Selülit tedavisinde de kupa terapisinin etkili olduğu gözlemlenmiştir (Ahmed & ark., 2011). Kupa terapisi, cilt altındaki kan dolaşımını artırarak ve toksinlerin vücuttan atılmasına yardımcı olarak selülitli bölgelerde önemli iyileşmeler sağlayabilir. Bu terapi,

özellikle vücutta birikmiş fazla sıvı ve toksinlerin atılmasını sağlayarak ciltteki görünümünü iyileştirebilir.

Bunların yanı sıra, kupa terapisi; öksürük, astım, akne, soğuk algınlığı, ürtiker, yüz felci, servikal spondiloz, yumuşak doku yaralanması, artrit ve nörodermatit gibi birçok farklı hastalığın tedavisinde de çeşitli derecelerde etkili olmuştur (Mahdavi & ark., 2012). Sonuç olarak, kupa terapisi, birden fazla sağlık sorununun tedavisinde etkili bir alternatif tedavi yöntemi olarak ön plana çıkmaktadır. Bu tedavi, ağrı yönetimi, kan dolaşımının iyileştirilmesi ve inflamasyonun azaltılması gibi bir dizi mekanizma aracılığıyla vücudun genel sağlık durumunu iyileştirebilir.

Tablo 2: Kupa Terapisinin Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

Hastalık	Hastalıktaki Etkisi
Zona, akne, yüz felci, servikal spondiloz	Kan dolaşımını artırır, iyileşme sürecini hızlandırır, ağrı semptomlarını hafifletir.
Hipertansiyon	Kan basıncını düzenler, damar sertliğini azaltır, kardiyovasküler hastalık riskini düşürür.
Behçet Hastalığı	Oral ve genital ülserasyonları tedavi eder, kan dolaşımını artırır, bağışıklık sistemini düzenler.
Kas-iskelet sistemi ağrıları (nonspesifik bel, boyun ağrısı, fibromiyalji)	Ağrıyı azaltır, yaşam kalitesini artırır, inflamasyonu azaltır.
Karpal Tünel Sendromu (CTS)	Sinir basısını azaltır, kan dolaşımını artırır, ağrıyı hafifletir.
Baş ağrısı ve migren	Kan akışını artırır, sinirleri uyarır, ağrı şiddetini azaltır.
Selülit	Cilt altındaki kan dolaşımını artırır, toksinlerin atılmasını sağlar, cilt görünümünü iyileştirir.
Diğer (öksürük, astım, artrit, soğuk algınlığı, nörodermatit)	Ağrı yönetimi, inflamasyon azaltma, genel sağlık iyileştirme.

Kupa Terapisinin Biyokimyasal Parametreler Üzerinde Olası Etkileri

Süleyman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre; kupa terapisi, vücutta önemli biyokimyasal değişikliklere yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda, ilk kupa kanında en yüksek MDA (malondialdehit) ve TOS (toplam oksidatif stres) seviyeleri ile en düşük TAS (toplam antioksidan kapasite), GSH (glutasyon peroksidaz), SOD (süperoksit dismutaz) ve CAT (katalaz) seviyeleri gözlemlenmiştir. Ancak, ikinci kupa kanı örneği ile ilk kupa kanı karşılaştırıldığında, bu parametrelerde anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. Özellikle MDA ve TOS seviyelerinin yanı sıra, TAS, GSH, SOD ve CAT seviyelerinde de önemli bir artış gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, venöz 2 kan örneğinde, venöz 1'e kıyasla bu biyokimyasal parametrelerde olumlu değişiklikler kaydedilmiş olup, bu değişikliklerin kupa terapisinin oksidatif stresin azaltılması ve antioksidan sistemin güçlendirilmesi üzerindeki etkisini gösterdiği anlaşılmaktadır ($p < 0,001$). Bu bulgular, kupa terapisinin vücuttaki oksidatif stresin düzenlenmesine yardımcı olarak biyokimyasal dengeyi iyileştirdiğini göstermektedir (Ersoy & ark., 2019).

Rehman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kupa terapisi uygulamasının biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerindeki etkileri incelenmiştir (51). Çalışmada, alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), serum bilirubin, ürik asit, trigliserit ve kolesterol seviyelerinde anlamlı azalmalar gözlemlenmiştir. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerinde ise artışlar tespit edilmiştir. Hematolojik parametrelerde beyaz kan hücreleri (WBC), kırmızı kan hücreleri (RBC), hemoglobin (Hb) ve trombosit

sayısında artış görülürken, pıhtılaşma zamanlarında (protrombin zamanı - PT ve aktif parsiyel tromboplastin zamanı - APTT) azalma tespit edilmiştir (Rehman & ark., 2023). Bu bulgular, kupa terapisinin vücuttaki toksinleri atma, bağışıklık sistemini güçlendirme, kan dolaşımını iyileştirme ve ağrıyı azaltma gibi olumlu fizyolojik etkiler sağladığını göstermektedir. Kupa terapisi, özellikle kronik ağrı, yüksek tansiyon ve kas rahatsızlıkları gibi durumlarda destekleyici bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

Mahdavi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kupa terapisi, biyokimyasal, hematolojik ve immünolojik parametrelerde bazı değişikliklere neden olmaktadır (Mahdavi & ark., 2012). Biyokimyasal parametrelerde kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid seviyelerinde belirgin artışlar gözlemlenmiştir. Serum ürik asit ve demir seviyeleri, venöz kanla kıyaslandığında daha yüksektir. Karaciğer enzimlerinden SGOT seviyelerinde artış, SGPT seviyelerinde ise azalma tespit edilmiştir. CRP seviyelerinde önemli bir değişiklik görülmemekle birlikte, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) kupa kanında daha düşük bulunmuştur. Hematolojik parametrelerde ise eritrosit (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (HCT) ve kan viskozitesi anlamlı şekilde yükselmiştir. Lökosit (WBC) seviyelerinde bir değişiklik gözlemlenmezken, lenfosit seviyelerinin kupa kanında daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İmmünolojik olarak, kupa kanındaki lenfositler, venöz kana göre daha fazla interferon-gama (IFN- γ) ve interleukin-4 (IL-4) üretmiştir. Ancak mitojen uyarımı sonrası lenfositlerin bağışıklık yanıtı daha zayıf bulunmuştur (Mahdavi & ark., 2012). Bu bulgular, kupa kanının bileşiminin venöz kandan farklı olduğunu ve terapinin uygulama şekli ile kanın çekildiği bölgenin bu farklara etki edebileceğini göstermektedir.

Saeed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre kupa kanında toplam kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, üre ve ürik asit seviyelerinin venöz kana kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, glukoz seviyeleri de kupa kanında anlamlı derecede artış göstermiştir. Bununla birlikte, kreatinin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular, kupa terapisinin bazı metabolik hastalıklarla ilişkili biyolojik parametreleri azaltarak insan sağlığını olumlu yönde etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (Saeed & ark., 2021).

Mraisel ve arkadaşlarının 30 gönüllü ile yapmış olduğu çalışmaya göre, kupa terapisi uygulandıktan bir ve iki hafta sonra incelenmiştir. Hematolojik analizde, kupa terapisi sonrası eritrosit (RBC) seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca hematokrit (HCT), hemoglobin (Hb), trombosit (Plt), nötrofil ve lenfosit yüzdelerinde anlamlı azalmalar kaydedilmiştir ($p<0.05$). Lipid profili sonuçlarında ise, toplam kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserid seviyelerinde bir ve iki hafta sonunda anlamlı azalma ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinde ise anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Biyokimyasal analizlerde ise, alkalen fosfataz, kreatinin, kan üre nitrojeni ve kan glukoz seviyelerinde anlamlı düşüşler saptanmıştır ($p<0.05$). Bunun yanı sıra, total protein, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde anlamlı artışlar bulunmuştur ($p<0.05$). Elektrolit analizlerinde, kalsiyum (Ca^{+2}) seviyelerinde anlamlı bir düşüş, sodyum (Na^{+2}), klorür (Cl^{-}) ve potasyum (K^{+}) seviyelerinde ise anlamlı olmayan bir azalma gözlemlenmiştir (Mraisel & ark., 2020). Bu çalışma, kupa terapisinin kan parametreleri üzerinde önemli değişiklikler oluşturduğu göstermektedir. Hematolojik parametrelerde, eritrosit seviyeleri

artarken, hematokrit, hemoglobin, trombosit, nötrofil ve lenfosit yüzdellerinde azalma gözlemlenmiştir. Lipid profilinde ise, toplam kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserid seviyelerinde anlamlı düşüşler yaşanırken, HDL seviyelerinde artış olmuştur. Biyokimyasal parametrelerde ise, kreatinin, alkalen fosfataz, kan üre ve kan glukoz seviyelerinde azalmalar tespit edilmiştir. Ayrıca, total protein, AST ve ALT seviyelerinde artışlar görülmüştür. Elektrolit analizlerinde ise kalsiyum seviyesinde önemli bir düşüş, sodyum, klorür ve potasyumda ise değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu bulgular, kupa terapisinin vücuttaki çeşitli biyokimyasal, hematolojik ve elektrolit düzeylerini etkileyerek vücut fonksiyonlarında iyileşmeler sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Ahmed ve arkadaşlarının yetişkin kadınlarda yaptığı çalışmada, ıslak kupa, kupa uygulamasından yaklaşık 2 hafta sonra kreatinin seviyelerini önemli ölçüde azalttı ($p < 0,001$). Ürik asit seviyelerinde bir değişiklik olmasa da, üre seviyeleri de kupa uygulamasından sonra önemli ölçüde azaldı ($p = 0,016$). Üre ve kreatinin seviyelerindeki azalma, ıslak kupa uygulamasını böbrek fonksiyonlarının iyileştirilmesi için potansiyel bir terapötik araç haline getirir (Ahmed & ark., 2022). Aynı çalışmada, kadınlarda hacamattan sonra trigliserid seviyelerinde ve trigliserid/HDL-kolesterol ve LDL/HDL-kolesterol oranlarında hacamattan öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. Öte yandan HDL/LDL-kolesterol oranı ve HDL-kolesterol seviyelerinde hacamattan sonra dramatik ve belirgin bir artış görüldü. İki ziyaret (öncesi ve sonrası) arasında serum glikoz, kolesterol, LDL-kolesterol ve kolesterol/HDL-kolesterol oranı düzeylerinde anlamlı bir fark görülmedi (Ahmed & ark., 2022).

Sporcularda yapılan dört haftalık ıslak kupa terapisinden sonra, tam kan sayımı (CBC) ile venöz kan örneklerinin karşılaştırmalı analizi, tedavi öncesi seviyelerle karşılaştırıldığında toplam beyaz kan hücreleri (WBC), nötrofiller, lenfositler, kırmızı kan hücreleri (RBC), hematokrit ve hemoglobin seviyelerinde önemli artışlar olduğunu ortaya koydu. Kupa terapisinden sonraki kan filmi incelemesi, WBC'lerde veya trombositlerde önemli bir değişiklik olmaksızın normositik, normokromik RBC'ler gösterdi. Ek olarak, inflamasyon belirteçlerinin analizi, monosit/lenfosit oranında (MLR) ve trombosit/lenfosit oranında (PLR) belirgin bir azalma olduğunu ortaya koymuştur (Abdelfattah & ark., 2024). Bu sonuçlar ıslak kupa terapisinin sporcularda hematolojik ve immünolojik parametreler üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu, hücresel bağışıklığı artırdığını, daha genç kan hücrelerinin üretimini teşvik ettiğini ve inflamasyon belirteçlerini azalttığını göstermektedir. Sonuç olarak kupa terapisi potansiyel olarak spor performansını ve başarısını iyileştirebilir (Abdelfattah & ark., 2024).

Kupa terapisi, yapılan pek çok araştırmada biyokimyasal, hematolojik ve immünolojik parametreler üzerinde olumlu etkiler gösterdiği için potansiyel bir tedavi yöntemi olarak dikkat çekmektedir. Çalışmalarda, kupa terapisinin oksidatif stresi azaltma, antioksidan kapasiteyi artırma, lipid profili ve karaciğer enzimlerinin düzenlenmesine katkı sağladığı bulunmuştur. Ayrıca, hematolojik parametrelerde kan hücresi sayılarındaki iyileşme, bağışıklık fonksiyonlarının güçlenmesine ve vücut fonksiyonlarının iyileşmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir. Kupa terapisi, özellikle kronik hastalıkların tedavisinde destekleyici bir terapi olarak kullanılabilir. Bu bulgular, kupa terapisinin fizyolojik

iyileşme sağladığını ve vücut sağlığını genel olarak iyileştirdiğini düşündürmektedir.

Tablo 3: Kupa Terapisinin Biyokimyasal Düzeydeki Etkileri

Biyokimyasal Parametre	Değişim (Artış/Azalış)
MDA (Malondialdehit)	Artış (İlk kupa kanı)
TOS (Toplam Oksidatif Stres)	Artış (İlk kupa kanı)
TAS (Toplam Antioksidan Kapasite)	Azalma (İlk kupa kanı)
GSH (Glutasyon Peroksidaz)	Azalma (İlk kupa kanı)
SOD (Süperoksit Dismutaz)	Azalma (İlk kupa kanı)
CAT (Katalaz)	Azalma (İlk kupa kanı)
ALT (Alanin Aminotransferaz)	Azalma
ALP (Alkalen Fosfataz)	Azalma
Serum Bilirubin	Azalma
Ürik Asit	Azalma
Trigliserit	Azalma
Kolesterol	Azalma
HDL (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)	Artış
LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)	Azalma
WBC (Beyaz Kan Hücreleri)	Artış
RBC (Kırmızı Kan Hücreleri)	Artış
Hemoglobin (Hb)	Artış
Trombosit	Artış
Trombosit	Azalma
SGOT	Artış
SGPT	Azalma
CRP	Değişim Yok
ESR	Azalma
Total Kolesterol	Azalma
VLDL	Azalma
AST	Artış
Kan Glukoz	Azalma
Kalsiyum	Azalma

Kupa Terapisi ile Elde Edilen Olumlu Etkiler

Kupa terapisi, tarihsel olarak farklı kültürlerde sağlık ve iyileşme amacıyla uygulanmış bir yöntemdir ve modern tıpta da pek

çok olumlu etkisi olduğu yapılan bilinmektedir. Birincil yararlarından biri, vücutta biriken toksinlerin atılmasına yardımcı olmasıdır. Kan dolaşımını artırarak, vücutta oksijen ve besin maddelerinin daha etkili bir şekilde taşınmasını sağlar. Bu da hücre yenilenmesini destekler ve iyileşme süreçlerini hızlandırır. Kupa terapisi, aynı zamanda bağışıklık sistemini güçlendirir, iltihaplanmayı azaltır ve ağrıyı yönetmeye yardımcı olabilir. Özellikle kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları, baş ağrıları, sırt ve boyun ağrıları, artrit gibi durumlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, stresin azaltılması, uykusuzluk problemlerinin iyileştirilmesi ve genel rahatlatma sağlaması nedeniyle psikolojik faydalar da sağladığı düşünülmektedir. Biyokimyasal parametreler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, kupa terapisi sonrasında kan lipid profili ve bazı karaciğer enzimlerinde düzelmeler gözlemlenmiştir. Bu terapinin, vücuttaki oksidatif stresi azaltma, antioksidan kapasiteyi artırma gibi metabolik faydalar da sağlayabileceği araştırmalarla ortaya konmuştur. Kupa terapisi, bir tedavi yöntemi olarak destekleyici bir rol üstlenebilir ve kişilerin genel sağlık durumunu iyileştirebilir.

