

INSAC New Trends in Health Sciences



Editörler

Doç.Dr. Mehmet Dalkılıç

Doç.Dr. Oruç Ali Uğur

Yazarlar

•**Chapter 1:** Ahmet Hakan Ünlü, Rahmi Yıldız, •**Chapter 2:** Ahmet Kaya,
•**Chapter 3:** Ayla Ünver Alçay, •**Chapter 4:** Betül Çelik, Şeref Buğra Tunçer,
•**Chapter 5:** Betül Çelik, Şeref Buğra Tunçer, •**Chapter 6:** Nalan Cavlak Adsız,
•**Chapter 7:** Melike Süda Gümüşçü, Ceren Emir, •**Chapter 8:** Ceylin Apaydın,
Ceren Emir, •**Chapter 9:** Eda Ünal, Aysel Özdemir, •**Chapter 10:** Ekrem Çiçek,
•**Chapter 11:** Gamze Dalay, Birgül Özkan, •**Chapter 12:** Gamze Yıldırım Biçer,
•**Chapter 13:** Hasan Aydın, •**Chapter 14:** İrem Arabacı, Ali Çayköylü, Birgül
Özkan, •**Chapter 15:** Leyla Çimen, Feride Koca, •**Chapter 16:** Merve Akgül
Günay, •**Chapter 17:** Merve Akgül Günay, •**Chapter 18:** Merve Akgül Günay,
•**Chapter 19:** Merve Akgül Günay, •**Chapter 20:** Merve Utar, Fatma Pertek
Hatipoğlu, •**Chapter 21:** Murat Aba, •**Chapter 22:** Ömer Pamuk •**Chapter 23:**
Özden Yaşarer, Özge Baykan Çopuroğlu, •**Chapter 24:** Özlem Saraç Atagün,
Dinemis Alev Altuntaş, •**Chapter 25:** Rüveyda Nur Culfı, Pınar Demir, Beyza
Sandal, •**Chapter 26:** Rahşan Karaçal, •**Chapter 27:** Ruhat Arslan, Songül
Doğanay, •**Chapter 28:** Seda Kotan, •**Chapter 29:** Songül Özkula, •**Chapter 30:**
Songül Özkula, •**Chapter 31:** Saziye S Palabiyik-Yucelik, Basri Satılmış, Hande
Sipahi, Tefik Tolga Sahin, Sezai Yılmaz, •**Chapter 32:** Ufuk Ok, •**Chapter 33:**
Veysel Delibaş, Gamze Çakmak, Zafer Soygüder, •**Chapter 34:** Volkan Koşal,
•**Chapter 35:** Zeynep Turan, Aysan Lektemür Alpan, •**Chapter 36:** Hatice Banu
Kesinkaya, •**Chapter 37:** Rahile Öztürk, Emre Arslan, Orhan Çetin, •**Chapter**
•**Chapter 38:** Emre Arslan, Rahile Öztürk, Orhan Çetin, •**Chapter 39:** Yasin Akkemik,
Tahir Yılmaz, •**Chapter 40:** Yasin Akkemik, Kemal Kaan Tekinşen •

gece
kitaplığı



ISBN:978-625-430-540-5



INSAC New Trends in Health Sciences

Editörler

Doç.Dr. Mehmet Dalkılıç

Doç.Dr. Oruç Ali Uğur



İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı

Birinci Basım / First Edition • © ARALIK 2022

Yayıncı Sertifika No: 15476

ISBN • 978-625-430-540-5

© Copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
almadan hiç bir yolla çoğaltılamaz.

The rights to publish this book belong to Gece Kitaplığı.
Citation can not be shown without the source, reproduced in any way
without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Publishing
Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1 Sokak
Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR
Telefon / Phone: +90 312 384 80 40
web: www.gecekitapligi.com
e-mail: geceakademi@gmail.com



Baskı & Cilt / Printing & Volume
Sertifika / Certificate No: 47083

INSAC New Trends in Health Sciences

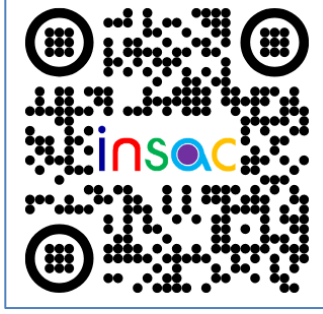
Editörler

Doç.Dr. Mehmet Dalkılıç

Doç.Dr. Oruç Ali Uğur

Yazarlar

- Chapter 1: Ahmet Hakan Ünlü, Rahmi Yıldız, ●Chapter 2: Ahmet Kaya,
●Chapter 3: Ayla Ünver Alçay, ●Chapter 4: Betül Çelik, Şeref Buğra
Tunçer, ●Chapter 5: Betül Çelik, Şeref Buğra Tunçer, ●Chapter 6: Nalan
Cavlak Adsız, ●Chapter 7: Melike Süda Gümüştü, Ceren Emir, ●Chapter
8: Ceylin Apaydın, Ceren Emir, ●Chapter 9: Eda Ünal, Aysel Özdemir,
●Chapter 10: Ekrem Çiçek, ●Chapter 11: Gamze Dalay, Birgül Özkan,
●Chapter 12: Gamze Yıldırım Biçer, ●Chapter 13: Hasan Aydın,
●Chapter 14: İrem Arabacı, Ali Çayköylü, Birgül Özkan, ●Chapter 15:
Leyla Çimen, Feride Koca, ●Chapter 16: Merve Akgül Günay, ●Chapter
17: Merve Akgül Günay, ●Chapter 18: Merve Akgül Günay, ●Chapter 19:
Merve Akgül Günay, ●Chapter 20: Merve Utar, Fatma Pertek Hatipoğlu,
●Chapter 21: Murat Aba, ●Chapter 22: Ömer Pamuk ●Chapter 23: Özden
Yaşarer, Özge Baykan Çopuroğlu, ●Chapter 24: Özlem Saraç Atagün,
Dinemis Alev Altuntaş, ●Chapter 25: Rüveyda Nur Culfa, Pınar Demir,
Beyza Sandal, ●Chapter 26: Rahşan Karaçal, ●Chapter 27: Ruhut Arslan,
Songül Doğanay, ●Chapter 28: Seda Kotan, ●Chapter 29: Songül Özkula,
●Chapter 30: Songül Özkula, ●Chapter 31: Saziye S Palabiyik-Yucelik,
Basri Satılmış, Hande Sipahi, Tefik Tolga Sahin, Sezai Yılmaz, ●Chapter
32: Ufuk Ok, ●Chapter 33: Veysel Delibaş, Gamze Çakmak, Zafer
Soygüder, ●Chapter 34: Volkan Koşal, ●Chapter 35: Zeynep Turan, Aysan
Lektemür Alpan, ●Chapter 36: Hatice Banu Keskinkaya, ●Chapter 37:
Rahile Öztürk, Emre Arslan, Orhan Çetin, ●Chapter 38: Emre Arslan,
Rahile Öztürk, Orhan Çetin, ●Chapter 39: Yasin Akkemik, Tahir Yılmaz,
●Chapter 40: Yasin Akkemik, Kemal Kaan Tekinşen ●



www.insackongre.com
insackongre@gmail.com

Editörün Notu

Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

Contents

Yazarlar	5
Editörün Notu	6
Contents.....	7

Chapter 01 29

İklim Değişikliği ve Çevresel Değişikliklerin Paraziter Zoonozlar Üzerindeki Etkileri.....29