Yan Etkiler ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Her ne kadar kupa terapisi pek çok faydalı etkiye sahip olsa da, bu uygulamanın bazı yan etkileri ve riskleri de bulunmaktadır. Terapinin en yaygın yan etkilerinden biri ciltte morluklar ve geçici lekeler oluşmasıdır. Kupa uygulama sırasında cilde yapılan vakum etkisi, damarların genişlemesine ve bazen küçük kanamalarla sonuçlanan morlukların oluşmasına yol açabilir. Bu morluklar genellikle birkaç gün içinde kendiliğinden iyileşir. Ayrıca, bazı bireyler, özellikle kan sulandırıcı ilaç kullananlar, pıhtılaşma

bozukluğu olanlar veya kanama riski taşıyan kişilerde, tedavi sırasında aşırı kanama yaşanabilir. Kupa terapisi uygulaması sırasında enfeksiyon riski de bulunmaktadır, özellikle steril olmayan ekipman kullanıldığında ve hijyen kurallarına uyulmadığında bu risk artar. Cilt üzerinde uygulama yapılacak bölgenin temizliği ve kullanılacak ekipmanların sterilizasyonu son derece önemlidir. Hamilelik, kalp hastalıkları, böbrek yetmezliği gibi durumlar, kupa terapisinin uygulanması için riskli olabilir. Bu tür sağlık sorunları olan bireylerde, terapiden önce mutlaka bir uzmana danışmak gereklidir. Sonuç olarak, kupa terapisinin faydaları olsa da, uygulama sırasında dikkatli olunmalı ve kişisel sağlık durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

Tartışma

Kupa terapisi, yüzyıllar boyunca farklı kültürlerde kullanılan geleneksel bir tedavi yöntemidir. Günümüzde, özellikle alternatif tıp alanında, vücutta meydana gelen biyokimyasal değişiklikler ve iyileşmelerle ilgili yapılan bilimsel araştırmalar bu terapinin etkilerini daha net bir şekilde ortaya koymaktadır. Kupa terapisi, uygulandığında vücutta birçok pozitif değişikliğe yol açmakta, oksidatif stresin azalmasına, kan dolaşımının hızlanmasına ve bağışıklık sisteminin güçlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu etkiler, çoğu araştırmada ölçülen biyokimyasal parametrelerle doğrulanmaktadır. Örneğin, yapılan bazı çalışmalarda, kupa terapisi sonrasında kolesterol, LDL, HDL, trigliserid gibi lipid profili parametrelerinde önemli değişiklikler gözlemlenmiştir (54). Ayrıca, karaciğer enzimleri, kreatinin ve kan glukoz seviyeleri gibi biyokimyasal göstergeler üzerinde de olumlu etkiler kaydedilmiştir (55). Bununla birlikte, kupa terapisinin vücut üzerinde nasıl etki

gösterdiği, tedavi uygulamasının sıklığı, süresi ve bireylerin sağlık durumlarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Bu terapinin en belirgin yararlarından biri, oksidatif stresin ve serbest radikallerin vücutta neden olduğu zararın azaltılmasıdır. Oksidatif stres, hücrel ve moleküler düzeyde birçok hastalığa yol açabilen bir durumdur. Kupa terapisi, antioksidan kapasitenin arttığı, enzimlerin (örneğin glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz) seviyelerinin iyileştiği ve oksidatif stresin göstergesi olan malondialdehit (MDA) ve toplam oksidatif stres (TOS) seviyelerinin düştüğü gözlemlerle desteklenmiştir (50). Bunun yanı sıra, kan dolaşımının hızlanması, vücutta toksinlerin atılmasını kolaylaştırır ve bu durum bağışıklık sistemini güçlendirerek vücudun hastalıklara karşı savunmasını artırır. Bu bulgular, kupa terapisinin sağlık üzerinde geniş çaplı bir etkisi olduğunu ve vücuttaki toksinlerin atılması ve bağışıklık fonksiyonlarının iyileştirilmesi gibi avantajlar sağladığını göstermektedir.

Ancak, kupa terapisinin tüm bu olumlu etkilerine rağmen, bilimsel literatürdeki bazı sınırlamalar hala önemli bir engel teşkil etmektedir. Çoğu çalışmanın küçük örneklemle sınırlı olması, terapinin etkinliği hakkında kesin sonuçlara varılmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca, çalışmalarda genellikle tek seanslık uygulamalara odaklanılmakta ve bu terapinin uzun vadeli etkileri üzerine yapılan araştırmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, kupa terapisinin etkinliğinin daha fazla ve geniş çaplı klinik araştırmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmaların çoğu, terapinin etkilerini ölçmek için farklı biyokimyasal parametreler kullanmaktadır; bu da farklı araştırmaların bulgularını karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır.

Özellikle, terapinin farklı sağlık koşulları üzerindeki spesifik etkilerini anlamak, kupa terapisinin hangi hastalıklar için daha uygun bir tedavi yöntemi olduğunu ortaya koymak açısından önemlidir. Örneğin, ağrı yönetimi, kas hastalıkları, romatizmal hastalıklar (40, 41, 42) gibi durumlarda kupa terapisi başarılı bir alternatif tedavi olabilirken, kronik hastalıklar ve organik problemler üzerinde etkili olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırma gerekmektedir. Ayrıca, kupa terapisi bazı bireylerde cilt tahrişleri veya kanama gibi yan etkilere yol açabilir. Bu yan etkiler, her bireyin tedaviye verdiği yanıtın farklı olmasından kaynaklanabilir. Bu nedenle, terapinin güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için daha fazla bilimsel veri ve kılavuz oluşturulmalıdır.

Kupa terapisi ile ilgili yapılan çalışmaların bilimsel temeli giderek güçleniyor olsa da, bu alandaki bilgi eksiklikleri ve sınırlı araştırmalar hala önemli bir sorundur. Geniş çaplı, kontrollü klinik çalışmalar, terapinin uzun vadeli etkinliğini, güvenliğini ve farklı hastalıklar üzerindeki etkilerini tam anlamıyla ortaya koyabilir. Aynı zamanda, terapinin biyolojik mekanizmalarının daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, uygulama yöntemlerinin ve protokollerinin standartlaştırılmasına katkı sağlayabilir.

Sonuç

Kupa terapisi, geleneksel bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, günümüz bilim dünyasında önemli bir alternatif tıp yöntemi olarak yer edinmeye başlamıştır. Terapinin potansiyel faydaları, özellikle oksidatif stresin azaltılması, kan dolaşımının iyileştirilmesi, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve biyokimyasal parametrelerin düzenlenmesi gibi olumlu etkilerle kendini göstermektedir. Bununla birlikte, bilimsel temele dayalı

araştırmalar henüz tamamlanmamış olup, daha fazla klinik ve deneysel çalışma gerekmektedir. Bu alışmalar, kupa terapisinin etkinliğini ve güvenliğini daha net bir şekilde ortaya koyabilir ve terapisinin hangi hastalıklar için uygun olduğu konusunda daha fazla bilgi sunabilir. Ayrıca, terapisinin uygulama yöntemleri ve dozajı üzerine de daha fazla bilgi edinilmesi, bu yöntemin tıbbi alanla entegrasyonunu kolaylaştıracaktır.

Kupa terapisinin sağlık alanındaki potansiyel uygulamaları, başta ağrı yönetimi, kas ve romatizmal hastalıklar olmak üzere, geniş bir yelpazede olabilir. Ancak, bu terapisinin her birey üzerinde aynı etkiyi gösterip göstermeyeceği ve uzun vadeli sonuçlarının neler olacağı konusunda kesin bir yargıya varılabilmesi için daha fazla araştırma yapılması gereklidir. Bu araştırmalar, terapisinin biyokimyasal ve immünolojik etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde inceleyerek, kupa terapisinin bilimsel temellerini güçlendirebilir. Aynı zamanda, terapisinin güvenliğini ve etkili kullanımını belirlemek için uluslararası tıp topluluğu tarafından oluşturulacak kılavuzlar ve protokoller önemlidir.

Sonuç olarak, kupa terapisi sağlık alanında önemli bir potansiyele sahip olmakla birlikte, bu potansiyelin tam anlamıyla ortaya çıkabilmesi için bilimsel araştırmaların artırılması ve uygulama standartlarının belirlenmesi gerekmektedir. Bu terapisinin tıbbi ve bilimsel dünyadaki yerinin sağlamlaştırılması, sağlık profesyonellerine daha etkili ve güvenli bir tedavi alternatifi sunacaktır.

Kaynakça

Abdelfattah, A., Zureigat, A., Almotiri, A., Alzughailat, M., Al-Khreisat, M. J., & Fattah, O. A. (2024). The impact of wet cupping on haematological and inflammatory parameters in a sample of Jordanian team players. *Heliyon*, 10(7), DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e29330](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29330)

Aeeni, Z., Afsahi, A., & Rezvan, H. (2013). An investigation of the effect of wet cupping on hematology parameters in mice (BALB/C).

Ahmadi, A., Schwebel, D. C., & Rezaei, M. (2008). The efficacy of wet-cupping in the treatment of tension and migraine headache. *The American journal of Chinese medicine*, 36(01), 37-44, <https://doi.org/10.1142/S0192415X08005564>

Ahmed, A., Khan, R. A., Ali, A. A., & Mesaik, M. A. (2011). Effect of wet cupping therapy on virulent cellulitis secondary to honey bee sting-a case report. *Journal of Basic & Applied Sciences*, 7(2).

Ahmed, K. A. A., Ola, A. S., Haidar, A., Eskander, S., Al-qiyari, B., & Hamzah, A. (2022). Evaluating the Therapeutic Effects of Wet Cupping (Al-Hijamah) on Hematological Parameters, Kidney Function Tests and Lipid Profile in Adult Women. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 15(1), 187-197, DOI: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2354>

Ahmedi, M., & Siddiqui, M. R. (2014). The value of wet cupping as a therapy in modern medicine-An Islamic Perspective.

Akalın, B., İrbán, A., & Özargun, G. (2023). Türkiye’de geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının mevcut standartları

ve iyileştirme önerileri. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi*, 5(1), 49-69, <https://doi.org/10.57224/jhpr.1230794>

Akbari, A., Zadeh, S. M. A. S., Ramezani, M., & Zadeh, S. S. (2013). The effect of hijama (cupping) on oxidative stress indexes & various blood factors in patients suffering from diabetes type II. *Switzerland Res Park J*, 102(9), 788-93.

Al-Bedah, A. M., Aboushanab, T. S., Alqaed, M. S., Qureshi, N. A., Suhaibani, I., Ibrahim, G., & Khalil, M. (2016). Classification of cupping therapy: a tool for modernization and standardization. *Journal of Complementary and Alternative Medical Research*, 1(1), 1-10, DOI: 10.9734/JOCAMR/2016/27222

Al-Bedah, A. M., Elsubai, I. S., Qureshi, N. A., Aboushanab, T. S., Ali, G. I., El-Olemy, A. T., ... & Alqaed, M. S. (2019). The medical perspective of cupping therapy: Effects and mechanisms of action. *Journal of traditional and complementary medicine*, 9(2), 90-97, <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2018.03.003>

Al-Rubaye, K. Q. A. (2012). The clinical and histological skin changes after the cupping therapy (Al-Hijamah). *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*, 6(1), DOI: 10.6003/jtad.1261a1

AlBedah, A., Khalil, M., Elolemy, A., Elsubai, I., & Khalil, A. (2011). Hijama (cupping): a review of the evidence. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*, 16(1), 12-16, <https://doi.org/10.1111/j.2042-7166.2010.01060.x>

AlBedah, A., Khalil, M., Elolemy, A., Hussein, A. A., AlQaed, M., Al Mudaiheem, A., ... & Bakrain, M. Y. (2015). The use of wet cupping for persistent nonspecific low back pain: randomized controlled clinical trial. *The journal of alternative and*

complementary medicine, 21(8), 504-508,
<https://doi.org/10.1089/acm.2015.006>

Aleyeidi, N., Aseri, K., & Kawthar, A. (2015). The efficacy of wet cupping on blood pressure among hypertension patients in Jeddah, Saudi Arabia: A randomized controlled trial pilot study. *Altern Integr Med*, 4(1), 183, <http://dx.doi.org/10.4172/2327-5162.1000183>

Angiolella, L., & Sacchetti, G. (2018). Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. *Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine*.

Arslan, M., Yeşilçam, N., Aydın, D., Yüksel, R., & Dane, Ş. (2014). Wet cupping therapy restores sympathovagal imbalances in cardiac rhythm. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 20(4), 318-321. <https://doi.org/10.1089/acm.2013.029>

Cao, H., Han, M., Li, X., Dong, S., Shang, Y., Wang, Q., ... & Liu, J. (2010). Clinical research evidence of cupping therapy in China: a systematic literature review. *BMC complementary and alternative medicine*, 10, 1-10, DOI: [10.1186/1472-6882-10-70](https://doi.org/10.1186/1472-6882-10-70)

Cao, H., Hu, H., Colagiuri, B., & Liu, J. (2011). Medicinal cupping therapy in 30 patients with fibromyalgia: a case series observation. *Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine*, 18(3), 122-126, <https://doi.org/10.1159/000329329>

Cao, H., Li, X., Yan, X., Wang, N. S., Bensoussan, A., & Liu, J. (2014). Cupping therapy for acute and chronic pain management: a systematic review of randomized clinical

trials. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 1(1), 49-61, <https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2014.11.003>

Cao, H., Zhu, C., & Liu, J. (2010). Wet cupping therapy for treatment of herpes zoster: a systematic review of randomized controlled trials. *Alternative therapies in health and medicine*, 16(6), 48.

Chen, B., Li, M. Y., Liu, P. D., Guo, Y., & Chen, Z. L. (2015). Alternative medicine: an update on cupping therapy. *QJM: An International Journal of Medicine*, 108(7), 523-525, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu227>

Chirali, I. Z. (2014). Traditional Chinese Medicine Cupping Therapy-E-Book: Traditional Chinese Medicine Cupping Therapy-E-Book. Elsevier Health Sciences.

Christopoulou-Aletra, H., & Papavramidou, N. (2008). Cupping: an alternative surgical procedure used by Hippocratic physicians. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 14(8), 899-902, <https://doi.org/10.1089/acm.2008.0238>

Cui, S., & Cui, J. (2012). Progress of researches on the mechanism of cupping therapy. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture research*, 37(6), 506-510.

El Sayed, S. M., Mahmoud, H. S., & Nabo, M. M. H. (2013). Methods of wet cupping therapy (Al-Hijamah): in light of modern medicine and prophetic medicine. *Altern Integ Med*, 2(3), 1-16.

Emerich, M., Braeunig, M., Clement, H. W., Lüdtkke, R., & Huber, R. (2014). Mode of action of cupping—local metabolism and pain thresholds in neck pain patients and healthy

subjects. *Complementary therapies in medicine*, 22(1), 148-158, <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2013.12.013>

Erras, S., Benjilali, L., & Essaadouni, L. (2013). Wet-cupping in the treatment of recalcitrant oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized controlled trial.

Ersoy, S., Altinoz, E., Benli, A. R., Erdemli, M. E., Aksungur, Z., Bag, H. G., & Engin, V. S. (2019). Investigation of wet cupping therapy's effect on oxidative stress based on biochemical parameters. *European Journal of Integrative Medicine*, 30, 100946, <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2019.100946>Haklar ve içerik edinin

Goodwin, J., & McIvor, R. A. (2011). Alternative therapy: cupping for asthma. *Chest*, 139(2), 475-476.

Gur, A. (2006). Physical therapy modalities in management of fibromyalgia. *Current pharmaceutical design*, 12(1), 29-35, <https://doi.org/10.2174/138161206775193280>

Hao, P., Yang, Y., & Guan, L. (2016). Effects of bloodletting pricking, cupping and surrounding acupuncture on inflammation-related indices in peripheral and local blood in patients with acute herpes zoster. *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion*, 36(1), 37-40.

Lauche, R., Cramer, H., Moebus, S., Paul, A., Michalsen, A., Langhorst, J., & Dobos, G. (2012). Results of a 2-week Inpatient Stay at the Department for Internal and Integrative Medicine: an Observational Study Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, <https://doi.org/10.1155/2012/875874>

Lauche, R., Materdey, S., Cramer, H., Haller, H., Stange, R., Dobos, G., & Rampp, T. (2013). Effectiveness of home-based cupping massage compared to progressive muscle relaxation in patients with chronic neck pain—a randomized controlled trial. *PLoS one*, 8(6), e65378, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065378>

Lund, I., & Lundeborg, T. (2006). Are minimal, superficial or sham acupuncture procedures acceptable as inert placebo controls?. *Acupuncture in medicine*, 24(1), 13-15, <https://doi.org/10.1136/aim.24.1.13>

Mahdavi, M. R. V., Ghazanfari, T., Aghajani, M., Danyali, F., & Naseri, M. (2012). Evaluation of the effects of traditional cupping on the biochemical, hematological and immunological factors of human venous blood. *A compendium of essays on alternative therapy Croatia: InTech*, 6, 67-88.

Mehta, P., & Dhapte, V. (2015). Cupping therapy: A prudent remedy for a plethora of medical ailments. *Journal of traditional and complementary medicine*, 5(3), 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2014.11.036>

Michalsen, A., Bock, S., Lütke, R., Rampp, T., Baecker, M., Bachmann, J., ... & Dobos, G. J. (2009). Effects of traditional cupping therapy in patients with carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *The journal of pain*, 10(6), 601-608, <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.12.013>

Mraisel, A. C., Nama, M. A., & Ahmed, A. (2020). Effect of Cupping (Al-Hijima) on Hematological and Biochemical Parameters for some Volunteers in Missan Province. *Indian Journal*

of *Forensic Medicine & Toxicology*, 14(3), 1520-1525, DOI: [10.37506/ijfmt.v14i3.10624](https://doi.org/10.37506/ijfmt.v14i3.10624)

Mustafa, L. A., Dawood, R. M., & Al-Sabaawy, O. M. (2012). Effect of wet cupping on serum lipids profile levels of hyperlipidemic patients and correlation with some metal ions. *Raf J Sci*, 23(3), 128-36.

Niasari, M., Kosari, F., & Ahmadi, A. (2007). The effect of wet cupping on serum lipid concentrations of clinically healthy young men: a randomized controlled trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 13(1), 79-82, <https://doi.org/10.1089/acm.2006.4226>

Norozali, T., Roostayi, M. M., Dehghan Manshadi, F., Abbasi, M., Akbarzadeh Baghban, A., & Khaleghi, M. R. (2014). The effects of cupping therapy on biomechanical properties in wistar rat skin. *Journal of research in rehabilitation sciences*, 9(5), 841-851, doi:10.22122/jrrs.v9i5.1193

Refaat, B., El-Shemi, A. G., Ebid, A. A., Ashshi, A., & BaSalamah, M. A. (2014). Islamic wet cupping and risk factors of cardiovascular diseases: effects on blood pressure, metabolic profile and serum electrolytes in healthy young adult men. *Altern Integ Med*, 3(1), 151, DOI: 10.4172/2327-5162.1000151

Rehman, W. U., Maroof, L., Khan, M. H., Israr, M., Shah, Q., Rehman, U., ... & Hasan, M. H. U. (2023). Effect of Cupping Therapy on Biochemical and Hematological Parameters. *National Journal of Life and Health Sciences*, 2(2), 76-80, <https://doi.org/10.62746/njlhs.v2n2.45>

Rozenfeld, E., & Kalichman, L. (2016). New is the well-forgotten old: The use of dry cupping in musculoskeletal medicine. *Journal of bodywork and movement therapies*, 20(1), 173-178.

Saeed, A. A., Badulla, W. F., & Sheikh, G. A. A. (2021). The effect of wet cupping therapy (al-hijamah) on some blood components: a comparative study. *Electronic Journal of University of Aden for Basic and Applied Sciences*, 2(3), 124-130, <https://doi.org/10.47372/ejua-ba.2021.3.106>

Sato, A. (1997). Neural mechanisms of autonomic responses elicited by somatic sensory stimulation. *Neuroscience and behavioral physiology*, 27(5), 610-621, <https://doi.org/10.1007/bf02463910>

Shaban, T. (2009). Professional guide to cupping therapy. *CreateSpace Independent Publishing Platform*.

Şahan, D., & İlhan, M. N. (2019). Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları ve Halk Sağlığı Açısından Değerlendirilmesi. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(3), 12-19.

Tian, H., Tian, Y. J., Wang, B., Yang, L., Wang, Y. Y., & Yang, J. S. (2013). Impacts of bleeding and cupping therapy on serum P substance in patients of postherpetic neuralgia. *Zhongguo Zhen Jiu= Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 33(8), 678-681.

Vaskilampi, T., & Hänninen, O. (1982). Cupping as an indigenous treatment of pain syndromes in the Finnish cultural and social context. *Social Science & Medicine*, 16(21), 1893-1901, [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(82\)90450-6](https://doi.org/10.1016/0277-9536(82)90450-6)

World Health Organization. (2002). The WHO strategy for traditional medicine: Review of the global situation and strategy implementation in the Eastern Mediterranean Region.

Yoo, S. S., & Tausk, F. (2004). Cupping: east meets west. *International journal of dermatology*, 43(9), 664-665, <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2015.11.009>

Yuan, Q. L., Guo, T. M., Liu, L., Sun, F., & Zhang, Y. G. (2015). Traditional Chinese medicine for neck pain and low back pain: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 10(2), e0117146, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117146>

BÖLÜM II

Acil Kardiyovasküler Cerrahi: Yönetim Stratejileri ve Yoğun Bakım Uygulamaları

Mehmet Burak COŞKUN¹

Kadir EĞİ²

Hakan ABANOZ³

Reşat DİKME⁴

Ayşe ÇİÇEK⁵

Giriş

Açık kalp cerrahisi, kalp ve büyük damarların cerrahi müdahalelerini içeren, genellikle hayat kurtarıcı nitelikte olan karmaşık bir prosedürdür. Bu tür cerrahiler, hem seçilmiş (elektif) hastalar hem de akut klinik durumlarla gelen acil hastalar için

¹ Perfüzyonist., Ordu Devlet Hastanesi, Kardiyovasküler Cerrahi Birimi, Ordu/Türkiye, Orcid: 0000-0001-6748-575X, mehmetburakcoskun@yahoo.com

² Öğr. Gör., Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Diyaliz Bölümü Şanlıurfa/Türkiye, Orcid: 0000-0003-4802-0994, egikadir499@gmail.com

³ Uzm. Dr., Giresun Prof. Dr. Ali İhsan Özdemir Devlet Hastanesi/ Anestezi Reanimasyon Birimi Giresun/Türkiye, Orcid: 0009-0002-7081-2229 hakan.abanozdr@gmail.com

⁴ Dr. Öğr. Üyesi., Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Diyaliz Bölümü Şanlıurfa/Türkiye, Orcid: 0000-0001-9157-7830, rdikme@harran.edu.tr

⁵ Uzm Dr., Sağlık Bakanlığı, Ordu Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Ordu, Türkiye, Orcid: 0000-0002-7208-9476, cicekayse25@gmail.com

uygulanabilir. Ancak acil durumlarda cerrahi yönetim, hastanın genel durumu, organ fonksiyonları ve hemodinamik istikrarı nedeniyle çok daha zorlu bir süreçtir (El Bardissi & ark., 2012).

Acil açık kalp cerrahisi gerektiren durumlar arasında, akut aort diseksiyonu, miyokard infarktüsüne bağlı serbest duvar rüptürü, ventriküler septal rüptür, ciddi kapak yetmezlikleri ve travmatik kardiyak yaralanmalar gibi yüksek mortaliteye sahip klinik tablolar yer alır (Nienaber & ark., 2020). Bu hastalar genellikle hemodinamik olarak stabil olmadıkları için cerrahiye hazırlık süreci hızla tamamlanmalı ve multidisipliner bir ekip koordinasyonu sağlanmalıdır. Anestezistler acil kardiyovasküler cerrahi planlanan hastalarda, hazırlık süreçlerinde elektif hastalar için rutinde uygulanan prosedürleri genellikle göz ardı etmek zorunda kalırlar. Örneğin hastaların açlık süreleri, elektrolit imbalansları veya mevcut hastalıkları açısından preoperatif değerlendirilmeleri gözetilmeksizin olası riskler hasta yakınlarıyla paylaşarak, cerrahi müdahale kararı verilmiş hastada operasyon süreci ivedi olarak başlatılmalı ve hemodinamik durumuna göre uygun anestezi ajanla indüksiyon sağlanmalıdır. Ayrıca anestezi ekibinin organizasyonundaki titiz hazırlık operasyon esnasında olası sorunların üstesinden gelmeyi kolaylaştıracaktır. (Butterworth & ark., 2021)

Cerrahi sonrası dönem de aynı derecede kritik bir öneme sahiptir. Postoperatif yoğun bakım yönetimi, bu hastaların prognozunu doğrudan etkileyen komplikasyonların hızlıca tanınmasını ve tedavi edilmesini gerektirir. Örneğin, açık kalp cerrahisi sonrası mortalitenin önemli nedenlerinden biri olan akut

böbrek hasarı (ABH), sıkı sıvı dengesi ve erken diyaliz müdahalesi gerektirebilir (Mehta & ark., 2015).

Yoğun bakımda deliryum gibi nörolojik komplikasyonların önlenmesi, mekanik ventilasyon süresinin yönetimi, inotropik destek ve enfeksiyon kontrolü gibi unsurlar kritik öneme sahiptir (Mariscalco & ark., 2008). Ek olarak, multidisipliner yaklaşımla çalışan kardiyologlar, anestezi uzmanları, yoğun bakım uzmanları ve hemşireler, hastaların iyileşme sürecine önemli katkı sağlamaktadır.

Bu bağlamda, açık kalp cerrahisinde acil hastaların yönetimi, cerrahi tekniklerin, perioperatif bakımın ve yoğun bakım süreçlerinin titizlikle ele alınmasını zorunlu kılar. Bu kitap bölümü, güncel literatür ve kılavuzlar ışığında acil durumlarda açık kalp cerrahisinin cerrahi ve yoğun bakım yönetimine dair kapsamlı bir bakış sunmayı amaçlamaktadır.

Acil Durumların Nedenleri

Açık kalp cerrahisini gerektiren acil durumlar, genellikle ani başlayan ve yaşamı tehdit eden kardiyovasküler patolojilerden kaynaklanır. Bu durumların doğru şekilde tanımlanması ve uygun müdahalenin hızla gerçekleştirilmesi, hastanın hayatta kalma şansını önemli ölçüde artırır. Acil cerrahi müdahaleye yol açan başlıca nedenler aşağıda açıklanmıştır:

1. Travmatik Kardiyak Yaralanmalar

Travmalar, özellikle künt veya penetran göğüs yaralanmaları, kardiyak tamponad, ventriküler rüptür veya büyük damar yaralanmaları gibi hayatı tehdit eden durumlara yol açabilir. Penetran travmalar sırasında sıklıkla perikardiyal kanamalar görülür ve hızlı cerrahi müdahale gerektirir (British Journal of Surgery,

1994). Künt travmalarda ise kalp kontüzyonu veya mitral kapak rüptürü gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir.

2. Akut Miyokard Enfarkt s ne Bağlı Komplikasyonlar

Akut miyokard enfarktüsü (MI), acil cerrahi müdahale gerektiren bir dizi komplikasyona yol açabilir. Bunlar arasında:

- **Serbest Duvar Rüptürü:** Genellikle ani hemodinamik c k  le kendini gösterir ve acil cerrahi gerektirir.
- **Ventriküler Septal Defekt:** Sol-sağ şant oluşumuna neden olan bu durum, kardiyojenik  ok ve ani ölüm riski taşır.
- **Papiller Kas Rüptürü:** Akut mitral yetmezliğine yol açar ve hızla cerrahi müdahale gerektirir (Panza & ark., 2018).

3. Akut Aort Diseksiyonu

Akut aort diseksiyonu (aort yırtılması), aort duvarının intima tabakasının yırtılması sonucu kanın media tabakaya sızması ile oluşur. Özellikle tip A diseksiyonlar, aort kapağı yetmezliği, kardiyak tamponad ve miyokard iskemisi gibi komplikasyonlara yol açabilir. Bu durum, yüksek mortalite oranıyla ilişkilidir ve cerrahi müdahale olmadan 24 saat içinde mortalite oranı %50'ye ulaşabilir (Erbel & ark., 2014).

4. Kalp Kapak Patolojileri

Ciddi enfektif endokardit, protez kapak komplikasyonları ve ani kapak yetmezlikleri gibi patolojiler, hızlı ilerleyen hemodinamik instabiliteye neden olabilir. Bu durumlarda cerrahi müdahale, mortaliteyi azaltmak için kritik öneme sahiptir (Habib & ark., 2015).

5. Perikardiyal Tamponad

Travmalar, maligniteler veya aort diseksiyonu gibi durumlarda perikardiyal boşlukta sıvı birikimi olabilir. Bu, kalbin diastolik dolumunu kısıtlayarak akut kardiyojenik şoka neden olur. Acil cerrahi drenaj veya perikardiyal pencere açılması hayati önem taşır (Adler & ark., 2015).

6. Diğer Nedenler

- **Pulmoner Emboli:** Özellikle masif pulmoner emboliler, sağ ventriküler yetmezlik ve şok ile kendini gösterebilir. Cerrahi embolektomi bazen tek tedavi seçeneğidir.
- **Konjenital Kalp Kusurları:** Özellikle çocuklarda ani başlayan klinik tablolar, cerrahi onarım gerektirebilir.

Bu tür acil durumların yönetiminde, klinik değerlendirme, görüntüleme ve laboratuvar bulgularıyla hızlı tanı koyma ve multidisipliner bir yaklaşım esastır.

Bölümün Amacı

Acil durumlarda açık kalp cerrahisi, hayatı tehdit eden kardiyovasküler patolojilerin tedavisinde hem cerrahi hem de yoğun bakım süreçlerinin titizlikle planlanmasını gerektirir. Bu kitap bölümü, acil durumlarda cerrahi tekniklerin seçimi ve yoğun bakım yönetiminde yol gösterici bir rehber sunmayı hedeflemektedir. Bölüm, özellikle karmaşık klinik senaryoların yönetimi için sağlık profesyonellerine kapsamlı bilgi sağlamayı amaçlar.

1. Cerrahi Tekniklerde Rehberlik

Bu bölüm, açık kalp cerrahisinin acil durumlara özgü cerrahi yaklaşımlarını detaylandıracaktır:

- **Acil Cerrahi Teknikleri:** Akut aort diseksiyonu, ventriküler septal defekt, serbest duvar rüptürü, papiller kas rüptürü gibi kritik durumlar için kullanılan cerrahi stratejiler.
- **Zaman Yönetimi:** Cerrahi kararların hızlı alınması ve hasta hemodinamiğinin cerrahi öncesi stabilize edilmesi için gereken yaklaşımlar.
- **Acil Durumlarda Multidisipliner Yaklaşım:** Hastaya yapılan müdahalenin hızlı, dikkatli ve efektif olmasını sağlamak
- **Komplikasyonların Yönetimi:** Ameliyat sırasında ve sonrasında karşılaşılabilecek komplikasyonların cerrahi müdahale ile önlenmesi ve tedavisi.

2. Yoğun Bakım Yönetiminde Rehberlik

Açık kalp cerrahisi sonrası yoğun bakım yönetimi, hastanın iyileşme sürecini ve prognozunu doğrudan etkileyen faktörlerden biridir:

- **Hemodinamik Destek:** Kardiyojenik şok, volüm yüklenmesi ve inotrop desteği gerektiren durumların yönetimi.
- **Respiratuvar Destek:** Mekanik ventilasyon, ekstübasyon kriterleri ve pulmoner komplikasyonların (ör. ventilatörle ilişkili pnömoni) önlenmesi.

- **Multiorgan Disfonksiyonu:** Akut böbrek yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu ve serebral komplikasyonlar gibi durumların tedavi protokolleri.
- **Enfeksiyon Kontrolü:** Cerrahi alan enfeksiyonları ve septik komplikasyonların önlenmesi için yoğun bakım protokolleri.

3. Multidisipliner Yaklaşım

Acil açık kalp cerrahisi, yalnızca cerrahın değil, multidisipliner bir ekibin koordinasyonunu gerektirir. Kardiyologlar, kalp cerrahları, anesteziistler, yoğun bakım uzmanları, hemşireler ve perfüzyonistler, ameliyat öncesinden başlayarak ameliyat sırasındaki ve sonrasındaki süreçlerde aktif rol oynar. Perfüzyonistler, kardiyopulmoner bypass cihazının yönetiminden sorumlu olup, cerrahinin başarısında hayati bir rol oynarlar (Gravlee & ark., 2015).

4. Güncel Rehberler ve Kanıta Dayalı Uygulamalar

Bu bölüm, uluslararası rehberlerden ve güncel literatürden faydalanarak, cerrahi ve yoğun bakım süreçlerinde en iyi uygulamalara yönelik kanıta dayalı bilgiler sunacaktır. Özellikle Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Derneği (EACTS) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) gibi kuruluşların yayımladığı kılavuzlar göz önünde bulundurulacaktır (Nienaber & ark., 2020).

Bölümün Hedef Kitlesi

Bu rehber, kardiyotorasik cerrahlar, anesteziistler, yoğun bakım uzmanları, perfüzyonistler, hemşireler ve kardiyologlar başta olmak üzere, kardiyovasküler cerrahi alanında çalışan tüm sağlık

profesyonelleri için tasarlanmıştır. Ayrıca, tıp fakültesi öğrencileri ve klinik araştırmacılar için de değerli bilgiler sunmayı hedefler.

Bu bölüm, acil durumlarda cerrahi ve yoğun bakım yönetiminin temel ilkelerini ortaya koyarak, hasta bakım kalitesini artırmayı ve profesyonellerin karar verme süreçlerine rehberlik etmeyi amaçlamaktadır.

1. Acil Hasta Değerlendirme ve Hazırlık

Acil açık kalp cerrahisi gerektiren hastalarda değerlendirme ve hazırlık süreci, zaman kısıtlamaları ve klinik instabilite nedeniyle standart prosedürlerden farklıdır. Bu süreçte doğru tanı ve hızlı müdahale, hasta prognozunu önemli ölçüde etkiler. Aşağıda acil hasta değerlendirme ve hazırlık süreçleri detaylandırılmıştır.

Klinik Değerlendirme

Acil açık kalp cerrahisi gerektiren bir hastada multidisipliner klinik değerlendirme, tanı koyma ve cerrahi hazırlık açısından kritik bir adımdır:

- **Hasta Hikayesi:** Hasta hikayesi, travma, akut miyokard enfarktüsü veya enfeksiyon gibi cerrahi gereksinimi ortaya çıkarabilecek durumların belirlenmesi için önemlidir. Özellikle göğüs ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi semptomlar dikkatlice değerlendirilmelidir (Erbel & ark., 2014).
- **Fizik Muayene:** Kardiyak üfürümler, ciltte soğukluk, juguler venöz distansiyon gibi hemodinamik instabilite belirtileri hızla değerlendirilmelidir. Ayrıca, perikardiyal

tamponadı düşündürebilecek düşük tansiyon ve nabız paradoksus gibi bulgular dikkate alınmalıdır (Adler & ark., 2015).

- **Hemodinamik Stabilité Değerlendirmesi:** Kardiyojenik şok gibi durumlarda invaziv kan basıncı monitorizasyonu ve Swan-Ganz kateterizasyonu gibi ileri hemodinamik ölçümler kullanılabilir (Mehta & ark., 2015).