(Ahmet Hakan Ünlü, Rahmi Yıldız).....29

1. Giriş.....	31
2. İklim Değişikliği, Çevresel Değişiklikler ve Paraziter Zoonozlar.....	31
2.1. Leishmaniasis.....	32
2.2. Trypanosomiasis	32
2.3. Crptosporidiosis ve Giardiasis	33
2.4. Echinococcosis.....	33
2.5. Filariasis	34
2.6. Fascioliasis ve Schistosomiasis	34
3. Sonuç.....	35
4. Referanslar.....	35

Chapter 02 39

COVID-19 Enfeksiyonuna Bağlı Ciddi Pnömoni Tablosu İle Başvuran Kronik lenfositik lösemi Tanılı Hastanın Hematolog Gözüyle Başarılı Tedavisi: Olgu Sunumu 39

(Ahmet Kaya).....39

1. Giriş.....	41
2. Vaka Sunumu.....	41
3. Tartışma.....	42
4. Sonuç.....	43
5.Çıkar Çatışması.....	44
6.İnsan Etiği.....	44
7.Referans.....	44

Chapter 03	47
Postbiyotikler ve Sağlık Üzerine Etkileri	47
(Ayla Ünver Alçay)	47
1. Giriş.....	49
2. Mikrobiyal Postbiyotikler.....	52
2.1. Hücresiz Süpernatantlar (Cell Free Supernatant; CFS).....	52
2.2. Hücre Duvarı Komponentleri	52
2.3. Pili Proteinleri	53
2.4. Ay Işığı Proteinleri	54
2.5. Ekzopolisakkaritler	55
2.6. Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA).....	56
2.7. Protein p40 ve p75	56
2.8. Agregasyonu Destekleyen Faktör (APF).....	57
2.9. Bakteriyosinler	57
2.10. Enzimler.....	57
2.11. Bakteriyel Lizatlar	58
2.12. Vitaminler	58
2.13. Hidrojen Peroksit	59
2.14. Nörotransmitterler	60
2.15. Biyoaktif Peptitler	60
3. Postbiyotiklerin Sağlığı İyileştirici Etkileri	61
3.1. İmmünomodülatör Etkiler	63
3.2. Antiinflamatuvar Etki ve Bağırsak Epitelinin Korunması	63
3.3. Antitümör Etkileri	64
3.4. Antimikrobiyal Etki ve Enfeksiyon Önleme Etkileri	65
3.5. Antiaterosklerotik ve Antiobezijenik Etkiler.....	66
3.6. Antidiyabetik Aktivite	67
3.7. Antioksidan Etkiler	67
3.8. Laktoz İntoleransı ve Antialerjik Etkiler	68
3.9. Otofaji.....	68
3.10. Hızlandırılmış Yara İyileşmesi	69
4. Postbiyotiklerin Üretilmesi, Karakterizasyonu ve Güvenliği.....	70

5. Referanslar	71

Chapter 04 85

Osteosarkom.....	85

(Betül Çelik, Şeref Buğra Tunçer).....	85

1. Giriş.....	87

2. Osteosarkom	87

2.1. Osteosarkom Epidemiyolojisi ve Nedenleri	88

2.2. Osteosarkom Patofizyolojisi	88

2.3. Osteosarkom Kliniği	89

2.4. Osteosarkomda Teşhis.....	89

2.5. Osteosarkom Genetiği	90

2.5.1 Kalıtsal Yatkınlık	90

2.5.2. Nadir Kalıtsal Genetik Yatkınlık	90

2.5.3. Yaygın Kalıtsal Genetik Yatkınlık	91

2.6. Somatik Mutasyonlar	91

2.7. Osteosarkomda Sinyal Yolaklarının düzensizliği	91

2.7.1. Notch	91

2.7.2. Runx2	92

2.7.3. Osterix	92

2.7.4. Wnt	92

2.7.5. Ezrin	93

2.7.6. PI3K–mTOR	93

2.7.7. CDK.....	94

2.7.8. c-Myc.....	94

2.7.9. TGFB.....	94

2.8. Reseptör tirozin kinazlar.....	95

3. Referanslar	95

Chapter 05 101

MET Geni ve Kanser	101

(Betül Çelik, Şeref Buğra Tunçer).....	101

1. Giriş.....	103

2. Solunum Sistemi Tümörlerinde MET	104
2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)	105
2.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)	105
2.3. Malign plevral mezotelyoma (MPM).....	105
3. Üriner Ve Üreme Sistemi Tümörlerinde MET	106
3.1. Renal Hücreli Karsinom (RHK)	106
3.2. Kalıtsal Papiller Böbrek Kanseri (HPRC)	106
3.3. Sporadik Papiller Renal Karsinom (SPRK).....	107
4. Meme Kanseri (MK) ve MET	107
5. Servikal Kanseri ve MET	107
6. Sindirim Sistemi Tümörlerinde MET.....	108
6.1. Mide Kanseri.....	108
6.2. Kolorektal kanser (KK)	108
6.3. Pankreas kanseri.....	109
6.4. Hepatoselüler karsinom (HCC).....	109
7. Sinir Sistemi Malignitelerinde MET	110
7.1 Glioma	110
8. Baş Ve Boyun Kanselerinde MET.....	110
8.1. Oral Skuamöz Hücreli Karsinom (OSHK)	110
9. Osteosarkom (OSA) ve MET	111
10. Referanslar	112

Chapter 06 121

Urogenital System Trauma.....	121
(Nalan Cavlak Adsız)	121
1. Bladder Trauma	123
1.1. Classification	123
1.2. Etiology	124
1.3. Clinical Findings	125
1.4. Symptoms	125
1.5. Diagnosis	125
1.6. Complications	126
1.7. Treatment.....	126

2. Ureteral Traumas	127
2.1. Etiopathogenesis	127
2.2. Classification	128
2.3. Symptoms and signs.....	128
2.4. Diagnosis	128
2.5. Treatment.....	128
3. Urogenital traumas.....	129
4. Urethra trauma	129
4.1. Etiology	130
4.2. Diagnosis	130
4.3. Treatment.....	130
5. Referance.....	130

Chapter 07 133

Verbascum Türlerinin Nöroprotektif Etkilerinin İncelenmesi	133
(Melike Süda Gümüşçü, Ceren Emir).....	133
1. Giriş.....	135
1.1. <i>Verbascum</i> Cinsinin Genel Özellikleri.....	135
1.2. <i>Verbascum thapsus</i> L.' nin Geleneksel Tıpta Kullanılışı	136
1.3. <i>Verbascum</i> Türlerinin Kimyasal Bileşenleri	137
1.3.1. Saponinler	137
1.3.2. İridoit Glukozitleri.....	137
1.3.3. Feniletanoid Glikozitleri.....	137
1.3.4. Neolignan Glikozitleri	138
1.3.5. Flavonoitler	138
1.4. Nörodejenerasyon	138
1.5. Nörodejeneratif Hastalıklar	139
1.5.1. Alzheimer Hastalığı.....	139
1.5.2. Parkinson Hastalığı	139
1.5.3. Huntington Hastalığı	139
2. Yöntem	140
2.1. Antioksidan Aktivite	140
2.2. Antikolinesteraz Etki.....	141