Tanısal Görüntüleme

Acil durumlarda tanısal görüntüleme yöntemleri, cerrahi planlamanın temel taşlarından biridir:

- **Ekokardiyografi:** Hem transtorasik hem de transözofageal ekokardiyografi, kalp fonksiyonlarının ve anatomik anormalliklerin hızlı değerlendirilmesi için vazgeçilmezdir. Örneğin, akut aort diseksiyonlarında diseksiyon flebi tespiti için sıklıkla kullanılır (Nienaber & ark., 2020).
- **BT Anjiyografi:** Akut aort diseksiyonu ve pulmoner emboli gibi hayatı tehdit eden durumların tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar. Bu yöntem, cerrahi planlama için anatomik detayların belirlenmesinde oldukça etkilidir (Erbel & ark., 2014).
- **Laboratuvar Testleri:** Troponin, D-dimer, laktat ve koagülasyon profili gibi testler, akut koroner sendrom veya kanama riski gibi durumların değerlendirilmesinde

kullanılır. Özellikle laktat düzeyleri, doku perfüzyonunun ve hemodinamik stabilitenin dolaylı bir göstergesi olarak değerlidir (Habib & ark., 2015).

Cerrahiye Hazırlık

Acil cerrahilerde, zaman kısıtlamaları nedeniyle hazırlık süreci hızlandırılmış protokollere dayanır:

- **Preoperatif Hazırlık Protokolleri:** Hızlı preoperatif değerlendirme, hastanın cerrahi sırasında karşılaşabileceği komplikasyon riskini azaltmak için önemlidir. Özellikle hemodinamik instabilitesi olan hastalarda volüm replasmanı, inotropik destek ve mekanik ventilasyon desteği gerekebilir (Gravlee & ark., 2015).
- **Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi:** Ameliyat öncesinde kanama riski (örneğin, antikoagülan kullanımı), organ disfonksiyonları (örneğin, akut böbrek yetmezliği) ve enfeksiyon bulguları gibi risk faktörleri hızla değerlendirilmelidir. Bu süreçte multidisipliner ekip koordinasyonu önemlidir (Adler & ark., 2015).
- **Operasyon Şartlarının Hızla Sağlanması:** Cerrahi operasyon kararı verilen hastalar için cerrahi müdahale ekibi hızla anestezi ekibi ve perfüzyonistlerle koordine olmalı, olası riskler ve gelen hastanın hemodinamik durumu ile ilgili

veriler ekiplerle de paylaşılmalıdır. (Butterworth & ark., 2021)

2. Cerrahi Yönetim

Acil açık kalp cerrahisinde, hasta hayatını kurtarmaya yönelik zaman kritik müdahaleler gerektiren bir süreçtir. Bu süreçte kullanılan cerrahi tekniklerin ve operatif stratejilerin doğru bir şekilde uygulanması, mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltabilir. Cerrahi yönetim, acil durumlara özel teknikler ve zaman yönetimi stratejileriyle şekillenir.

Cerrahi Teknikler

Acil durumlarda açık kalp cerrahisi sırasında uygulanan teknikler, genellikle spesifik klinik tablonun gerekliliklerine göre belirlenir. Bu başlık altında, yaygın acil durumlar ve cerrahi yaklaşımlar açıklanmaktadır:

- **Aort Diseksiyonu Tamiri:** Tip A aort diseksiyonlarında, diseksiyonun olduğu bölgenin tamiri genellikle kardiyopulmoner bypass altında gerçekleştirilir. Prosedür, diseke olan aort segmentinin çıkarılmasını ve greft ile değiştirilmesini içerir. Aort kapağı diseksiyon nedeniyle etkilenmişse, aort kapak replasmanı veya onarımı da gerekebilir (Nienaber & ark., 2020).
- **Mitral Kapak Yetmezliği:** Akut mitral kapak yetmezliği genellikle papiller kas rüptürü gibi durumlarla ilişkilidir. Cerrahi müdahale, kapak replasmanı veya onarımını içerir.

Bu teknik sırasında cerrah, kalp fonksiyonlarını ve hemodinamik stabiliteyi korumak için hızlı ve etkin bir şekilde çalışmalıdır (David & Feindel, 2017).

- **Travmatik Kalp Yaralanmaları:** Künt veya penetran travmaların yol açtığı kalp yaralanmalarında cerrahi tedavi, perikardiyal tamponadın giderilmesi ve yaralanmış kalp dokusunun onarımı gibi müdahaleleri içerir. Penetran yaralanmalarda ventriküler onarım ve kanama kontrolü genellikle ilk adımdır (British Journal of Surgery, 1994).

Operatif Stratejiler

Acil açık kalp cerrahisi sırasında stratejik yaklaşım hem cerrah hem de multidisipliner ekip için hayati önem taşır. Operatif stratejiler, cerrahinin başarı oranını doğrudan etkiler.

- **Kardiyopulmoner Bypass Kullanımı ve Komplikasyonların Önlenmesi:** Kardiyopulmoner bypass (CPB), cerrahın kalbi geçici olarak devre dışı bırakmasını ve cerrahi işlemleri gerçekleştirmesini sağlar. Ancak, CPB kullanımına bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar arasında inflamatuvar yanıt, organ disfonksiyonu ve koagülopati bulunur. Bu nedenle, optimal heparinizasyon, düşük inflamatuvar prime solüsyonlarının kullanımı ve minimal bypass sürelerinin sağlanması gibi önlemler kritik öneme sahiptir (Gravlee & ark., 2015).

- **Zaman Yönetimi:** Acil açık kalp cerrahisi, zamanın kritik olduğu bir prosedürdür. Cerrahi ekibin hızlı karar alabilmesi ve operasyonun her aşamasını planlayabilmesi hayati önem taşır. Özellikle aort diseksiyonu gibi yüksek mortaliteye sahip durumlarda, ameliyathaneye transferden bypass başlatılmasına kadar geçen süre, cerrahinin sonuçlarını doğrudan etkileyebilir (Erbel & ark., 2014).

3. Anestezi Yönetimi

Acil kardiyovasküler cerrahilerde başarı mutidisipliner yaklaşıma bağlıdır. Gelen hastanın hemodinamik stabilitesine göre hazırlıklar yapılır. Hemodinamik şok tablosunda gelebilecek hastalar için vazopressörler mutlaka hazırlanmalıdır. Açık kalp cerrahisine alınacak hastaların tümü mutlaka invaziv arteriyel monitörizasyonla izlenmelidir. (Butterworth & ark., 2021)

Ancak acil kardiyovasküler girişimlerde, anestezi yönetiminde unutulmamalıdır ki, anestezi ajanlarının uygulanamayacağı kadar kötü klinik durumda olan hastalarla da karşılaşılabilir (örneğin, acil aort diseksiyonları, papiller kord rüptürü veya miyokardın spontan ya da travmatik rüptürü gibi). (Butterworth & ark., 2021).

Ancak acil kardiyovasküler girişimlerde anestezi yönetiminde unutulmamalıdır ki, anestezi ajanı uygulanamayacak kadar kötü klinikte hastalarla da karşılaşılabilir. (Butterworth et al., 2021)

Hemodinamisi stabil ya da stabile yakın izlenen hastalarda hastanın durumuna ve anesteziistin tercihiine bağlı benzodiazepinler

(1- 1.5 mg/kg i.v.) ya da propofol (2-3 mg/kg i.v) başta gelen indüksiyon ajanlarıdır. Analjezik amaçlı genellikle çalışmalarda miyokard üzerine koruyucu etkileri olan fentanyl (2mcg/kg i.v) ve kas gevşetici olarak ta roküronyum (0.6-1 mg/kg i.v.) tercih edilir. (Karaveli, 2021). Hastanın anestezi idamesi volatil bir ajanla (tercihen sevofluran %2) sağlanır. Hasta KPB ünitesine bağlandığında yarım saat aralıklarla kas gevşetici (roküronyum 0.15 mg/kg) ve lüzum halinde fentanyl 0.5-1 mcg/kg KPB ünitesi aracılığıyla uygulanır (Butterworth & ark., 2021).

3.1. Postoperatif İzlem

Postoperatif dönemde, hastaların sürekli izlenmesi, olası komplikasyonların erken tespiti ve tedavisi için gereklidir:

- **Vital Parametrelerin İzlenmesi:** Özellikle invaziv kan basıncı, kalp hızı, oksijen satürasyonu ve idrar çıkışı gibi parametrelerin sürekli monitorizasyonu, hemodinamik stabilitenin sağlanmasında kritik öneme sahiptir. Kalp debisinin invaziv yöntemlerle ölçülmesi de faydalı olabilir (Mariscalco et al., 2008).
- **Laboratuvar İzlemi:** Elektrolit dengesizlikleri, böbrek fonksiyonu (kreatinin, üre), laktat düzeyi ve inflamatuvar markerların (CRP, prokalsitonin) takibi, komplikasyonların erken tanınmasında önemli rol oynar.

3.2 Komplikasyon Yönetimi

Açık kalp cerrahisi sonrası sık görülen komplikasyonlar, mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerindendir. Yoğun bakım yönetimi, bu komplikasyonların önlenmesi ve yönetimini içerir:

- **Kardiyojenik Şok:** Cerrahi sonrası düşük kalp debisi sendromu olarak da bilinir. İntraaortik balon pompası (IABP) veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gibi cihazlarla mekanik destek sağlanabilir (Kapeliös & ark., 2014).
- **Akut Böbrek Yetmezliği (ABY):** ABY, cerrahi sonrası önemli bir komplikasyondur. Hemodinamik stabilitenin sağlanması ve gerektiğinde erken diyaliz uygulamaları, böbrek fonksiyonlarını koruyabilir (Mehta & ark., 2015).
- **Pulmoner Komplikasyonlar:** Mekanik ventilasyon süresinin uzaması, ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) riskini artırabilir. Erken ekstübasyon ve agresif solunum fizyoterapisi, pulmoner komplikasyonların önlenmesinde etkili yöntemlerdir (Habib & ark., 2015).
- **Nörolojik Komplikasyonlar:** Deliryum, nöbetler ve iskemik serebral olaylar gibi komplikasyonlar görülebilir. Beyin perfüzyonunun izlenmesi ve nörolojik değerlendirme protokolleri bu tür komplikasyonların erken yönetimi için önemlidir (Mariscalco & ark., 2008).

3.3 Hedefe Yönelik Tedaviler

Yoğun bakım sürecinde spesifik hedeflere yönelik tedavi stratejileri uygulanmalıdır:

- **İnotrop ve Vazopressör Desteği:** Dobutamin, noradrenalin gibi ilaçlarla kardiyak kontraktiliteyi artırmak ve kan basıncını stabilize etmek mümkün olabilir.
- **Sıvı Yönetimi:** Hipo- veya hipervoleminin önlenmesi, sıvı dengesinin dikkatli bir şekilde sağlanması ile mümkündür. Dinamik preload değerlendirme yöntemleri (örneğin, stroke volume variation) kullanılabilir (Gravlee & ark., 2015).
- **Antikoagülasyon ve Tromboprofilaksi:** Cerrahi sonrası embolik komplikasyonların önlenmesi için düşük molekül ağırlıklı heparin veya warfarin gibi ajanların kullanımı gerekir.

3.4 Multidisipliner Yaklaşım

Yoğun bakım yönetimi, multidisipliner ekip çalışmasını gerektirir. Kardiyologlar, yoğun bakım uzmanları, perfüzyonistler, anesteziistler ve hemşireler arasındaki koordinasyon, hasta bakımının kalitesini artırır. Ek olarak, hastanın fiziksel ve psikolojik iyileşmesini desteklemek için fizyoterapistlerin ve psikologların da süreçte yer alması faydalıdır (Gravlee & ark., 2015).

4. Klinik Uygulama: Hasta Yönetiminde Algoritmik Yaklaşım

Acil açık kalp cerrahisi için uygulanan klinik yönetim, genellikle algoritmik yaklaşımlar temelinde şekillenir:

- **Tanı ve Stabilizasyon:** Hasta kliniğine göre öncelikli olarak hemodinamik stabilizasyon sağlanır. Örneğin, hipotansiyon ve hipoksi durumunda oksijen terapisi ve sıvı resüsitasyonu uygulanır. Eş zamanlı olarak transtorasik veya transözofageal ekokardiyografi ile kesin tanıya ulaşılır (Erbel & ark., 2014).
- **Cerrahi Karar Alma:** Akut aort diseksiyonu gibi durumlarda cerrahi önceliklendirme yapılırken, komplikasyon riskleri hızlıca değerlendirilir.
- **Operasyon Ekibini Bilgilendirme:** Operasyon için gerekli hazırlığın hasta gelmeden titizlikle yapılması
- **Uygun anestezi yaklaşım:** Hasta hemodinamisi açısından en uygun anestezi protokolü ve anestezi ajanların uygulanması
- **Postoperatif Bakım:** Operasyon sonrası sıkı hemodinamik monitorizasyon ve komplikasyon yönetimi için multidisipliner bir ekip çalışması yapılır (Nienaber & ark., 2020).

4.1 Vaka Örnekleri

1. Vaka: Akut Aort Diseksiyonu

- **Klinik Durum:** 62 yaşında erkek hasta, ani başlangıçlı göğüs ağrısı ve bilinç kaybıyla acil servise başvurmuştur. Transtorasik ekokardiyografi diseksiyon flebini ortaya

koymuş, BT anjiyografide Stanford Tip A aort diseksiyonu tanısı konulmuştur.

- **Yönetim:** Hasta hızla hemodinamik olarak stabilize edilmiş, kardiyopulmoner bypass altında diseke segment greft ile değiştirilmiştir. Postoperatif dönemde sıvı dengesi ve nörolojik monitorizasyon ön planda tutulmuştur (Erbel & ark., 2014).

2. Vaka: Akut Mitral Yetmezliği

- **Klinik Durum:** 58 yaşında kadın hasta, akut sol kalp yetmezliği ve pulmoner ödem ile başvurmuştur. Ekokardiyografi, papiller kas rüptürü nedeniyle ciddi mitral yetmezlik göstermiştir.
- **Yönetim:** Hasta acilen ameliyata alınmış, mitral kapak replasmanı uygulanmıştır. Postoperatif dönemde pulmoner komplikasyonlar başarılı bir şekilde yönetilmiştir (David & Feindel, 2017).

3. Vaka: Travmatik Kardiyak Yaralanma

- **Klinik Durum:** 40 yaşında erkek hasta, künt göğüs travması sonrası şok tablosuyla acil servise başvurmuştur. Transözofageal ekokardiyografi sağ ventrikül perforasyonu ve perikardiyal tamponad tespit etmiştir.

- **Yönetim:** Hasta acilen ameliyata alınmış ve ventriküler onarım gerçekleştirilmiştir. Cerrahi sonrası dönemde mekanik ventilasyon ve sıvı yönetimi başarılı bir şekilde uygulanmıştır (British Journal of Surgery, 1994).

4.2. Klinik Karar Verme ve Sonuçların Değerlendirilmesi

Acil açık kalp cerrahisi sırasında ve sonrasında klinik karar verme süreci hem hastanın durumuna hem de cerrahi ekibin bilgi ve deneyimine bağlıdır. Komplikasyonların hızlı yönetimi, tedavi sürecindeki başarı oranını artırır:

- **Klinik Karar Mekanizmaları:** Hastanın tanı süreci, hemodinamik stabilizasyonu ve ameliyat sonrası komplikasyonların yönetimi için yapılandırılmış karar algoritmaları önemlidir.
- **Sonuçların Değerlendirilmesi:** Postoperatif morbidite ve mortalite oranları, tedavi stratejilerinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir.

5. Güncel Kılavuzlar ve Öneriler

Acil açık kalp cerrahisi ve yoğun bakım yönetimi, sürekli gelişen bilimsel literatür ve güncel kılavuzlarla desteklenmelidir. Bu bölümde, uluslararası kılavuzların sunduğu en iyi uygulama önerileri ve literatürden elde edilen kanıtlar ele alınmıştır.

5.1 Kanıta Dayalı Kılavuzlar

Açık kalp cerrahisi ve yoğun bakım yönetimine ilişkin birçok uluslararası kuruluş, rehber ve öneriler yayınlamaktadır. Bu kılavuzlar, tedavi standartlarını belirler ve klinisyenlere yol gösterir:

- **Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Derneği (EACTS) Kılavuzları:** Akut aort diseksiyonu, koroner arter bypass cerrahisi ve kalp kapak cerrahisi gibi alanlarda cerrahi stratejiler ve teknik yaklaşımlar konusunda detaylı bilgiler sağlar. Bu kılavuzlarda, özellikle komplikasyon yönetimi ve cerrahi sonrası bakım protokolleri vurgulanır (Erbel & ark., 2014).
- **Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) Kılavuzları:** AHA/ACC kılavuzları, koroner arter hastalıkları, mitral ve aort kapak patolojileri, cerrahi risk değerlendirmesi ve postoperatif bakım gibi konulara odaklanır. Ayrıca, yüksek riskli hastalarda mekanik dolaşım desteği gibi yenilikçi yaklaşımlar da önerilmektedir (Nishimura & ark., 2017).

5.2 Güncel Öneriler

Güncel kılavuzlardan elde edilen öneriler, hasta sonuçlarını iyileştirmek için cerrahi ve yoğun bakım süreçlerinde uygulanabilecek stratejileri kapsamaktadır:

- **Preoperatif Yönetim:**

- Hemodinamik instabilitesi olan hastalarda erken sıvı resüsitasyonu ve vazopressör desteği sağlanmalıdır.
- Görüntüleme yöntemleri hızlı ve etkin bir şekilde uygulanarak cerrahi planlama desteklenmelidir (Nienaber & ark., 2020).

- **Cerrahi Teknikler:**

- Kardiyopulmoner bypass süreleri minimumda tutulmalıdır. Uzun bypass süreleri, özellikle yaşlı ve organ disfonksiyonu olan hastalarda yüksek komplikasyon oranları ile ilişkilidir (Gravlee & ark., 2015).
- Acil durumlarda cerrahlar, ameliyat önceliklerini belirleyerek en kritik patolojiden başlamalıdır.

- **Yoğun Bakım Yönetimi:**

- Deliryum, nörolojik komplikasyonlar ve enfeksiyonların önlenmesi için multidisipliner ekip koordinasyonu sağlanmalıdır (Habib & ark., 2015).
- Mekanik ventilasyon süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalı ve erken ekstübasyon protokolleri uygulanmalıdır.

- **Postoperatif İzlem ve Takip:**

- Cerrahi sonrası dönemde hasta, yakın hemodinamik monitorizasyon altında tutulmalı ve erken mobilizasyon teşvik edilmelidir.
- Uzun dönem takiplerde, özellikle protez kapak replasmanı yapılan hastalarda antikoagülasyon yönetimi dikkatle planlanmalıdır (Nishimura & ark., 2017).

5.3 Araştırma Alanları ve Gelecek Perspektifleri

Açık kalp cerrahisi ve yoğun bakım yönetiminde ilerlemeler, yenilikçi teknolojilerin geliştirilmesi ve daha etkili tedavi stratejilerinin uygulanması ile mümkün olacaktır:

- **Mekanik Destek Sistemleri:** ECMO ve ventriküler destek cihazlarının kullanımı, cerrahi sonuçları iyileştirmek için yaygınlaşmaktadır.
- **Kişiselleştirilmiş Tedavi:** Genetik ve biyobelirteç bazlı yaklaşımlar, cerrahi ve yoğun bakım süreçlerinde bireysel hasta ihtiyaçlarına göre özelleştirilen protokoller oluşturmayı mümkün kılabilir.
- **Yapay Zekâ Destekli Yönetim:** Yoğun bakım ünitelerinde veri analizi ve karar destek sistemlerinde yapay zeka kullanımı, daha etkili hasta yönetimine olanak sağlayabilir.

6. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Acil açık kalp cerrahisi, multidisipliner bir ekip yaklaşımı, hızlı tanı ve zamanında müdahale gerektiren, yüksek riskli ve karmaşık bir süreçtir. Cerrahi müdahale ve yoğun bakım yönetimi, hastanın hayatını kurtarmak ve iyileşme sürecini optimize etmek için birbirini tamamlayan iki temel aşamadır. Bu bölüm, konunun genel bir değerlendirmesi ve gelecekteki araştırma yönelimlerine dair bir çerçeve sunmaktadır.

6.1 Sonuçlar

Acil açık kalp cerrahisinde başarı, cerrahi ve yoğun bakım süreçlerinin her aşamasında disiplinli bir yaklaşım benimsemekle mümkündür. Bölümde ele alınan başlıca sonuçlar şunlardır:

- **Erken Tanı ve Hazırlık:** Hasta hikayesi, fizik muayene ve tanısal görüntüleme, cerrahiye uygunluğun hızla değerlendirilmesi ve hasta stabilizasyonu için hayati öneme sahiptir.
- **Cerrahi Yönetim:** Kardiyopulmoner bypass ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler, komplikasyonların önlenmesine ve cerrahi sonuçların iyileştirilmesine katkıda bulunmuştur.
- **Anestezi Yönetim:** Preoperatif hemodinamik stabilitenin sağlanması, intraoperatif komplikasyonların önüne geçilmesi ve yoğun bakım sürecine hastanın hazırlanmasında önemli roller oynamaktadır.

- **Yoğun Bakım Yönetimi:** Postoperatif izlem, komplikasyon yönetimi ve multidisipliner yaklaşım, hasta prognozunu belirlemede kritik bir rol oynar.
- **Kanıt Dayalı Uygulamalar:** Güncel kılavuzların ve araştırmaların takip edilmesi, en iyi klinik uygulamaların sağlanmasını mümkün kılar.

6.2 Gelecek Perspektifleri

Acil açık kalp cerrahisi ve yoğun bakım yönetiminde gelecekteki araştırmalar ve yenilikler, hasta sonuçlarını iyileştirme ve klinik uygulamalarda daha etkili stratejiler geliştirme potansiyeline sahiptir:

- **Yenilikçi Teknolojiler:** Kardiyopulmoner bypass cihazlarının daha az inflamatuvar yanıt oluşturan modellerle geliştirilmesi ve intraoperatif görüntüleme teknolojilerinin kullanımı, cerrahi sonuçları iyileştirebilir.
- **Kişiselleştirilmiş Tedavi:** Genomik tıp ve biyobelirteçler, yüksek riskli hastaların cerrahi ve yoğun bakım süreçlerini bireyselleştirmek için kullanılabilir.
- **Yapay Zeka ve Büyük Veri Analizi:** Yoğun bakım ünitelerinde veri analizi ve karar destek sistemleri için yapay zekanın kullanımı, komplikasyonların erken tespiti ve yönetimini kolaylaştırabilir.
- **Hibrit Cerrahi ve Minimal İnvaziv Teknikler:** Giderek yaygınlaşan hibrit cerrahi teknikler, açık cerrahi ve perkütan

yaklaşımların bir kombinasyonu olarak uygulanmaktadır. Bu, özellikle daha az travmatik müdahalelerin hedeflendiği acil durumlarda önemli bir gelişme sağlayabilir.

6.3 Klinik Çıkarımlar

Bu bölümde sunulan bilgiler, sağlık profesyonellerine acil açık kalp cerrahisi ve yoğun bakım yönetimi için kapsamlı bir rehber sunmaktadır. Özellikle multidisipliner bir ekip yaklaşımının vurgulanması, bu tür karmaşık durumların yönetiminde hasta sonuçlarını iyileştirme potansiyeli taşımaktadır. İlerleyen yıllarda, teknolojik ve bilimsel gelişmelerin entegrasyonu, klinik uygulamalarda önemli değişikliklere yol açacaktır.

Ekler

Bu bölüm, açık kalp cerrahisinde acil durumların cerrahi ve yoğun bakım yönetimi sırasında kullanılabilecek şemalar, algoritmalar ve protokollerle detaylandırılmıştır. Sağlık profesyonellerinin hızlı karar vermesini kolaylaştırmak ve pratik bir rehber sunmak amacıyla düzenlenmiştir.

Ek 1: Acil Durum Yönetim Algoritması

Amaç: Acil açık kalp cerrahisi gerektiren hastalarda tanı ve müdahale süreçlerini hızlandırmak.

1. Hasta Kabulü ve Stabilizasyon:

- Anamnez: Göğüs ağrısı, senkop, nefes darlığı belirtilerine dikkat edilmelidir.

- Fizik muayene: Pulsus paradoksusu, hipotansiyon, juguler venöz distansiyon değerlendirilir (Erbel & ark., 2014).
- Stabilizasyon: Hipotansiyon varsa sıvı replasmanı ve inotropik destek sağlanır.

2. Görüntüleme ve Laboratuvar Testleri:

- Transtorasik Ekokardiyografi (TTE): Perikardiyal tamponad veya diseksiyon flebi araştırılır.
- BT Anjiyografi: Aort diseksiyonu veya pulmoner emboli tanısında altın standarttır.
- Laboratuvar testleri: Troponin, D-dimer, kreatinin, laktat seviyeleri ölçülmelidir (Nienaber & ark., 2020).

3. Cerrahi Müdahale Planlama:

- Cerrahi ekip bilgilendirilir.
- Ameliyat ekibine haber verilerek kardiyopulmoner bypass hazırlığı yapılır.
- Acil durumlarda preoperatif değerlendirme hızlandırılmış protokollerle gerçekleştirilir.

4. Postoperatif İzlem ve Yoğun Bakım:

- Yoğun bakımda vital parametreler izlenir.
- Komplikasyonlar erken tanı ve tedaviyle yönetilir.

Ek 2: Kardiyopulmoner Bypass (CPB) Protokolü

Amaç: Kardiyopulmoner bypass sırasında güvenli ve etkili bir işlem protokolü sunmak.

1. Başlangıç:

- Heparinizasyon: Hedef ACT> 400 saniye olmalıdır (Gravlee & ark., 2015).
- Prime solüsyonları: İnflamasyonu azaltıcı çözeltiler kullanılır.

2. Operasyon Sırasında:

- Kan gazları düzenli olarak ölçülür.
- Kan akışı ve basınç kontrol edilir (hedef MAP (mean arterial pressure): 50-70 mmHg).
- Hedef sıcaklık: Hipotermi (28–32°C) veya normotermi, patolojiye göre belirlenir (Gravlee & ark., 2015).

3. Bypass Sonrası:

- Protaminle heparin nötralizasyonu.
- Kanama kontrolü ve dolaşım değerlendirmesi yapılır.

Ek 3: Acil Perfüzyon Protokolü

Amaç: Acil açık kalp cerrahisi sırasında kardiyopulmoner bypass (CPB) sürecinin güvenli, hızlı ve etkili bir şekilde yönetilmesi için perfüzyonistlerin izlemesi gereken adımları belirlemek.

1. Hazırlık Aşaması

Acil durumlarda perfüzyonist, CPB sürecine başlamadan önce hazırlıklarını hızla tamamlamalıdır:

- **Cihaz Hazırlığı:**
 - Kardiyopulmoner bypass cihazı acil kullanım için hazır olmalıdır.
 - Prime solüsyon hazırlanmalı (örneğin, dengeli elektrolit solüsyonu veya heparinize edilmiş salin kullanılabilir).
 - Tüm bağlantılar sızdırmazlık açısından kontrol edilmelidir.
- **Heparinizasyon:**
 - Hedef ACT (Activated Clotting Time): >400 saniye. Gerekirse ek heparin uygulanır (Gravlee & ark., 2015).
- **Kan Ürünleri ve Yedek Donanım:**
 - Acil durumda kullanılabilecek yedek kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma) temin edilmelidir.
 - Yedek cihazlar ve ekipmanlar (örneğin, oksijenatör, pompa başlıkları) hazır tutulmalıdır.

2. Operasyon Sırasında Yönetim

CPB başladığında, perfüzyonist işlem boyunca aşağıdaki adımları dikkatle izlemelidir:

- **Kan Akışı ve Basınç İzlemi:**

- Kan akış hızı: Hastanın yüzey alanına göre 2.4–2.8 L/dak/m² olarak ayarlanmalıdır.
- Arteriyel basınç: Hedef MAP (ortalama arter basıncı): 50–70 mmHg.

- **Gaz Değişimi ve Kan Gazı Analizi:**

- Oksijenizasyon: PaO₂ 150–250 mmHg aralığında tutulmalıdır.
- Karbondioksit kontrolü: PaCO₂ 35–45 mmHg arasında olmalıdır.
- pH seviyesi: 7.35–7.45 aralığında sabit tutulmalıdır.

- **Sıcaklık Yönetimi:**

- Hipotermik cerrahilerde: Hedef sıcaklık 28–32°C arasında tutulur.
- Normotermik cerrahilerde: Hedef sıcaklık 36°C'nin altına düşmemelidir (Gravlee et al., 2015).

3. Olası Komplikasyonların Yönetimi

CPB sırasında perfüzyonistlerin karşılaşabileceği komplikasyonlar ve bu durumların yönetimi aşağıda belirtilmiştir:

- **Hemodinamik İnstabilite:**
 - Düşük akım: Akım hızını artırın ve dolaşım dirençlerini yeniden değerlendirin.
 - Yüksek arteriyel basınç: Vazodilatör (örneğin, nitrogliserin) kullanımı gerekebilir.
- **Gaz Kaçakları veya Oksijenatör Arızası:**
 - Hızla yedek oksijenatör devreye alınmalıdır.
- **Kanama veya Koagülopati:**
 - Tromboz riskine karşı ACT düzenli olarak kontrol edilmelidir.
 - Kanama durumunda, taze donmuş plazma veya trombosit süspansiyonu infüzyonu planlanır.

4. Bypass Sonrası Yönetim

Bypass sonrası dönemde perfüzyonist, dolaşımın normale döndüğünden ve tüm cihazların düzgün şekilde kapatıldığından emin olmalıdır:

- **Heparin Nötralizasyonu:**
 - Protamin sülfat kullanılarak heparin etkisi nötralize edilir (1 mg protamin = 100 IU heparin).
- **Hava Embolisi Kontrolü:**
 - Hava embolisi riskini azaltmak için devrelerden hava tahliyesi yapılmalıdır.
- **Ekipman Temizliği ve Kontrol:**

- Cihazlar sterilizasyon için ayrılmadan önce hasar kontrolü yapılır.

5. Postoperatif Destek

Cerrahi tamamlandıktan sonra perfüzyonist, yoğun bakım ekibine yardımcı olmak için destek sağlar:

- **Kan Gazı Analizi:** Postoperatif ilk 2 saatte sık aralıklarla kan gazı analizi yapılmalıdır.
- **Hedefe Yönelik Destek:** ECMO gibi mekanik dolaşım destek cihazlarının takibi, gerektiğinde devreye alınması.

Ek 4: Ventilasyon Yönetimi Protokolü

Amaç: Postoperatif ventilasyon sürecinin optimize edilmesi.

1. Mekanik Ventilasyon:

- Başlangıç parametreleri: Tidal volüm: 6-8 mL/kg, PEEP: 5-10 cmH₂O.
- Oksijenasyon hedefleri: PaO₂ > 60 mmHg, SpO₂ > %92 (Gravlee et al., 2015).

2. Ekstübasyon Kriterleri:

- Stabil hemodinamik durum.
- Spontan solunum ve yeterli gaz değişimi ile birlikte arteriel kan gazı takibi
- Nöromusküler blokajın tamamen çözülmesi.

Ek 5: Antikoagölasyon Yönetimi Protokolü

Amaç: Tromboembolik komplikasyonların önlenmesi.

1. Cerrahi Sonrası İlk 24 Saat:

- Profilaktik düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) başlanır (Habib & ark., 2015).

2. Orta Dönem:

- Oral antikoagülanlar (örneğin, warfarin veya DOAC'lar) INR hedefi: 2.0–3.0 (Nishimura & ark., 2017).

Ek 6: Hasta Eğitim Rehberi

Amaç: Taburculuk sonrası hasta ve aile eğitimi.

1. İlaç Yönetimi:

- Antikoagülan, antihipertansif ve diüretik ilaçların kullanımı açıklanır.

2. Komplikasyon Belirtileri:

- Göğüs ağrısı, nefes darlığı, şişlik gibi belirtilerde derhal sağlık kuruluşuna başvurma önerilir.

KAYNAKÇA

Acharya D. (2018). Predictors of Outcomes in Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *Cardiology in review*, 26(5), 255–266. <https://doi.org/10.1097/CRD.000000000000190>

Adler, Y., Charron, P., Imazio, M., et al. (2015). 2015 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, 36(42), 2921–2964. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>

British Journal of Surgery, Volume 81, Issue 11, November 1994, Pages 1572–1575, <https://doi.org/10.1002/bjs.1800811106>

Butterworth, J. F., Mackey, D. C., & Wasnick, J. D. (2021). *Klinik anesteziyoloji* (Ö. Moralı, Ed.; 5. Baskı). Güneş Tıp Kitabevleri.