3. Bulgular	141
3.1. <i>Verbascum</i> Türleri ve Çalışılmış Antioksidan Etkileri	141
3.2. <i>Verbascum</i> Türlerinin Çalışılmış Antikolinesteraz Etkisi.....	144
4. Tartışma ve Sonuç.....	145
5. Referanslar	145

Chapter 08 149

Hypericum perforatum L. Bitkisinin Kozmetikte Kullanımı ve Yeri...149	
(Ceylin Apaydın, Ceren Emir)..... 149	
1. Giriş.....	151
1.1. Hyperici oleum.....	152
1.2. Kozmetik Kullanımı.....	153
1.3. İçerik.....	155
1.4. Antioksidan Aktivite	155
1.5. Anti-tirozinaz Aktivite	158
3. Sonuç.....	161
4. Referanslar	161

Chapter 09 167

Hemşirelik Eğitiminde Simülasyon 167	
(Eda Ünal, Aysel Özdemir) 167	
1. Giriş.....	169
2. Tanım	169
3. Tarihçe.....	169
4. Simülasyonun Sınıflandırılması.....	170
5. Simülasyon Çeşitleri	171
6. Simülasyonun Sağlık Alanında Kullanımı	172
7. Hemşirelik Eğitiminde Kullanımı.....	172
8. Avantajları	173
9. Zorlukları.....	174
10. Halk Sağlığı Hemşireliğinde Kullanımı	174
11. Sonuç	175
12. Referanslar	175

Chapter 10 181

Topographic Variation in Chondrocytes Volume in the Bovine Articular Cartilage 181

(Ekrem Çiçek) 181

1. Introduction	183
2. Materials and Method	184
2.1. Explant Harvest.....	184
2.2. Confocal Imaging.....	184
2.3. Image Analysis.....	184
3. Results	184
4. Discussion.....	188
5. References	189

Chapter 11 193

Türkiye’de Hemşireler Üzerinde Yapılan Çalışmalardan İletişim Becerisini Ölçen Ölçeklerin Değerlendirilmesi: Sistematiik Derleme.... 193

(Gamze Dalay, Birgül Özkan) 193

Öz.....	195
1. Giriş.....	196
2. Yöntem	197
3. Bulgular	198
3.1. Çalışmaların Evren ve Örneklem Özellikleri	198
3.2. Çalışmada Kullanılan Ölçekler ve Özellikleri	201
3.3. İletişim Becerisi İle İlgili Bulgular	202
3.4. Ölçeklerin Alt Boyutları ve Sosyo-demografik Faktörlerin İncelenmesi	205
4. Tartışma.....	208
5. Sonuç.....	210
6. Referanslar.....	210

Chapter 12 213

Sixth Cranial Nerve Palsies 213

(Gamze Yıldırım Biçer) 213

1. Introduction	215

2. Anatomy	215
3. Etiology	215
4. Symptoms and Signs	216
5. Diagnosis and Differential Diagnosis	217
6. Treatment.....	219
7. Conclusion.....	219
8. References	219

Chapter 13 221

Metotreksat Toksisitesi	221
(Hasan Aydın)	221
1. Giriş.....	223
2. Mtx ve Oksidatif Stres.....	224
3. MTX Toksik Etkileri.....	224
3.1. Renal Toksisite.....	225
3.2. Nörotoksisite	226
3.3. Hematolojik Toksisite	226
3.4. Kutanöz Toksisite.....	227
3.5. Gastro-intestinal Toksisite.....	227
3.6. Akciğer Toksisitesi.....	227
3.7. Hepatotoksisite.....	228
4. Referanslar.....	229

Chapter 14 237

Küreselleşen Dünyanın Ürünü: Gelişmeleri Kaçırma Korkusu (FoMO)	237
(İrem Arabacı, Ali Çayköylü, Birgül Özkan).....	237
1. Giriş.....	239
2. Nedenleri	242
3. Belirtileri.....	243
4. Olumsuz Etkileri	245
5. Baş Etme Yolları.....	246
6. Sonuç.....	247
7. Referanslar.....	247

Chapter 15	251
Adipokinler	251
(Leyla Çimen, Feride Koca).....	251
1. Adipoz Doku.....	253
2. Adipokinler	255
2.1. Leptin.....	256
2.2. Adiponektin	256
2.3.Rezistin	257
2.4. Chemerin	257
2.5. Asprosin.....	258
2.6. Omentin 1	258
2.7. Vaspın.....	259
2.8. Visfatin	260
2.9. Apelin	260
2.10. Nesfatin-1	261
2.11. Lipokalin 2	262
3. Diğer Adipokinler	262
4.Referanslar	264
Chapter 16	269
Epilepsi Tanı ve Tedavisi	269
(Merve Akgül Günay).....	269
1. Epilepsi.....	271
1.1. Epilepsi ve Nöbet Tanımı	271
1.2. Epilepsinin Epidemiyolojisi.....	272
1.3. Epilepsinin Sınıflandırılması	272
1.4. Epilepsi Tanısı	273
1.5. Epilepsi Tanı ve Yöntemleri	273
1.5.1. İnvaziv Yöntemler.....	273
1.5.2. Non-invaziv Yöntemler	274
1.5.2.1. Elektroensefalografi	274
1.5.2.2. Bilgisayarlı Tomografi ve Magnetik Rezonans Görüntüleme	276

1.5.2.3. Single Photon Emission Computed Tomography	276
1.5.2.4. Positron Emission Tomography	277
2. Epilepsinin Tedavisi.....	277
2.1. İlaç Tedavisi.....	277
2.2. Cerrahi Tedavi	279
2.3. Vagal Sinir Stimülasyonu	280
2.4. Ketojenik diyet.....	280
2.5. Derin Beyin Stimülasyonu.....	281
3. Kaynaklar	281

Chapter 17 285

Parkinson Tanı ve Tedavi Yöntemleri	285
(Merve Akgül Günay).....	285
1. Parkinson Hastalığı	287
1.1. Parkinson Hastalığının Tanımlanması	287
1.2. Parkinson Epidemiyolojisi.....	288
1.3. Parkinson Hastalığının Belirtileri.....	289
1.4. Dikkat Edilmesi Gereken Semptomlar.....	290
1.5.1. Genetik Faktörler	291
1.5.2. Çevresel Faktörler	291
1.5.3. Yaşlanma ve Parkinson Hastalığı.....	292
1.6. Parkinson Hastalığının Patogenezi.....	293
2. Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi.....	294
2.1. Ayırıcı Tanı.....	294
2.2. Klinik Tanı Kriterleri	295
2.3. Kesin Dışlanma Kriterleri.....	298
2.4. Muayenede Dikkat Edilmesi Gerekenler.....	298
2.4.1. Baş Muayenesi	298
2.4.2. Ekstremit Muayenesi	298
2.4.3. Yürüyüş Muayenesi.....	298
2.4.4. Diğer	299
2.5. Ayırıcı Tanıda Yardımcı Tetkikler	299
2.6. Parkinson Hastalığında Tedavi Seçimi.....	299

2.6.1. İlaç Tedavisi.....	300
2.6.1.1. Levodopa	301
2.6.1.2. Dopamin Agonistleri	301
2.6.1.3. Antikolinerjikler	302
2.6.1.4. Amantadin.....	302
2.6.2. İlaçların Yan Etkileri	302
2.6.3. Özel Belirtiler Adına Tedavi Yaklaşımları.....	303
2.6.4. E ve C Vitaminleri.....	303
2.6.5. B Grubu Vitaminler.....	303
2.6.6. Cerrahi Tedavi.....	303
2.6.7. Hücre Yakma Ameliyatları ve Ablasyon.....	304
3. Referanslar	304

Chapter 18 309

Yüksek Yoğunluklu Egzersizlerin Nörolojik Etkileri..... 309

(Merve Akgül Günay)..... 309

1. Giriş	311
2. Yüksek Yoğunluklu Egzersizlerin Bilişsel ve Ruh Sağlığına Etkisi	313
3. Fiziksel egzersizin insan vücudu üzerindeki etkileri	313
4. Yüksek Yoğunluklu Egzersizlerin Nörolojik Etkileri ve Sendromların İncelenmesi.....	314
4.1. Epidemiyoloji.....	316
4.2. Sınıflandırma	316
4.3. Patofizyolojik Teoriler	316
4.4. Tanı/Ayırıcı Tanı.....	317
4.4.1. Teşhis Adımları.....	318
5. Sporcu İzleme için Önleme Yöntemleri.....	320
5.1. Tedavi.....	322
6. Egzersiz Yapmayan İnsanlar İçin Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Önerileri	323
7. Sporcular İçin Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenman Önerileri.....	324
8. Referanslar	325

Chapter 19 329

Alzheimer Tanı ve Tedavisi	329
(Merve Akgül Günay).....	329
1. Giriş.....	331
2. Alzheimer Hastalığında Risk Faktörleri.....	332
3. Alzheimer Hastalığının Evreleri	333
4. Hastalığa İlişkin Bilgiler	334
5. Alzheimer İçin Hastalık Bakım Modelleri ve Alan Gereksinimleri	337
1.1. Alzheimer Hastalarının Bakım Modelleri	338
1.1.1. Evde bakım	338
1.1.2. Kurumsal bakım	338
1.1.3. Yatılı bakım merkezi	339
1.1.4. Gündüz bakım merkezi.....	339
1.1.5. Kısa süreli bakım merkezi	340
2. Gelecekte Amaçlanan Tedaviler	340
3. Alzheimer Hastalığının Tedavisi	341
4. Alzheimer Tanı ve Tedavisinde İletişimin Önemi.....	342
4.1. Hasta İle İletişim	342
4.2. Hastanın Ailesiyle İletişim Kurmak.....	344
4.3. Sağlık Çalışanlarının Aile Danışmanlığı Sırasında Dikkat Etmesi Gereken Unsurlar ve Öneriler	345
5. Referanslar.....	346
Chapter 20	351
Fiberle Güçlendirilmiş Postlara Güncel Bir Bakış	351
(Merve Utar, Fatma Pertek Hatipoğlu).....	351
1. Giriş.....	353
2.Fiber Post İçin Kök Kanal Hazırlığı	354
3.Fiber Postların Retansiyonuna Etki Eden Faktörler.....	354
4. Fiber Post Sistemleri	356
5. Sonuç.....	358
6. Referanslar.....	358
Chapter 21	361
Pilonidal Sinüs Hastalığı.....	361

(Murat Aba)	361
Özet	363
Abstract	363
1. Giriş	363
2. Klinik Bulgular	364
3. Tedavi	365
4. Kaynaklar	366

Chapter 22 369

Kas Ağrısı Ölçümünde Objektif Kullanılan Yöntemler	369
(Ömer Pamuk)	369
1. Giriş	371
2. Ağrı Çeşitleri	371
2.1. Nosiseptif Ağrı	371
2.2. Nöropatik Ağrı	371
2.3. Psikojenik Ağrı	372
3. Objektif Kriterli Ağrı Eşiği ve Ağrı Toleransı Ölçümünde Kullanılan Yöntemler	372
3.1. Bası Yöntemi	373
3.2. EMG ve Nosiseptif Geri Çekme Refleksi (NFR) Ölçümü	374
3.3. Elini Soğuk Suya Daldırma Testi (ESSDT)	374
3.4. Davranışsal değerlendirmeler	374
3.5. Fizyolojik ölçümler	375
3.6. Nörofarmakolojik yöntemler	375
3.7. Elektroensefalografik değerlendirme	375
3.8. Ağrının deneysel olarak elektrik stimülasyonu ile ölçülmesi	375
4. Sonuç	376
5. Referanslar	378

Chapter 23 383

Kronik Boyun Ağrısı Yönetimi	383
(Özden Yaşarer, Özge Baykan Çopuroğlu)	383
1. Giriş	385

2. Konservatif Tedavi Yaklaşımları.....	385
2.1. Sıcak-Soğuk Uygulamalar.....	385
2.2. Analjezik Akımlar.....	386
2.3. Manuel Tedavi Teknikleri.....	386
2.4. Egzersiz.....	387
3. Diğer Yaklaşımlar.....	387
3.1. Biofeedback.....	387
3.2. Kognitif-Davranışsal Tedavi.....	387
3.3. Nörofizyolojik Ağrı Eğitimi.....	387
4. Referanslar.....	387

Chapter 24 389

Papillon Le-Fevre Sendromu: Oral Bulgular ve Tedavi Yaklaşımı.....389

(Özlem Saraç Atagün, Dinemis Alev Altuntaş).....389

1. Papillon–Lefèvre Sendromu.....	391
2. Etyolojik Faktörler.....	392
2.1. Genetik Faktörler.....	392
2.2. İmmünolojik Faktörler.....	392
2.3. Mikrobiyal Faktörler.....	392
3. Klinik Bulgular.....	393
3.1. Oral ve Periodontal Bulgular.....	393
3.2. Radyografik Bulgular.....	394
3.3. Dermatolojik bulgular.....	394
3.4. Histopatolojik bulgular.....	394
4. Dental Tedavi.....	395
5. Referanslar.....	396

Chapter 25 399

Çocuk Hastalarda Lokal Anestezi Uygulamaları Ve Sistemik Hastalık İlişkisi 399

(Rüveyda Nur Culfa, Pınar Demir, Beyza Sandal).....399

1. Lokal Anestezi.....	401
2. Lokal Anestezik Maddelerin Yapıları.....	402
3. Sistemik Hastalık Eşlik Eden Çocuklarda Topikal Anestezi Kullanımı ..	402

4. Sistemik Hastalık Eşlik Eden Çocuklarda Enjekte Edilebilen Lokal Anestezi Uygulamalarında Dikkat Edilmesi Gerekenler	403
4.1. Kardiyovasküler Hastalıklar	403
4.2. Solunum Yolu ve Akciğer Hastalıkları	404
4.3. Hematolojik Hastalıklar	405
4.4. Karaciğer ve Böbrek Hastalıkları	406
4.5. Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklar	406
4.6. Alerjik Hastalıklar	407
4.7. İlaç Kullanımı ve Diğer Durumlar	407
4.7.1. Çocuklarda LA Kullanım Dozları ve Toksisite	409
5. Kaynakça	412