David, T. E., & Feindel, C. M. (2017). Mitral valve surgery: Repair or replacement? *Circulation*, 135(8), 708-721. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(96\)01020-2](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(96)01020-2)

ElBardissi, A. W., Aranki, S. F., Sheng, S., O'Brien, S. M., & Greenberg, C. C. (2012). Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 143(2), 273-281. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.10.029>

Erbel, R., Aboyans, V., & Boileau, C. (2014). 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases. *European Heart Journal*, 35(41), 2873–2926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>

Gravlee, G. P., Davis, R. F., & Stammers, A. H. (2015). Cardiopulmonary Bypass and Mechanical Support: Principles and Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., et al. (2015). 2015 ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis. *European Heart Journal*, 36(44), 3075–3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>

Kapeliös, C. J., Terrovitis, J. V., & Nanas, J. N. (2014). Current and future applications of the intra-aortic balloon pump. *Current opinion in cardiology*, 29(3), 258–265. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000059>

Karaveli A. Endovasküler Aort Onarımında Anestezi Yönetimi. *GKDA Derg.* 2021;27(4):272-80

Mariscalco, G., Lorusso, R., Dominici, C., Renzulli, A., & Sala, A. (2008). Acute kidney injury: A relevant complication after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 86(4), 1137-1143. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.04.123>

Mehta, R. H., Grab, J. D., O'Brien, S. M., Bridges, C. R., Gammie, J. S., Haan, C. K., & Ferguson, T. B. (2015). Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*, 114(21), 2208-2216. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573>

Nienaber, C. A., Clough, R. E., Sakalihasan, N., Suzuki, T., Gibbs, R., Mussa, F., ... & Evangelista, A. (2020). Aortic dissection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 1-18. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.71>

Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., et al. (2017). 2017 AHA/ACC Focused Update on the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*, 135(25), e1159-e1195. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000503>

BÖLÜM III

Antibiyotik Kullanımı ve Hepatotoksisite

Mahmut KÖYLÜ¹

Giriş

Antibiyotiklerin, ilaç kaynaklı karaciğer hasarının önemli bir nedeni olarak kabul edilmesi, tıp camiasında dikkate alınması gereken kritik bir meseledir. Her ne kadar bu tür hasarın sıklığı, antibiyotiklerin yıllık reçete miktarlarıyla kıyaslandığında görece düşük olsa da özellikle nüfus bazlı tahminler, antibiyotik kaynaklı hepatotoksisitenin 100.000 nüfusta yalnızca 5'ten az bir sıklıkla meydana geldiğini göstermektedir. Ancak bu rakam, antibiyotiklerin piyasaya sürülmesinin ardından geri çekilmesinin temel nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Antibiyotiklere bağlı

¹ PhD St., Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.D, Adana/Türkiye, Orcid: 0009-0004-2106-983X, mahmut.02085@gmail.com

hepatotoksisite çoğu zaman asemptomatik ve geçici bir seyir izlemesine rağmen, bazı durumlarda ciddi sonuçlar doğurabilir. Örneğin, önemli morbidite, karaciğer nakli ihtiyacı ve hatta akut karaciğer yetmezliği nedeniyle ölüm vakaları rapor edilmiştir. Bu durumlar, ilaçların güvenliği ve hasta yönetimi üzerindeki etkilerini daha da ciddileştirmektedir. Son yıllarda Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), bu sorunları ele almak amacıyla hem klinik öncesi hem de klinik aşamalarda antibiyotiklerin potansiyel hepatotoksisitesine yönelik çeşitli düzenlemeler getirmiştir. Ancak, bu düzenlemelerin etkinliği, ilaç geliştirme sürecinde toplanan verilere dayanarak onaydan sonra hepatotoksisitenin tahmin edilmesinin zorluğu göz önünde bulundurulduğunda sorgulanabilir hale gelmektedir. Toplumsal farkındalık, belirli antibiyotikleri hedef alan düzenleyici kurumların aksiyonlarıyla artmış durumda ve bu durum birincil bakım hekimlerinin mevcut tedavi ajanları ile ciddi karaciğer hasarı riski konusunda daha bilinçli hareket etmelerini zorunlu kılmaktadır aynı zamanda hızlı tanı süreçleri için gerekli derinlemesine araştırmalara erişimde de çeşitli zorlukları barındırmaktadır. Özellikle tüberküloz dışındaki endikasyonlar için kullanılan antibiyotikler üzerine odaklanarak, hepatik yan etki ve hepatotoksisite ile ilgili çalışmalara ulaşılmıştır. Bu alışma, alan uzmanlarının gelecekteki tedavi stratejilerini şekillendirmelerine yardımcı olabileceği gibi, aynı zamanda hasta güvenliğini artırma hedefi doğrultusunda da önemli bir katkı sağlayacaktır. Bu bağlamda, antibiyotik kaynaklı hepatotoksisite ile ilgili farkındalığın artırılması ve etkili bir yönetim stratejisinin oluşturulması, önümüzdeki dönemde sağlık profesyonellerinin en önemli görevlerinden biri olmaya devam edecektir.

1. Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotik kullanımının uluslararası düzeyde izlenmesi ve karşılaştırılması, sağlık politikalarının oluşturulmasında büyük önem taşımaktadır. İlaç kullanımına yönelik verilerin kutu sayısı, reçete sayısı ve tüketilen ilaç adedi gibi metrikler üzerinden hesaplanması, yalnızca yerel düzeyde bir değerlendirme sunmaktadır. Bu nedenle, DSÖ tarafından önerilen ATC/DDD metodolojisi, global ölçekteki antibiyotik kullanımını standartlaştırarak anlamlı karşılaştırmalar yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. ATC sistemi, moleküllerin 5 farklı seviyede tanımlanmasıyla hem tedavi hem de farmakolojik sınıflandırma açısından zengin bir veri seti sunmaktadır. Bu metodolojinin benimsenmesi, sağlık sistemlerinin antibiyotik tüketimi üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve gereksiz kullanımı azaltmak adına hayati bir adım olacaktır (Hutchinson & ark., 2004).

ATC kodu	ATC Kategorisi	Açıklama
J	Sistemik kullanım için genel anti-infektifler	1. seviye, anatomik ana grup
J01	Sistemik kullanım için antibakteriyeller	2. seviye, terapötik ana grup
J01C	Beta-laktam antibakteriyeller, penisilinler	3. seviye, terapötik/farmakolojik alt grup
J01C A	Geniş spektrumlu penisilin	4. seviye kimyasal/terapötik/farmakolojik alt grup
J01C A04	Amoksisilin	5. seviye, kimyasal bileşik için alt grup

Çizelge 1.2.'de bu sınıflandırmaya örnek verilmektedir.

DDD, "yetişkinlerde ilacın ana endikasyonu için kullanıldığı varsayılan günlük ortalama idame dozu" olarak tanımlanmasıyla, ilaç kullanımının standartlaştırılmasında önemli bir araç sunmaktadır. Bu kavram, belirli bir ilacın terapötik amaçlarla günlük olarak ne kadar alındığını iyi bir şekilde yansıtmakta ve böylece ilaç tüketiminin daha iyi analiz edilmesine olanak tanımaktadır. ATC/DDD metodolojisi sayesinde, farklı doz ve dozaj formlarının

yanı sıra kullanım süresi gibi değişkenler göz ardı edilerek, 1000 kişi başına düşen günlük doz hesaplanmakta ve bu sayede ülkeler arasında karşılaştırmalar yapılabilmektedir. Bu süreç, sağlık politikalarının geliştirilmesi ve ilaç kullanımının etkinliğinin artırılması açısından büyük öneme sahiptir. Dolayısıyla, DDD kavramının sağlık alanında uluslararası standartların belirlenmesinde ne denli kritik bir rol oynadığı açıkça görülmektedir (Olsen & ark., 2018).

1.1.Antibiyotiklerin Mekanizması

Antibiyotik direnci, günümüz sağlık sorunları arasında önemli bir yer tutmaktadır ve bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için antibiyotiklerin etki mekanizmalarının derinlemesine incelenmesi gereklidir. Antibiyotiklerin işleyiş biçimlerinin özümlemesi, hem direnç geliştiren bakterilerin nasıl evrildiğini anlamamıza yardımcı olacak hem de gelecekteki tedavi yöntemlerini şekillendirecektir. Bu bağlamda, antibiyotiklerin etki mekanizmalarının detaylı bir şekilde analiz edilmesi, hem hekimler hem de araştırmacılar için kritik bir öneme sahiptir. Bu sorunu ele alırken, multidisipliner bir yaklaşım benimsemek, daha etkili stratejiler geliştirilmesine katkı sağlayacaktır (Abushaheen & ark., 2020):

Hücre duvarı sentezi üzerine etki: bakterilerin hayati işlevleri üzerindeki hücre duvarının kritik rolünü ve antibiyotiklerin bu yapıyı hedef alarak sağladığı yenilikçi yaklaşımları etkili bir şekilde özetlemektedir. Beta-laktam antibiyotikler ve glikopeptidlerin hücre duvarı sentezini inhibe etme mekanizması, antibiyotik direncine karşı mücadelede önemli bir strateji sunmaktadır. Hücre duvarı biyolojisi üzerine daha fazla araştırma

yapılması, yeni ve etkili antibiyotiklerin geliştirilmesi açısından büyük bir potansiyele sahiptir.

Protein sentezi inhibisyonu: Protein sentezi, mikroorganizmaların hayati işlevlerini sürdürebilmesi için kritik öneme sahiptir. Makrolid, aminoglikozit, tetrasiklin ve kloramfenikol gibi antibiyotiklerin, bakteriyel ribozom üzerindeki inhibe edici etkisi, bu süreçte önemli bir müdahale mekanizması sunmaktadır. Bu tür bilgiler, antibiyotiklerin işleyişini anlamak açısından büyük önem taşımaktadır (Abushaheen & ark., 2020).

Nükleik asit sentezi inhibisyonu: Florokinolonların gram negatif ve gram pozitif bakteriler üzerindeki etkisi, DNA replikasyonunu inhibe ederek bakteriyel hücrelerin hayatta kalma yetisini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu mekanizma, bu antimikrobiyallerin etkinliğini artırmakta ve direnç gelişimini sınırlamaya yardımcı olmaktadır.

Metabolik yolların veya bakteriyel enzimlerin inhibisyonu: Tetrahidrofolatın biyosentetik süreçlerdeki önemi göz önüne alındığında, sülfonamidlerin ve trimetoprimin folik asit metabolizmasına olan etkileri, mikroorganizmaların kontrolü açısından kritik bir rol oynamaktadır. Bu mekanizmaların derinlemesine incelenmesi, antibakteriyel stratejilerin geliştirilmesi için önemli fırsatlar sunmaktadır.

Hücre membranı üzerine etki: Polimiksinlerin hücre membranındaki etkisi, osmotik dengeyi bozarak hücre ölümünü tetiklemesi bakımından önemli bir konudur. Bu mekanizmanın anlaşılması, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yenilikçi stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

1.2.Antibiyotiklerin sınıflandırılması

Antibiyotiklerin gruplandırılması hem klinik uygulamalarda hem de temel araştırmalarda kritik bir rol oynamaktadır. Bu sınıflamanın etki güçleri ve mekanizmalarına dayalı olarak yapılan analizi, hekimlerin doğru tedavi yöntemlerini seçmelerini kolaylaştırırken, direnç gelişimi gibi önemli hususları da dikkate alması gerektiğini vurgulamaktadır. Dolayısıyla, antibiyotik sınıflandırmasının sürekli güncellenmesi, tıbbın etkinliği ve güvenliği açısından elzemdir.

1.2.1.Antibiyotiklerin etki güçlerine göre sınıflandırılması

Antibiyotiklerin mikroorganizmalar üzerindeki etkileri, doğru tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde temel bir unsurdur. Bakteriyostatik ve bakterisid özelliklerin anlaşılması, enfeksiyon yönetiminde kritik öneme sahiptir. Bu tür bilgilerin uygulanması hem tedavi etkinliğini artırmakta hem de antibiyotik direncinin önlenmesine katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla, mikroorganizmaların duyarlılığını dikkate alarak uygun antibiyotik seçimi yapılmalıdır (Akkan, 1997).

1.2.2.Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması

Antibiyotiklerin etki mekanizmalarının derinlemesine anlaşılması hem mevcut klinik uygulamalarda hem de yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Beş ana gruptaki antibiyotiklerin işlevleri, bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede daha hedefli ve etkili yaklaşımlara olanak tanımaktadır. Özellikle beta-laktam antibiyotiklerin yanı sıra, farklı

mekanizmalarla etkili olan diğer antibiyotikler, tedavi seçeneklerimizi genişleterek sağlık alanında önemli ilerlemelere katkı sağlamaktadır. Antibiyotiklerin çeşitliliği ve bakteriyel antimetabolitlerin rolü üzerine önemli bir vurgu yapmaktadır. Direnç gelişimini önlemek amacıyla kombinasyon tedavileri ve hedefe yönelik yaklaşımların geliştirilmesi, günümüzdeki en büyük zorluklardan biridir. Antibiyotiklerin etki mekanizmalarının derinlemesine incelenmesi, hem mevcut tedavi yöntemlerinin etkinliğini artırmak hem de yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine olanak tanımak açısından kritik bir adım olacaktır (Akkan, 1997).

1.2.3.Antibiyotiklerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Antibiyotiklerin kimyasal yapılarının sınıflandırılması, enfeksiyon tedavisinde kritik bir unsur oluşturmaktadır. Farklı grupların etkili kullanımı, hastaların tedavi sonuçlarını doğrudan etkilemektedir. Bu bağlamda, direnç gelişiminin önlenmesi amacıyla süregelen araştırmaların önemi bir kez daha vurgulanmaktadır. (Akkan, 1997). Antibiyotiklerin enfeksiyon tedavisindeki önemi giderek artmakta ve yeni geliştirilen antibiyotik sınıfları umut verici çözümler sunmaktadır. Ancak, bu yeni ilaçların direnç sorunlarıyla başa çıkabilmesi için direncin mekanizmalarının anlaşılması ve etkili kontrol stratejilerinin uygulanması kritik önemdedir. Tıp camiası ve araştırmacılar, bu süreçte sürekli yenilik ve dikkat göstermelidir (Yamantürk Çelik & Bütet, 2007).

2. Hepatotoksisite

Karaciğer, sindirim sistemi aracılığıyla alınan maddelerin vücuda giriş kapısı olması nedeniyle kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle, toksik olabilecek maddelere maruz kalma riski,

karaciğerin sağlığını doğrudan etkileyen önemli bir faktördür. Bunun yanı sıra, vücudun biyokimyasal mekanizmalarının merkezi olan karaciğer, aynı zamanda çok sayıda yabancı maddenin vücut dışına atılması için gerekli kimyasal dönüşümlerin gerçekleştirilmesinde de hayati önem taşır. Bu durum, karaciğerin karşılaştığı metabolit çeşitliliğini artırmakta ve bu organın, detoksifikasyon süreçlerinde üstlendiği sorumluluğun ne denli büyük olduğunu gözler önüne sermektedir. Dolayısıyla, karaciğer sağlığına yönelik dikkatli bir yaklaşım gerekmekte ve zararlı maddelerle temasın en aza indirilmesi gerektiği vurgulanmalıdır (Amin & Hamza, 2005; Dilek, 2003; Lee, 2003).

Karaciğer hasarı, özellikle laboratuvar testleri ile değerlendirilmesi gereken önemli bir durumdur. Serum alanin aminotransferaz (ALT) ve konjuge bilirubin gibi biyokimyasal parametrelerin izlenmesi, karaciğerin durumu hakkında değerli bilgiler sunmaktadır. Bu bağlamda, alanin aminotransferaz seviyelerindeki artışın hepatoselüler hasarın, alkalen fosfataz seviyelerindeki yükselişin ise kolestatik hasarın göstergesi olarak değerlendirilmesi dikkate değerdir. Karaciğerin sağlığı, genel metabolizma ve vücut fonksiyonları açısından kritik öneme sahip olduğundan, bu testlerin sonuçları sadece tanı koymada değil, aynı zamanda hastalığın takibi ve yönetiminde de belirleyici bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla, karaciğer hasarının tanımlanmasında sağlanan kriterlerin doğru bir şekilde yorumlanması, klinik pratiğin etkinliği açısından büyük önem taşımaktadır (Navarro & Senior, 2006).

İlaçların hepatotoksisiteye yol açma potansiyeli hem klinik pratik hem de halk sağlığı açısından büyük bir endişe kaynağıdır.

İlaçlara bağılı karaciğer hastalıkları, yalnızca hastaların sağıık durumunu tehdit etmekle kalmayıp, aynı zamanda ilaçların piyasadan çekilmesine neden olan önemli bir faktördür. İntrinsik ve idiyosenkratik toksisite türleri arasında yapılan ayırım, tedavi süreçlerinin optimizasyonu açısından kritik öneme sahiptir. İntrinsik toksisitenin doza bağımlı oluşu, medikal uzmanların risk değerlendirmesi yapmasını kolaylaştırırken, idiyosenkratik toksisitenin belirsizliği, bireysel hasta yanıtlarını öngörmeyi zorlaştırmaktadır. Bu durum, klinik karar verme süreçlerinde dikkatli bir izleme ve değerlendirme gerektirmektedir. Dolayısıyla, hepatotoksisite risklerinin azaltılması için hem ilaç geliştirme aşamasında hem de tedavi sürecinde daha kapsamlı bir yaklaşım benimsenmesi önemlidir (Kaplowitz, 2005; Roth & Ganey, 2010).

İlaç kaynaklı karaciğer hastalıkları, klinik pratiğin önemli bir parçasını oluşturmakta ve bu konudaki araştırmaların derinleştirilmesi büyük bir gereklilik arz etmektedir. Akut hepatik nekrozdan kronik hepatite, vasküler hasardan neoplazmaya kadar geniş bir yelpazeyi kapsayan bu durumların patofizyolojisi, ilaçların yanı sıra aktif metabolitlerinin hücre üzerindeki etkilerini de içermektedir. Reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif stres, hücre membranlarının hasar görmesine ve nihayetinde hücre ölümüne yol açabilirken, immünolojik yanıtların oluşumu da önemli bir faktördür. Ayrıca, kolestaz ve sarılık gibi durumlar, hücre içi transport mekanizmalarının bozulmasından kaynaklanabilir. Tüm bu mekanizmaların anlaşılması, hasta yönetiminde ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Sonuç olarak, ilaç kaynaklı hepatotoksisite konusunda yapılan bu araştırmalar hem tanı hem de tedavi süreçlerinin iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır (Bissell & ark., 2001; Pandit & ark., 2012).