Chapter 26 415

Yaşlı Bireylerin Denge Ve Yürüme Özellikleri.....	415
(Rahşan Karaçal)	415
1. Giriş	417
2. Yaşlı Bireylerde Denge	417
2.1. İnsan Vücudunda Dengenin Sağlanması	417
2.2. Yaşlı Bireylerde Denge Değişiklikleri	418
2.3. Yaşlı Bireylerde Denge İçin Duyusal Uyarılar	418
2.4. Yaşlı Bireylerde Duyu Bütünlüğü.....	419
2.5. Yaşlı Bireylerde Kas Gücü Değişiklikleri.....	419
3. Yaşlı Bireylerde Yürüme.....	420
3.1. Normal Yürüme	420
3.2. Yürümenin Kontrolü	420
3.3. Yaşlanmayla Yürüme Değişimleri	421
3.4. Yaşlı Bireylerde Yürüme Bozuklukları.....	422
3.5. Yaşlı Bireylerde Yürüyüş Bozukluğu Kalıpları.....	422
4. Sonuç	424
5. Referanslar	425

Chapter 27 431

Serebral İskemi Reperfüzyon Fizyopatolojisi	431
(Ruhat Arslan, Songül Doğanay).....	431

1. Serebral İskemi Reperfüzyon	433
2. Serebral İskemi Reperfüzyon Fiziopatolojisi	433
2.1. İskemik Penumbra.....	434
2.2. Enerji Yersizliği ve Asidoz Gelişimi	435
2.3. Eksitotoksosite	435
2.4. Glutamat Eksitotoksitesisi	435
2.5. Kalsiyum Sitotoksitesisi	436
2.6. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller.....	437
2.7. İnflamasyon	437
2.8. Kan Beyin Bariyeri Geçirgenliğinin Bozulması	438
2.9. DNA Hasarı	438
2.10. Apoptoz ve Nekroz.....	439
3. Referanslar	440

Chapter 28 443

Ortodonti Pratiğinde Mini Vidaların Kullanımı	443

(Seda Kotan).....	443

1. Giriş.....	445
1.1. Geçici Ankraj Aygıtları (Mini Vida).....	445
1.1.1. Tarihçe	446
1.2. Mini Vida Endikasyonları	446
1.3. Optimum Mini Vida Tasarımı	446
1.4. Mini Vida Uygulama Yöntemleri:	447
1.5. Mini Vidaların Ağız İçinde Yerleştirilebileceği Alanlar:	448
1.6. Mini Vida Başarısı, Limitasyonları ve Komplikasyonları	449
2. Kaynakça	450

Chapter 29 455

Serotonin in Pharmacological Perspective	455

(Songül Özkula)	455

1. Introduction	457
1.1. Serotonin Synthesis	457
1.2. Serotonin Metabolism	457

1.3. Serotonin Receptors	457
1.4. The Effect of Serotonin on Physiological Systems.....	458
2. Referanslar	460

Chapter 30 463

Current Pharmacological Perspective of GABA	463
(Songül Özkula)	463

1. Introduction	465
1.1. GABA Synthesis and Metabolism	465
1.2. GABA Receptors	465
1.3. Pathophysiology of GABA.....	467
2. References	467

Chapter 31 471

Interaction of The Immunosuppressive Medications with Other Drugs and Herbal Medicines: Dangers and Pitfalls in Solid Organ Transplantation.....	471

(Saziye S Palabiyik-Yucelik, Basri Satilmis, Hande Sipahi, Tevfik Tolga Sahin, Sezai Yılmaz)	471

Abstract	473
1. Introduction	475
2. Corticosteroids	475
2.1. Indications	476
2.2. Adverse Effects.....	476
2.3. Drug Interactions.....	476
2.4. Interaction with Herbal Medicine and Food Supplements	480
3. Calcineurin Inhibitors.....	480
3.1. Cyclosporin.....	480
3.2. Indications	480
3.3. Tacrolimus	481
3.4. Indications	481
3.5. Adverse Effects.....	481
3.6. Drug Interactions.....	482
3.7. Interaction with Alternative and Herbal Treatment Modalities	483

4. Antimetabolites	484
4.1. Mycophenolate Mofetil	484
4.2. Indications	484
4.3. Adverse Effects	485
4.4. Drug interactions.....	485
4.5. 6-Mercaptopurine and Azathioprine	485
4.6. Indications	486
4.7. Adverse Reactions.....	486
4.8. Drug interactions.....	486
4.9. Interaction with Alternative and Herbal Treatment Modalities	487
5. Mammalian Target Of Rapamycin Inhibitors	487
5.1. Indications	487
5.2. Adverse Reactions.....	488
5.3. Drug Interactions.....	488
5.4. Interaction with Alternative and Herbal Treatment Modalities	489
6. Antibodies.....	489
6.1. Anti-Thymocyte Globulin	489
6.2. Indications	490
6.3. Adverse Effects.....	490
6.4. Drug Interactions.....	490
7. Conclusion	490
8. References	491
Chapter 32	497
Test Methods Used to Mimic Intraoral Conditions	497
(Ufuk Ok)	497
1. Simulation of thermal cycle aging	499
2. Aging with incubation.....	499
3. Aging with occlusal loading.....	500
4. Aging with the chewing simulator.....	500
5. References	502
Chapter 33	507

Veteriner Anatomide Landmark Nokta Tabanlı Şekil Analizi (Geometrik Morfometri).....	507
(Veysel Delibaş, Gamze Çakmak, Zafer Soygüder).....	507
1. Giriş.....	509
2. Geometrik Morfometri.....	510
2.1. Geometrik Morfometri Yönteminin Süreci.....	511
2.1.1. Çalışmanın tasarlanması:.....	512
2.1.2. Çalışma materyallerinin hazırlanması:.....	512
2.1.3. Veri setlerinin oluşturulması:.....	513
2.1.4. Veri setlerindeki içeriğin standardizasyonu:.....	514
2.1.5. Standart verilerin istatistiksel analizi:.....	515
2.1.6. Sonuçların elde edilmesi:.....	517
3. Referanslar.....	518
Chapter 34	521
Reproductive System in Male Mice.....	521
(Volkan Koşal)	521
1. Male Genital System Anatomy in Mice.....	523
1.1. Penis.....	523
1.2. Testis.....	524
1.3. Epididymis.....	524
1.4. Ductus deferens.....	524
1.5. Urethra.....	525
1.6. Glandula bulbourethralis (Cowper gland).....	525
1.7. Glandula preputialis.....	525
1.8. Vesicula seminalis (Glandula vesicularis).....	525
1.9. Prostate.....	526
2. Reproductive Characteristics of Male Mice.....	526
2.1 Puberta.....	526
2.2. Spermatogenesis.....	526
2.3 Hormonal control of Spermatogenesis.....	527
3. References.....	528
Chapter 35	531

Periodontal Hastalıklar ve COVID-19 Arasındaki İlişki Mekanizmaları 531

(Zeynep Turan, Aysan Lektemür Alpan).....531

1. Giriş.....	533
2. COVID-19 Enfeksiyonu ve Ağız Boşluğu.....	535
3. Periodontitis ve COVID-19 Patogenezini İlişkilendiren Mekanizmalar ..	536
3.1. Periodontal Ceplerde SARS-CoV-2.....	536
3.2. Sistemik Enflamasyon Kaynağı Olarak Periodontitis	537
3.3. COVID-19 Hastalarında Bakteriyel Patojenlerin Akciğerlere Doğrudan Aspirasyonunun Bir Kaynağı Olarak Periodontitis	539
4. COVID-19 Sitokinler/İndikatörler/Proteinler.....	541
4.1. ACE-2.....	541
4.2.CD-147	542
4.3. Galektin-3	542
4.4.Th17/IL17	543
4.5 MMP-8	544
5. Sonuçlar.....	545
6. Referanslar.....	545

Chapter 36 557

Sudan Gelen Sağlık: İnovatif Algal Biyoteknoloji Kullanım Potansiyelleri.....557

(Hatice Banu Kesinkaya) 557

1. Giriş.....	559
1.1. Alglerin Temel Faydaları	560
2. Biyoteknoloji ve Algler	560
2.1. Biyoteknolojinin Uygulamaları	560
2.2. Biyoteknolojinin Topluma Sağladığı Yararlar	561
2.3. Alglerin Besin Olarak Kullanımı	562
2.4. İnsan Besini Olarak Kullanılan Mikroalgler.....	562
2.5. İnsan Besini Olarak Kullanılan Makroalgler	563
2.6. Mineral Kaynağı Olarak Alglerin Kullanımı.....	564
2.7. Hayvan Yemi Olarak Kullanılan Algler.....	565
2.8. Tarım Alanında Algler	565

2.9. Yakıt Üretiminde Kullanılan Mikroalgler	566
2.10. Atıkların Arıtılmasında Algler	567
2.11. İlaç Sanayisinde Alg Kullanımı	567
3. Sonuç	567
4. Referanslar	567

Chapter 37 573

Kanatlılarda Böceklerin Alternatif Besin Kaynağı Olarak Kullanımının Büyüme ve Gelişmeye Etkisi.....573

(Rahile Öztürk, Emre Arslan, Orhan Çetin) 573

1. Giriş.....	575
1.1. Kanatlılarda Verimi Etkileyen Çevre Faktörlerinden “Stres”	576
1.2. Beslenme	576
2. Insecta (Böcekler)	577
2.1. Böceklerin Besin Olarak Kullanılmaları	578
2.2. Böceklerin Besin Değerleri	580
2.3. Un Kurdu (<i>Tenebrio molitor</i>)	581
3. Sonuç.....	583
4. Kaynakça	584

Chapter 38 589

The Importance of Ecology in Sustainable Animal Production 589

(Emre Arslan, Rahile Öztürk, Orhan Çetin) 589

1. Introduction	591
2. The Relationship Between the Natural Ecosystem and Human and Animal Nutrition	593
2.1. Ecological Relationships in Living Things	594
2.2. Some Basic Principles for Ecological Livestock	595
3. Conclusion and Recommendations	596
4. References	596

Chapter 39 601

Gıda Kaynaklı Virüslerin Yüksek Basınçlı İşleme (HPP) Teknolojisiyle Eliminasyonu.....601

(Yasin Akkemik, Tahir Yılmaz) 601

1. Giriş.....	603
2. Yüksek Basınçlı İşleme (HPP)	605
2.1. Gıda Kalitesine HPP'nin Etkisi	606
3. Gıda Kaynaklı Virüslerin HPP İle İnaktivasyonu.....	608
3.1. Gıda Kaynaklı Virüslerin HPP ile İnaktivasyonunu Etkileyen Faktörler	608
4. Sonuç ve Öneriler	614
5. Referanslar.....	614

Chapter 40 623

Kanatlı Endüstrisinde Campylobacter Kontaminasyonunu Önlemede Yeni Yöntemler 623

(Yasin Akkemik, Kemal Kaan Tekinşen)..... 623

1. Giriş.....	625
2. Gıda Kaynaklı Patojen Olarak <i>Campylobacter</i> Türleri.....	625
3. Kanatlı Etinde <i>Campylobacter</i> Türlerinin Prevalansı ve Bulaşma Kaynakları	626
4. Kanatlı Üretim Zincirinde <i>Campylobacter</i> Türlerinin Canlılığını Sürdürmesi.....	627
5. Önleme ve Azaltma Stratejileri.....	629
5.1. Kanatlı İşleme	629
5.2. Yeni Geliştirilen Teknolojiler	634
6. Sonuç ve Öneriler	639
7. Referanslar.....	640



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 01



**İklim Değişikliği ve Çevresel Değişikliklerin
Paraziter Zoonozlar Üzerindeki Etkileri
(Ahmet Hakan Ünlü, Rahmi Yıldız)**

İklim Değişikliği ve Çevresel Değişikliklerin Paraziter Zoonozlar Üzerindeki Etkileri

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Hakan Ünlü¹, Öğr. Gör. Rahmi Yıldız²

¹*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Gevaş Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Van, Türkiye. ORCID:0000-0003-3441-8504. ahakanunlu@yyu.edu.tr*

²*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Gevaş Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Van, Türkiye. ORCID:0000-0003-2089-0664. rahmiyildiz@yyu.edu.tr*

1. Giriş

Zoonoz hastalıklar genellikle yeterli ve iyi sağlık hizmetinden yoksun olan az gelişmiş tropikal ülkelerde ortaya çıkmaktadır. Böyle ülkelerde hastalıkların yayılımı, insidansı, morbiditesi ve mortalitesi ile ilgili verilere ya çok az rastlanmakta ya da bu verilere hiç ulaşılamamaktadır.

Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 200'den fazla zoonoz hastalığının var olduğu söylenmekte ve bu sayının her geçen gün artmasına bağlı olarak insan ve hayvan sağlığı olumsuz etkilenmektedir (WHO, 2020). DSÖ verilerine göre Afrika kıtasındaki zoonotik salgınların sayısında son on yılda 2001'den 2011'e kıyasla %63'lük bir artış olduğu bildirilmektedir (WHO, 2022). Paraziter zoonozlar da dünya genelinde önemli bir yer tutmakta ve 80'in üzerinde paraziter zoonoz olduğu bilinmektedir. Paraziter zoonozların neden oldukları hastalıklara; leishmaniasis, amoebiasis, trypanosomiasis, cryptosporidiosis, giardiasis, toxoplasmosis, echinococcosis, cysticercosis, trichinosis, filariasis, schistosomiasis, fascioliasis ve nadiren de olsa dicrocoeliasis örnek olarak verilebilir.

İklim değişikliği en önde gelen çevresel ve ekonomik tehditlerden bir tanesidir. İklim değişikliği ve çevresel değişiklikler, zoonotik hastalıkların oluşumu ve coğrafi olarak yayılması ile bağlantılıdır. Bu kitap bölümü iklim değişikliği ve çevresel değişikliklerin paraziter zoonozlar üzerindeki etkilerine dikkat çekmek amacıyla özenle hazırlanmıştır.