Rapor edilen vakaların seyrekliği, ilaca bağlı hepatotoksisitenin klinik çalışmalarda belirgin bir şekilde gözlemlenmemesine neden olsa da bu sorunun ilacın piyasaya sürölmesinin ardından daha geniş bir kitleye ulaştığında ortaya çıkma ihtimali dikkatle ele alınmalıdır. Nadir görölün bu toksik etkiler, hastaların güvenliği açısından ciddi bir risk oluşturabilir ve bu nedenle, ilacın kullanılmadan önce kapsamlı bir değerlendirmeye tabi tutulması önemlidir. Ayrıca, ilaç kullanımının izlenmesi ve olası yan etkilerin rapor edilmesi hem tedavi güvenliği hem de toplum sağlığı açısından kritik bir rol oynamaktadır (Dereci & Akam, 2015; Dilek, 2003; Navarro & Senior, 2006).

2.1.Direk Hepatotoksisite

Karaciğer hasarının değerlendirilmesi ve bununla ilişkili biyokimyasal değişiklikleri oldukça iyi özetliyor. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalın fosfataz (ALP) gibi enzimlerin düzeylerindeki yükselmelerin, karaciğer hasarının erken bir göstergesi olarak kritik öneme sahip olduğu anlaşılmaktadır (Navarro & Senior 2006). Özellikle, ilaçların ortadan kaldırılmasının ya da vücudun sahip olduğu adaptasyon mekanizmalarının devreye girmesinin bu enzim düzeylerini düzeltebilmesi, karaciğerin yenilenme kapasitesinin önemli bir göstergesidir. Adaptasyon mekanizmalarının tam olarak anlaşılmaması, mevcut bilimsel literatür içerisinde hala önemli bir çalışma alanı olduğunu gösteriyor (Watkins, 2005). İlgili hipotezlerin değerlendirilmesi, karaciğerin biyokimyasal yollarını ve metabolizmasını daha iyi anlama yolunda katkı sağlayabilir. Buna ek olarak, adaptasyonun gerçekleşmemesi durumunda, izlenen ilerleyici enzim artışları ve bunun sonucunda ortaya çıkan sarılık,

koagülopati ve ensefalopati gibi ciddi belirtilerin hatırlatılması, klinik pratiğin aciliyeti açısından çok değerlidir. Sonuç olarak, bu bulguların dikkatle izlenmesi ve hastaların tedavi süreçlerinde bireysel yaklaşımlar geliştirilmesi elzemdir (Larson & ark., 2005).

2.2. İdiyosinkrazik Hepatotoksisite

İdiyosinkrazik hepatotoksisitenin özelliklerine ilişkin yapılan bu değerlendirme, konunun önemini bir kez daha gözler önüne sermektedir. Latent periyodunun geniş bir zaman aralığında değişiklik göstermesi, bu tür hepatotoksisitenin öngörülemez doğasına vurgu yapıyor (Chalasani & ark., 2005). Özellikle, bu durumun doz ile ilişkisinin olmaması, hekimlerin tanı ve tedavi süreçlerinde dikkatli olmalarını gerektiriyor. Akut viral hepatitle karışan semptomatik benzerlikler, tanıya ulaşmada zorluklara neden olabilir. Ayrıca, immüno-alerjik özelliklerin varlığı, tedavi sürecinde ilacın durdurulması gerektiğini düşündürüyor. İoniazid, nitrofurantoin ve diklofenak gibi ilaçların, idiyosinkratik hepatit açısından popülaritesi, bu ilaçların dikkatli bir şekilde kullanılmasını zorunlu kılıyor. Özellikle kronik hepatit gelişimi açısından, tedavi sürecinin izlenmesi büyük önem taşımaktadır; zira ajanın kullanımına devam edilmesi, kalıcı karaciğer hasarına yol açabilir. Bu bağlamda, sağlık profesyonellerinin bilgilendirilmesi ve hastaların gözlemlenmesi, idiyosinkrazik hepatotoksisitenin yönetiminde kritik bir rol oynamaktadır (De Boer & ark., 2017).

2.3. Dolaylı Hepatotoksisite

İlaçların karaciğer üzerindeki etkilerinin oldukça karmaşık bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir (Nociti & ark., 2018). Doğal hepatotoksik etkilerin yanı sıra, immünojenik tepkimelerin de rol oynadığı bu durumu daha iyi anlamak için altta yatan karaciğer

hastalıklarının özelliklerine dikkat etmek önemlidir (Fontana & ark., 2013). Özellikle immün modölatör ajanlar ve immün checkpoint inhibitörleri gibi tedavi yöntemlerinin kullanımı, karaciğer hasarını dolaylı yoldan tetikleyebilmektedir. Bu noktada, hastaların bireysel yatkınlıklarının ve mevcut karaciğer sorunlarının göz önünde bulundurulması, tedavi sürecinin daha etkili bir şekilde yönetilmesine olanak tanıyacaktır. Yeni araştırmaların sonuçları, immün cevapların dikkatle izlenmesinin gerekliliğini bir kez daha vurgulamaktadır (Ghabril & ark., 2013).

2.4. Antibiyotik Grupları ve Hepatotoksisiteleri

Penisilin ve Türevleri:

Antibiyotik kullanımının karaciğer üzerindeki etkileri, özellikle penisilin grubu antibiyotiklerde genellikle sınırlı kalmakla birlikte, bazı durumlarda dikkat edilmesi gereken riskler mevcuttur. Amoksisilin'in hepatotoksikite riski düşükken, diğer antibiyotiklerin enzim düzeylerinde geçici artışlar oluşturabileceği unutulmamalıdır (Fontana & ark., 2005). Bu nedenle, tedavi sürecinde hastaların durumlarının dikkatle değerlendirilmesi ve gerektiğinde uygun takip ve müdahalelerin yapılması önem arz etmektedir (de Abajo & ark., 2004). Flukloksasilin gibi daha yüksek insidans raporları olan ilaçlar ise, özellikle yüksek riskli hastalarda temkinli bir yaklaşım gerektirir. Genel olarak, antibiyotik tedavisi sırasında bireylere özel değerlendirmeler yapılmalı ve tedavi stratejileri buna göre şekillendirilmelidir (Hussaini & ark., 2007).

Sefalosporinler: Sefalosporinlerin hepatotoksik etkileri ile ilişkili nadir vakaların varlığı, bu ilaç grubunun güvenilirliği üzerinde önemli bir etki taşımaktadır. Belirtilen çalışmalarda, özellikle kolestaz durumunun tedavi sonrası birkaç gün içinde ortaya

ıkması dikkat çekicidir. Seftriakson dışında, hepatotoksisitenin immünolojik mekanizmalarla ilişkilendirilmesi, bu etkilerin anlaşılması açısından önemli bir bilgi sunmaktadır (Ramkumar & LaBrecque 2003). Ayrıca, son dönemde sef dinir ile ilgili bildirilen vakalar, kolestaz ile birlikte düşük düzeyde inflamasyon ve safra kanalı yaralanmasını gözler önüne sermekte. Bu durum, klinik pratiğimize sefalosporinlerin kullanımı sırasında dikkatli bir izlem gerektirdiğini göstermektedir. Sefalosporinlerin karaciğer üzerindeki etkileri hakkında daha fazla veri toplanması, bu tür yan etkilerin  nlenmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır (Chen & Ahmad, 2008).

Tetrasiklinler: Tetrasiklin hepatotoksisitesi, antimikrobiyal ilaçların güvenliğı konusundaki literatürde önemli bir yer tutmaktadır. İlk kez 50 yıl önce tanımlanan bu durum, genellikle yüksek doz kullanımıyla ilişkilendirilmiş olsa da yapılan araştırmalar normal ve düşük oral dozlarda karaciğer hasarının oldukça nadir olduğunu göstermektedir (Carrascosa & ark., 2009). Bu bulgular, tetrasiklinlerin karaciğer üzerinde daha düşük bir risk profili sunduğunu ve diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında daha öngörülebilir bir yan etki spektrumu sergilediğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, hamilelik dönemindeki yüksek doz intravenöz tedaviye bağlı hepatotoksisite olayları dikkat çekse de düşük doz oral kullanımda kadın cinsiyetinin risk faktörü olmadığını ve hepatitis nedeniyle ölüm riskini artırmadığını belirtilmesi önemlidir. Bu tarz araştırmalar, tetrasiklinlerin güvenli kullanımını destekleyen veriler sunmakta ve klinik uygulamalara yön vermektedir (Heaton & ark., 2007).

Makrolidler: Eritromisine bağlı hepatotoksisitenin 40 yıldan fazla bir süre önce belgelenmiş olması, bu sorunla ilgili farkındalığın artırılması gerektiğini gösteriyor. Westphal ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilen %15'e kadar serum aminotransferaz yükselmesi ve yaklaşık %2 oranında görülen açık hepatit durumu, uzun süreli tedavi gören hastalar için ciddi bir risk teşkil etmektedir (Braun, 1969). Bununla birlikte, yeni raporların, bu oranların önceki verilere göre daha düşük olduğunu öne sürmesi, tedavi yaklaşımlarında dikkatli bir değerlendirme gerekliliğini göstermektedir. Özellikle kolestatik hepatit riskinin 100,000 kullanıcıda yalnızca 3.6 vaka olarak tahmin edilmesi, durumu daha iyi anlamaya yönelik kaydedilen ilerlemeleri işaret ediyor. Ancak, semptomatik akut hepatit nedeniyle hastaneye yatışların nadir olması umut verici bir durum. Eritromisinin nadir de olsa ölümcül sonuçlar doğurabileceğini belgelemiş olmak, bu ilacın kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bir husustur. Sağlık profesyonelleri olarak, tedavi seçeneklerini değerlendirirken bu tür yan etkileri göz önünde bulundurmalıyız (Carson & ark., 1993).

Florokinolonlar: Florokinolonlar, safrada yüksek konsantrasyonlara ulaşabilme özellikleri sayesinde bakteriyel kolesistit ve kolanjit tedavisinde etkili bir seçenek sunmaktadır. Serum ALT seviyelerindeki hafif artışlar, florokinolonların farmakolojik etkileri olarak değerlendirilmekte, ancak bu durum genellikle önemli hepatotoksisite riskleri taşımamaktadır (Esposito & ark., 2006). İleri düzey karaciğer hastalığı olan hastalar için bu ilaçların kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda ciddi hepatotoksisite vakası rapor edilmiş olması, florokinolonların güvenli kullanımını desteklemektedir. Özellikle moksifloksasin ve levofloksasin gibi ilaçlar, antitüberküloz rejimlerinde alternatif tedavi seçenekleri

olarak da değerlendirilmekle birlikte, bu ilaçların ek hepatotoksisite riskine neden olmadığı gözlemlenmiştir. Bu bağlamda, florokinolonların klinik kullanımı, dikkatli izleme ve hasta değerlendirmesi ile güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilir (Ho & ark., 2009)

Sulfonamidler: Günümüzde trimetoprim/sulfametoksazol (ko-trimoksazol) kombinasyonunun kullanımı, çeşitli enfeksiyonların tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu kombinasyon, özellikle *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Pneumocystis jirovecii* gibi zorlu patojenlere karşı etkinlik göstermesi bakımından dikkat çekici bir seçenektir. Trimetoprim ve sulfametoksazolun ardışık enzim inhibisyonu aracılığıyla bakterisidal etki sağlaması, bu tedavi alternatifinin avantajlarını arttırmaktadır. Ancak, bu ilaçların olası yan etkileri konusunda dikkatli olunması gerektiği unutulmamalıdır. Lökopeni, trombositopeni ve diğer hematolojik bozukluklar gibi yan etkiler, hastaların tedavi sürecinde yakından izlenmesi gereken önemli unsurlardır. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, ko-trimoksazol kullanımının hem etkinliğini hem de güvenliğini değerlendirirken, klinik pratiğin güncel rehberliklerine ve bireyselleştirilmiş hasta yaklaşımlarına dayalı olması kritik öneme sahiptir.

2.5.Antibiyotik kaynaklı karaciğer hasarının zamanlaması ve tedavisi

Bu konuda yapılan gözlemler, antibiyotik tedavilerinin hepatik disfonksiyon üzerindeki etkilerinin ciddi bir dikkat gerektirdiğini göstermektedir. İlaçların uygulanmasından sonra hepatotoksik etkilerin başlangıç sürelerindeki değişkenlik, klinik

pratiği zorlaştırmakta ve hastaların izlenmesi açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır (Lucena & ark., 2000). Özellikle amoksisilin/klavulanat ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerin yanı sıra trovafloksasin ile ilgili hızlı başlangıç vakalarının da bildirilmesi, bu durumun ciddiyetini artırmaktadır. Seftriakson-kalsiyum çökeltileriyle ilişkili kolelitiazis gibi spesifik durumlar, tedavi süresinin uzaması ile belirli bir zaman aralığında ortaya çıkmakta ve bu da doktorların hastaları bu riskler konusunda bilgilendirmesini zorunlu kılmaktadır (Andrade et al. 2006). Antibiyotik kaynaklı hepatotoksisitenin uyarı işaretleri konusunda yapılacak eğitimin yanı sıra, şüpheli vakalarda derhal ilaç kesiminin gerçekleştirilmesi, hastaların iyileşme süreçleri açısından kritik bir öneme sahiptir. Sonuç olarak, İspanya'da yapılan uzun dönemli çalışmalarda antibiyotiklerin kronik karaciğer hasarındaki etkisinin önemi, bu konu üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır (Cavanzo & Garcia, 1990).

2.6.Antibiyotik kaynaklı hepatotoksisitenin sıklığı ve özellikleri

Klinik çalışmaların hepatotoksisite eğilimlerini belirlemedeki yetersizliği, bu alandaki araştırmaların karmaşıklığını artıran önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hepatik sinyallerin değerlendirilmesi sırasında karşılaşılan çok sayıda değişken, elde edilen verilerin güvenilirliğini ve geçerliliğini olumsuz etkileyebilir. Prospektif popülasyona dayalı çalışmalar, vaka geçmişleri ve kendiliğinden oluşan advers ilaç reaksiyonları üzerinden elde edilen toksisite verileri, hepatotoksisitenin anlaşılmasında kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle, antibiyotiklerin hepatotoksik potansiyeli arasında büyük farklılıklar gözlemlenmesi, bu ilaç sınıflarının etkilerini daha ayrıntılı

incelemeyi gerektirmektedir. Klinikopatolojik tabloların çeşitliliği, akut ve kronik hepatik hasar türlerinin yanı sıra, bu hasarların altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yönelik çalışmaların önemini artırmaktadır. Bu alanda daha fazlasının yapılması hem hekimler hem de hastalar için kritik öneme sahiptir (Chalasanı, & ark., 2008).

2.7.Risk Faktörleri ve Erken Teşhis

İlaç kaynaklı hepatotoksisite, özellikle antibiyotiklerin kullanımında dikkatle izlenmesi gereken önemli bir konudur. Şüpheli karaciğer reaksiyonları ortaya çıktığında, etken maddelerin hepatotoksik potansiyeli, semptomların başlangıç zamanlaması, antimikrobiyal ajanların daha önceki kullanımları ve eşzamanlı diğer ilaçlarla olan etkileşimleri gibi faktörlerin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Özellikle, bir antibiyotiğin daha önce kullanılıp kullanılmadığı ve hastanın mevcut ilaç geçmişi, hepatotoksisite riskini belirlemede kilit rol oynamaktadır. Antibiyotiklerden kaynaklanan hepatotoksisite çoğunlukla, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerindeki artışlar ile erken teşhis edilebilir. ALT seviyelerinin normalin üst sınırını iki kat aşması, olası karaciğer hasarının bir göstergesi olarak değerlendirilebilir (Zapater & ark., 2006).

Ancak, ALT'de yaşanan klinik olarak anlamlı artışlar ve bu durumda sarılığın bilirubin düzeyi bulunması, hastanın prognozunu önemli ölçüde kötüleştirebilir. Hem hepatoselüler hasarın hem de sarılığın kombinasyonu, yaklaşık %10 ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir ki bu durum, klinik pratiğimizdeki önemi bir kez daha vurgulamaktadır. Antibiyotiklerin klinik denemelerinde, genellikle kısa vadeli protokoller uygulanması sebebiyle

hepatotoksisiteye yol açabilecek tüm potansiyel etkileşimler gözlemlenmeyebilir (Kaplowitz, 2005).

Bu nedenle, tedavi sürecinde özellikle yaş, önceden var olan karaciğer hastalıkları, eş zamanlı ilaç kullanımı ve alkol tüketimi gibi konak faktörlerinin dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmaktadır. Genel pratisyenlerin, yaşın bir risk faktörü olduğunu bilerek çocukların ve ergenlerin de bu tür ilaçlardan aynı etkileri yaşayabileceğini unutmamaları önemlidir. Ayrıca, parasetamol gibi diğer ilaçların eş zamanlı kullanımı, biyokimyasal test sonuçlarını etkileyebilirken, enfeksiyon durumları, özellikle sepsis, kolestasis şeklinde karaciğer toksisitesine neden olabilmektedir. Bunların yanı sıra, hepatotoksisite genellikle yüksek dozda ilaç kullanımına bağlı olarak meydana gelmektedir. İsveç kayıt defterine göre, ilaç kaynaklı karaciğer hasarının (DILI) %77'si günde 50 mg'dan fazla dozajda uygulanan ilaçlar ile bağlantılıdır (Andrade, & ark., 2004).