2. İklim Değişikliği, Çevresel Değişiklikler ve Paraziter Zoonozlar

Zoonoz özellikteki hastalıkların artışı için birçok neden bulunmaktadır. Daha önceden insanların bulunmadığı ve yerleşmediği bölgelerde yeni yerleşim merkezlerinin kurulması, protein ihtiyacına bağlı olarak hayvansal üretimde görülen artış, canlı hayvan satışlarının ve hayvansal ürünlerin ticaretinin artması bu nedenlerden bazılarıdır. Ormanların tarıma açılması, ekip-biçilmesi, çiftçilik ve küçük hayvan yetiştiriciliği yapmak amacıyla

kullanılması nedeniyle parazitler ve onların vektörleri için destekleyici habitatlar oluşabilmektedir (Patz ve ark., 2000).

İklim değişikliğine bağlı olarak görülen sıcaklık artışları bazı çevresel değişiklikleri de beraberinde getirmektedir. Şen ve ark. (2013) yapmış oldukları araştırmada 2010 ile 2100 dönemi arası için, iklim değişikliği ve olası etkileri nedeniyle Türkiye’de sıcaklıkların artmaya devam edeceği görüşünü ortaya koymuşlardır. Sıcaklıktaki artışa bağlı olarak dağlardaki kar erimesinin daha erken başladığını tespit etmişlerdir. Kıyılarımızda yapılan ölçümlere bağlı olarak da deniz seviyesinin yıllık yaklaşık 6 mm civarında yükseldiğini rapor etmişlerdir. Hall ve ark. (2006) iklim değişikliğine bağlı meydana gelecek sıcaklık artışının birçok paraziter hastalıkta bir artış yapacağını, fakat bunun yeni bir bilgi olmadığını ve zamanla konak ile parazit arasında doğal bir dengenin kurulacağını söylemektedir.

2.1. Leishmaniasis

Yaklaşık 20 adet *Leishmania* spp. türü, sayıları 30'dan fazla vektör *Phlebotomus* sp. türüne ait tatarcık sinekleri tarafından insanlara bulaşmaktadır (Oryan ve ark., 2013; Shrian ve ark., 2014). Kutanöz ve visseral leishmaniasis, endemik bölgelerde doğal olarak yayılmaktadır. Vektör tatarcık sineklerinin uygun yaşam ortamı bulabildiği komşu ılıman bölgelerde de hastalık görülebilmektedir. Ayrıca rezervuar konak olan köpek, tilki ve kemirgen popülasyonlarına ev sahipliği yapabilecek uygun ortam koşullarının oluşmasıyla birlikte leishmaniasis yaygınlığı da artmaktadır (Patz ve ark., 2000). Leishmaniasis'in yaygınlığı ve gelişimi büyük oranda çevresel faktörlere ve doğal koşullara bağlıdır. Leishmaniasis salgınlarında bitki örtüsü ve iklim faktörleri önemli rol oynamaktadır (Mozafari ve Bakhshizade, 2011). Ormanların yok edilmesinin leishmaniasis artışında rolü olduğu bildirilmektedir (Dawit ve Shishay, 2014). Liehsmaniasis'in yayılmasındaki diğer bir risk faktörü de iklim değişikliğidir. İklim değişikliğine bağlı sıcaklık artışları ve çevresel değişiklikler vektör tatarcık sineklerinin sayılarının artması bakımından önemli olarak görülmektedir (Oryan ve Akbari, 2016). Özet olarak; ormanların tahrip edilmesi, iklimsel değişkenler, bitki örtüsü çeşitliliği ve arazi yüzey sıcaklığı leishmaniasis gibi vektör kaynaklı hastalıklar için önemli belirleyiciler olarak öne çıkmaktadır.

2.2. Trypanosomiasis

Trypanosoma spp. tek hücreli protozoon parazitlerden olup, kan ile beslenen vektörler tarafından taşınmaktadır. *Trypanosoma brucei* uyku hastalığına, *Trypanosoma cruzi* de Chagas hastalığına neden olmaktadır. Bu hastalıklar insanlarda ölümcül olabilmektedir. Kuzey Amerika’da yürütülen bir çalışmada *Trypanosoma cruzi*’nin vektörü *Triatoma* cinsine ait üç ayrı

tahtakurusu türünün iklim değişikliği nedeniyle farklı habitatlara geçiş yapabileceği çeşitli senaryolarla olası haritalar üzerinde gösterilmiştir (Garza ve ark., 2014). Zimbabwe-Afrika’da yürütülen bir çalışmanın sonucunda, vektör kontrolü uygulamaları ve vektör çebe sineklerinin hayatta kalmalarını olumsuz derecede etkileyebilecek çok yüksek sıcaklıkların kombinasyonu nedeniyle çebe sineği varlığının azaldığı tespit edilmiştir (Lord ve ark., 2018). Ancak habitat bütünlüğünün bozulması, daha yaşlı sinek popülasyonlarına yol açan koşullar yaratsa da, enfeksiyon oranını ve hastalık riskini yine de artırmaktadır. Ayrıca önceden soğuk olan yüksek kesimlerde ılıman bir iklimin hâkim olması, vektör çebe sinekleri ve dolayısıyla hastalık için daha uygun bir ortam yaratmaktadır (Lord ve ark., 2018).

İklim değişikliğine bağlı sıcaklıkta öngörülen artış, vektörlerin ve patojenlerin görüldüğü coğrafi aralığı veya gelişim ve ölüm oranlarını değiştirmektedir. Bu durumun trypanosomiasis de dâhil vektör kaynaklı diğer paraziter hastalıkların dinamiklerini de değiştireceği düşünülmektedir (Mils ve ark., 2010).

2.3. Crptosporidiosis ve Giardiasis

Zoonoz özellik gösteren crptosporidiosis ve giardiasis, DSÖ tarafından “önemsenmeyen veya kaynak ayrılmamış hastalıklar” olarak tanımlanmaktadır (Savioli ve ark., 2006). Sosyoekonomik olarak dezavantajlı veya bağışıklığı çeşitli nedenlerle baskılanmış bireylerde bu zoonoz hastalıkların görülme oranı artmaktadır. Yüksek sıcaklıklar kistlerin enfektif dönemde doğada kalış süresini uzatabilmekte, sıcaklığa duyarlı olan vektörler aracılığıyla bulaşmayı kolaylaştırabilmekte ve parazit-konak etkileşimleri için daha uygun ortamlar oluşturabilmektedir (King ve Monis, 2007; Conn ve ark., 2007). İklim değişikliğine bağlı sıcaklıkta beklenen artışların, yağış düzenlerindeki değişkenliklerin, artan tarımsal arazi kullanımının ve özellikle hayvan yoğunluğundaki artışın hastalık riskini artırma üzerinde bazı etkileri olduğu görülmektedir (Lal ve ark., 2013).

2.4. Echinococcosis

Echinococcus granulosus ve *E. multilocularis* ile enfeksiyondan kaynaklanan echinococcosis küresel bir dağılıma sahiptir. *Echinococcus* spp. yumurtaları dış çevredeki sıcaklık ve nemdeki değişikliklerden etkilenmektedir. Bu nedenle parazitin iklim değişikliğine duyarlı olabileceği düşünülmektedir (Atkinson ve ark., 2013). Ayrıca, iklim değişikliğinden parazitin son konak ve ara konak popülasyonları da etkilenmektedir (McManus, 2010). Düzensiz şehirleşme, ormanların tahrip edilmesi ve kırsal bölgelerde hatalı arazi kullanımları gibi nedenlerle meydana gelen çevresel değişiklikler yoluyla insanların, ara veya rezervuar konaklarla etkileşime

girme olasılığı artmaktadır (Altizer, 2011; Reperant, 2010). Bu durum *Echinococcus* spp. yayılımını etkilemektedir.