Antibiyotikler bağlamında, yerel epidemiyolojik verileri ve kılavuzları göz önünde bulundurmak suretiyle, hedef organizmaların azalan duyarlılığına yanıt olarak uygulanmak zorunda kalınan yüksek yüzdeler, istemeden de olsa hepatotoksisite riskini artırabilir. Diğer önemli bir nokta ise, transaminazlardaki artışla birlikte başlayan karaciğer hasarının, hasta eğer hafif toksisiteye neden olacak ek faktörlerden arındırılmışsa, tedaviye rağmen geçici olabileceğidir (Chang, 2007). Trovafloksasin ve yapı olarak trovafloksasine benzeyen temofloksasin, hepatik yetmezliğe neden olduğu için kullanımdan kaldırılmıştır

2.8.Antibiyotik kullanımına bağlı karaciğer hasarının önlenmesi

Antibiyotiklerin doğru kullanımı ve gereksiz yere tüketilmesinin önlenmesi, günümüzde sağlık alanında karşılaştığımız en önemli sorunlardan biridir. Bu bağlamda, kamuoyunu bilinçlendirmek amacıyla düzenlenecek eğitim kampanyalarının, toplum sağlığını koruma adına büyük bir öneme sahip olduğu aşıkardır. Eğitim kampanyaları sayesinde, bireylerin antibiyotiklerin nasıl ve ne zaman kullanılması gerektiği konusunda bilinçlenmesi sağlanabilir; bu da yanlış kullanım kaynaklı yan etkilerin ve direnç sorunlarının önüne geçilmesine katkıda bulunacaktır. Sağlık profesyonelleri ve eczacılar tarafından reçete edilen antibiyotik miktarının izlenmesi, bu sürecin önemli bir parçasıdır. Reçetesiz antibiyotik alımının önlenmesi için, eczanelerde ve diğer satış noktalarında sıkı bir kontrol mekanizmasının oluşturulması zorunludur. Antibiyotiklerin serbestçe satıldığı ortamlar, yanlış kullanımlar ve yanıltıcı bilgilerle dolu olabilir; bu nedenle, bu tür yerlerde denetimlerin artırılması ve yasal düzenlemelerin yapılması kritik öneme sahiptir. Alternatif tedavi yöntemlerinin ve koruyucu önlemlerin geliştirilmesi, bireylerin antibiyotik ihtiyacını azaltma konusunda önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Özellikle makinelerle taranan aşılar ve etkili hijyen önlemleri gibi yöntemlerin teşvik edilmesi, enfeksiyon riskini önemli ölçüde azaltabilir. Toplumun bilinçlendirilmesi, bu tür önlemlerin etkin bir şekilde uygulanmasını sağlayacak ve enfeksiyonların yayılmasını önlemek için gerekli adımların atılmasına zemin oluşturacaktır. Sonuç olarak, antibiyotik kullanımının azaltılması ve hepatotoksisite vakalarının önlenmesi açısından bu tedbirlerin dikkate alınması büyük bir gereklilik

taşımaktadır. Hem bireysel hem de toplumsal seviyede sağlıklı yaşam alışkanlıklarının benimsenmesi, aşılama ve hijyen uygulamalarının öneminin kavranması, gelecekte antibiyotiklere olan bağımlılığımızı azaltacak ve daha sürdürülebilir bir sağlık sistemi oluşturacaktır. Bu noktada, kamuoyunu bilinçlendirmek için yapılacak çalışmaların, toplumsal sağlığa katkı sağlamak adına kritik bir rol oynamaktadır.

Sonuç

Antibiyotik kaynaklı hepatotoksisite, sağlık profesyonellerinin dikkatini çekmesi gereken oldukça karmaşık ve çok yönlü bir sorundur. Antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve buna bağlı olarak yaşanan hepatik komplikasyonlar, klinik uygulamalarda dikkate alınması gereken önemli bir konu haline gelmiştir. Bu durum, genellikle hepatobiliyer hastalıklarla karıştırılarak çeşitli hepatik lezyonlar üretmesi nedeniyle, etiyolojinin belirlenmesini ciddi anlamda zorlaştırmaktadır. Antibiyotik tedavisine bağlı hepatik semptomların başlangıcı ile potansiyel diğer etyolojik faktörlerin dışlanması arasındaki zamansal ilişki, başlangıçta fayda sağlasa da çoğu durumda tanı süreci hala büyük ölçüde dolaylı bir hale gelmektedir. Bu karmaşık etkileşim, klinik uygulamalarda gerekli olan netliği ortadan kaldırmakta ve hekimler için önemli zorluklar ortaya çıkarmaktadır.

Hepatotoksisite vakalarının yönetiminde karşılaşılan zorluklar arasında, tedavi kesildikten sonra hepatik disfonksiyonun gecikmiş başlangıcı da yer almaktadır. Özellikle ölümcül karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilen vakalarda bu gecikme, olası tedavi yaklaşımlarını önemli ölçüde karmaşıklaştırmakta ve hastaların izlem süreçlerini zorlaştırmaktadır. Bu tür durumlar, sağlık profesyonellerinin antimikrobiyal tedavi sırasında hepatotoksisite risklerini sürekli olarak değerlendirmesini ve bu riskleri minimize etmek için proaktif önlemler almasını gerektirmektedir.

Ayrıca, hepatotoksisite ile ilgili olarak mevcut literatürde yeterli düzeyde bilgi ve deneyim paylaşımının olmaması, bu sorunun daha da karmaşık bir hale gelmesine neden olmaktadır. İlgili alanlarda yapılan araştırmaların ve yayınların artırılması, sağlık

profesyonellerinin bu tür komplikasyonları tanıma ve yönetme becerilerini geliştirmelerine yardımcı olabilir. Sonuç olarak, antibiyotik kaynaklı hepatotoksisiteye dair bilinç ve bilgi sahibi olmak, hekimlerin daha etkili bir şekilde tanı koymalarına ve tedavi planlarını optimize etmelerine olanak tanıyacaktır. Bu bağlamda, multidisipliner yaklaşımlar ve etkili iletişim yollarının teşvik edilmesi hem tanı sürecini hızlandıracak hem de hastaların izlem süreçlerini daha etkili hale getirecektir.

Antibiyotikler, enfeksiyonların tedavisinde vazgeçilmez bir rol oynamaktadır ve klinik uygulamalarda etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, amoksisilin/klavulanat, kotrimoksazol ve flukloksasilin gibi bazı antibiyotiklerin hepatotoksisite ile ilişkilendirildiği vakalar, bu tedavi yöntemlerinin risk profillerini değerlendirmek adına dikkatle incelenmelidir. Hekimlerin bu bilgiyi göz önünde bulundurarak, hastalar için en uygun tedavi seçeneklerini belirlemesi kritik bir öneme sahiptir.

Son yıllarda özellikle telitromisin dışında, yaygın olarak kullanılan diğer antibiyotiklerin aşırı hepatotoksik olarak sınıflandırılmamış olması, bu ilaçların klinik uygulamalarda daha dikkatli bir şekilde ele alınması gerektiğini göstermektedir. Her ne kadar hastaların büyük çoğunluğu bu tip ilaçlarla tedavi edildiğinde ciddi hepatik sorunlar yaşamasa da yine de belirli hasta gruplarında hepatotoksisite riski artmaktadır. Hekimlerin, antihipertansif tedavi veya diğer ilaç tedavileriyle birlikte antibiyotik kullanacakları hastaların hepatik sağlık geçmişlerini dikkatlice değerlendirmeleri önemlidir. Özellikle önceki tedavi süreçlerinde aynı antibiyotik nedeniyle karaciğer fonksiyon bozukluğu yaşayan hastalar, hepatotoksik etkilere uğrama ihtimali en yüksek olan gruplardandır.

Bunun yanı sıra, mevcut karaciğer yetmezliği olan bireyler ile tedavi gören hastalar da bu bağlamda riskli sayılmalıdır. Hepatotoksisite oldukça nadir bir durum olmasına rağmen, birçok antibiyotiğin özgü hepatotoksik reaksiyonlara neden olabileceği gerçeği göz ardı edilmemelidir. Klinik uygulamalarda, antibiyotik seçimi yaparken fayda-risk oranını en üst düzeye çıkarmak için dikkatli bir değerlendirme gereklidir. Bu durum, sadece hastaların güvenliğini sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda tedavi süreçlerinin etkinliğini de artıracaktır. Hekimler, mevcut bilgileri ve hasta profillerini harmanlayarak, en uygun tedavi yöntemlerini belirlemeli ve gerektiğinde hepatotoksisiteyi önlemek adına önlemler almalıdır. Bu süreç, hasta bakımında en iyi sonuçları elde etmek adına kritik bir adımdır.

Hepatotoksisite, özellikle antibiyotiklerin kullanımı ile ilişkilendirilen bir sorun olarak hem hekimler hem de hastalar için önemli bir dikkat gerektirmektedir. Hastaların, potansiyel semptomların farkında olması ve bu semptomları izlemeleri, herhangi bir hepatotoksisite belirtisinin ortaya çıkması durumunda acil müdahale için kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, bir hekim olarak, hastaların sağlık durumunu daha iyi koruyabilmek amacıyla, bu konuda eğitim ve bilgilendirme faaliyetlerini artırmak önem taşımaktadır. Hepatotoksisite riski yüksek olan belirli hastaların tespit edilmesi, bu süreçte atılacak en önemli adımlardan birisidir. Özellikle, bireysel hasta profillerinin değerlendirilmesi ve bu değerlendirmenin en iyi şekilde yapılabilmesi için farmakogenetik testlerin entegre edilmesi büyük bir fırsat sunmaktadır. Bu testler, hastaların genetik yapısına göre hangi ilaçların daha uygun olacağını belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Böylece, hekimler invaziv veya yan etkileri yüksek tedavi seçeneklerinden uzak durarak,

hastalara daha güvenli ve etkili tedavi yöntemleri sunabilirler. Farmakogenetik testlerin günlük klinik uygulamada 'kullanıcı dostu' hale gelmesi gerekmektedir. Kullanıcı dostu bir sistem geliştirilmesi, hekimlerin bu testleri kolaylıkla uygulayabilmesini ve sonuçlarını hızlı bir şekilde yorumlayabilmesini sağlayacaktır. Bu alanda çalışan kuruluşların, daha fazla ilerleme kaydetmesi, hastaların güvenliği açısından kritik öneme sahiptir. Teknolojinin gelişimi, bu testlerin hem erişilebilirliğini artırmakta hem de etkililiğini artırmaya yönelik yeni çözümler sunmaktadır. Hepatotoksisite ile ilişkili risklerin sürekli olarak izlenmesi ve değerlendirilmesi, sağlık hizmetlerinin kalitesinin artırılması için temel bir unsur olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, sağlık profesyonellerinin birbirleriyle ve hastalarla etkili iletişim kurarak, hepatotoksisite ve diğer potansiyel yan etkiler hakkında sürekli bilgi paylaşımında bulunmaları son derece önemlidir. Hem hekimler hem de hastalar, bu süreçte aktif rol alarak, hepatotoksisite risklerini minimize etme noktasında önemli adımlar atabilirler. Bu yaklaşım, hasta güvenliğini ön planda tutarak sağlık hizmetlerinin kalitesinin artırılmasına katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

Abushaheen Ma, Muzahed, Fatani Aj, Alosaimi M, Mansy W, George M, Acharya S, Rathod S, Divakar Dd, Jhugroo C, Vellappally S, Khan Aa, Shaik J, Jhugroo P (2020). Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. Disease-a-Month, 21 (17): 1-21.

Akkan, A.G., Antibiyotiklerin Sınıflandırılmaları, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu, İstanbul, s. 53-62, 2-3 Mayıs 1997.

Amin, A., & Hamza, A. A. (2005). Oxidative stress mediates drug-induced hepatotoxicity in rats: a possible role of DNA fragmentation. Toxicology, 208(3), 367-375.

Andrade RJ Lucena MI Kaplowitz N, et al. (2006). Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry, Hepatology, vol. 44 (pg. 1581-8)

Andrade, RJ. Camargo, R. Lucena, MI. et al. (2004). Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity, Expert Opin Drug Saf, vol. 3 (pg. 329-44)

Bissell, D. M., Gores, G. J., Laskin, D. L., & Hoofnagle, J. H. (2001). Drug-induced liver injury: Mechanisms and test systems. Hepatology, 33(4), 1009-1013.

Braun P. (1969). Hepatotoxicity of erythromycin. J Infect Dis 119: 300–6.

Carrascosa MF, Lucena MI, Andrade RJ et al. (2009). Fatal acute hepatitis after sequential treatment with levofloxacin,

doxycycline, and naproxen in a patient presenting with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Ther*. 31: 1014–9.

Carson JL, Strom BL, Duff A et al. (1993). Acute liver disease associated with erythromycins, sulfonamides, and tetracyclines. *Ann Intern Med*:119: 576–83.

Cavanzo, FJ. and Garcia, CF. (1990). Botero RCChronic cholestasis, paucity of bile ducts, red cell aplasia, and the Stevens–Johnson syndrome. An ampicillin-associated case, *Gastroenterology*, 1990, vol. 99 (pg. 854-6)

Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana RJ, et al. (2015). United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology*,148:1340-52.

Chalasani, N. Fontana, RJ. Bonkovsky, HL. et al. (2008). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States, *Gastroenterology*, vol. 135 (pg. 1924-34)

Chang, C.Y. (2007). Schiano TDReview article: drug hepatotoxicity, *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 25 (pg. 1135-51)

Chen, J. ve Ahmad, J. (2008).Cefdinir-induced hepatotoxicity: potential hazards of inappropriate antibiotic use. *J Gen Intern Med*, 23: 1914–6.

de Abajo FJ, Montero D, Madurga M et al. (2004). Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case–control study. *Br J Clin Pharmacol*, 58: 71–80.

De Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ, et al. (2017). Drug-Induced Liver Injury Network. Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:103-2.e2.

Dereci, S., & Akçam, M. (2015). Çocukluk Çağında İlaçlara ve Bitkisel Ürünlere Bağlı Gelişen Hepatotoksisite. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 34-41.

Dilek, O. N. (2003). Karaciğer cilt: II. (s.349-359). Afyon:Afyon Kocatepe Üniversitesi.

Esposito S, Noviello S, Leone S et al. (2006). Clinical efficacy and tolerability of levofloxacin in patients with liver disease: a prospective, non comparative, observational study. J Chemother, 18: 33–7.

Fontana RJ, Hayashi P, Bonkovsky HL, et al. (2013). Presentation and outcomes with clinically apparent interferon beta hepatotoxicity. Dig Dis Sci;58:1766-75.

Fontana RJ, Shakil AO, Greenson JK et al. (2005). Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate. Dig Dis Sci 50: 1785–90.

Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al (2013). US Drug-Induced Liver Injury Network. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: analysis of thirty-four cases. Clin Gastroenterol Hepatol;11:558-64.e3.

Heaton PC, Fenwick SR, Brewer DE. (2007). Association between tetracycline or doxycycline and hepatotoxicity: a population based case–control study. J Clin Pharm Ther 32: 483–7.

Ho CC, Chen YC, Hu FC et al. (2009). Safety of fluoroquinolone use in patients with hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis regimens. *Clin Infect Dis*; 48: 1526–33.

Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ et al. (2007). Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19: 15–20.

Kaplowitz, N. (2005). Idiosyncratic drug hepatotoxicity, *Nat Rev Drug Discov*, vol. 4 (pg. 489-99)

Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. (2005). Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*;42:1364-72.

Lucena MI Andrade RJ Rodrigo Let al.(2000). Trovafloxacin-induced acute hepatitis, *Clin Infect Dis*, vol. 30 (pg. 400-1)10.1086/313680

Navarro, V. J., & Senior, J. R. (2006). Drug-related hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*, 354(7), 731-739.

Nociti V, Biolato M, De Fino C, et al. (2018). Liver injury after pulsed methylprednisolone therapy in multiple sclerosis patients. *Brain Behav*;8:e00968.

Olsen Mh, Anhoj J, Knudsen Jd, Frimodt-Moller N, Moller H. (2018). Comparison of methods for measuring antibiotic consumption in an intensive care unit. *Journal of pathology, microbiology and immunology*. 127:33-40.

Pandit, A., Sachdeva, T., & Bafna, P. (2012). Drug-induced hepatotoxicity: A review.

Ramkumar D, LaBrecque D. (2003). Drug-induced liver disease and environmental toxins. In: Zakim D, Boyer T, eds. Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Vol. 2. Philadelphia: Saunders, 755–832

Roth, R. A., & Ganey, P. E. (2010). Intrinsic versus Idiosyncratic Drug-Induced Hepatotoxicity—Two Villains or One? The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 332(3), 692-697. doi:10.1124/jpet.109.162651

Watkins PB. (2005). Idiosyncratic liver injury: challenges and approaches. Toxicol Pathol;33:1-5.

Yamantürk Çelik, P., Büget, B., Geçmişten Günümüze Antibiyotikler, Genel Bir Bakış, http://www.ankemdernegi.org.tr/?dp=sizdengelenler&y_aziID=66, 2015.

Zapater, P. Moreu, R. Horga, JF. et al. (2006). The diagnosis of drug-induced liver disease, Curr Clin Pharmacol, 2006, vol. 1 (pg. 207-17).