2.5. Filariasis

Dirofilaria repens, kedilerde ve köpeklerde görülen zoonotik ve vektör kaynaklı bir parazittir. İklim koşullarının vektör aktivitesini ve vektörlerde larva gelişimini hızlandırarak dirofilariasis bulaşmasını artırabileceğine dair kanıtlar gösterilmiştir (Simon ve ark., 2012).

İklim değişikliğinin kanıtı olarak, artan ani yağışlara bağlı sel olayları ve artan vektör aktivitesi nedeniyle birkaç ay sonra insanlarda görülebilecek salgınlar gösterilebilir. Hırvatistan'da yürütülen bir çalışmada, iklim değişikliğine bağlı olarak hava sıcaklığında meydana gelen artışların vektör sivrisinek faunasını değiştirerek köpeklerde *D. repens*'in yüksek prevalansına neden olduğu ve bunun da bir halk sağlığı problemine yol açabileceği belirtilmektedir (Pupić-Bakrač ve ark., 2020).

2.6. Fascioliasis ve Schistosomiasis

Fascioliasis, *Fasciola hepatica* ve *Fasciola gigantica*'nın neden olduğu önemli bir zoonoz hastalıktır. Karaciğer parazitin gelişimi; tatlı su ortamında parazitin yaşam döngüsü evrelerinin doğasına, çevresel özelliklere ve lymnaeid salyangozun içinde gelişen vektör evresine bağlıdır. Fascioliasis'in son konak enfeksiyonu insidansı hava sıcaklığı, yağış ve buharlaşma ile ilişkilendirilmiştir (Mas-Coma ve ark., 2009). Ayrıca, küresel ısınma Birleşik Krallık'ta artan hayvan fascioliasis'in nedeni olarak gösterilmektedir (Pritchard ve ark., 2005).

İklim değişikliğinin insanlara, çiftlik hayvanlarına ve diğer hayvanlara bulaşabilen *Schistosoma* spp.'nin omurgasız ara konakçıları olan *Biomphalaria* spp. gibi tatlı su salyangozlarının bilinen coğrafi dağılımını etkilemesinin olası olduğu söylenmektedir (Morgan ve ark., 2001). İklim değişikliğinin schistosomiasis üzerindeki potansiyel etkisini analiz etmek için Çin'de bir araştırma yapılmıştır (Zhou ve ark., 2005). Yapılan araştırma sonucunda *Schistosoma japonicum* enfeksiyonundaki artışın, ara konak su salyangozu *Oncomelania hupensis* ile 50 yıllık mücadeleye rağmen gerçekleştiği tespit edilmiştir. Bu durumun sebepleri olarak Three Gorges barajının inşası, Dongting Gölü'nün geri kazanılması ve büyük sel olayları gösterilmiştir. Ayrıca, iklim değişikliğinin olası etkileri de dikkate alınmıştır.

Ara konakları eklembacaklılar ve yumuşakçalar olan trematodlar, yaşam döngülerinde bu tür aşamaların olmadığı veya minimuma indirildiği diğer bazı helmintlere göre iklim değişikliğinin etkisine büyük ölçüde daha duyarlı olabilmektedir (Mas-Coma ve ark., 2009). Kısaca ifade etmek gerekirse,

ortamda serbest yaşayan ve ara konak omurgasız canlıları enfekte eden trematod parazitlerin larval evreleri iklim değişikliğinden kolayca etkilenmektedir.

3. Sonuç

İklim değişikliğinin, küresel nüfus artışının, gıda güvensizliğinin ve arazi kullanımı değişikliklerinin etkisiyle sıcaklık artışı, yağış düzeni değişimleri, artan kentleşme, ormanlık alanların azalması ve otlakların bozulması zoonoz hastalıkların yayılması ile ilişkilendirilebilecek potansiyel etkileri gündeme getirmektedir.

İklim değişikliği parazitler zoonozlar için geniş bir yayılma alanı sağlamaktadır. Özellikle, vektör kaynaklı parazitlerin meydana getirmiş olduğu hastalıklar küresel ısınma nedeniyle daha geniş coğrafi alanlara yayılma fırsatı bulmaktadır. Bu nedenle zoonoz parazitlerin görüldüğü yerlerde vektör mücadelesi bölgenin ekolojik dengesini bozmayacak bir şekilde planlanmalı ve düzenli olarak yürütülmelidir. Vektörlerin yanı sıra ara konak popülasyonlarının da aşırı üremelerinin önüne geçilmeli ve böylece hastalıkları bulaştırma riskleri azaltılmalıdır.

Ormansızlaştırılmış alanlara insan yerleşiminin olması nedeniyle, daha önceden insanların karşılaşmadığı parazitlerle enfekte olabilmek ihtimali ortaya çıkmaktadır. Ayrıca baraj, kanal, sulama sistemleri, göletler ve diğer su rezervuarları ile ilgili su yönetim planlamaları yapılırken, bu planlamaların sivrisinek veya salyangoz gibi vektörlerin ve bunların parazitlerinin popülasyonlarında değişimlere yol açabileceği göz ardı edilmemelidir.

Hastalık riski tahminleri yapılırken hem biyolojik faktörler (insan ve hayvan popülasyonları, bitki örtüsü, hayvan türleri ve ırkları) hem de abiyotik faktörler (su kaynakları, sıcaklık ve nem) hesaba katılmalıdır. Değişen iklim koşullarına bağlı olarak zoonoz parazitlerin yayılışları bilim insanları tarafından düzenli olarak izlenmelidir. Ayrıca hem tıp doktorları hem de veteriner hekimler, insan ve hayvan sağlığını korumak amacıyla zoonoz parazitler hakkında halkı bilinçlendirerek bir farkındalık oluşturmalarıdır.

4. Referanslar

- Altizer, S., Bartel, R., & Han, B. A. (2011). Animal migration and infectious disease risk. *science*, 331(6015), 296-302.
- Atkinson, J. A. M., Gray, D. J., Clements, A. C., Barnes, T. S., McManus, D. P., & Yang, Y. R. (2013). Environmental changes impacting *Echinococcus* transmission: research to support predictive surveillance and control. *Global change biology*, 19(3), 677-688.

- Conn, D. B., Weaver, J., Tamang, L., & Graczyk, T. K. (2007). Synanthropic flies as vectors of *Cryptosporidium* and *Giardia* among livestock and wildlife in a multispecies agricultural complex. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 7(4), 643-652.
- Dawit, G., & Shishay, K. (2014). Epidemiology, public health impact and control methods of the most neglected parasite diseases in Ethiopia: a review. *World J Med Sci*, 10, 94-102.
- Garza, M., Feria Arroyo, T. P., Casillas, E. A., Sanchez-Cordero, V., Rivaldi, C. L., & Sarkar, S. (2014). Projected future distributions of vectors of *Trypanosoma cruzi* in North America under climate change scenarios. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(5), e2818.
- Hall, S. R., Tessier, A. J., Duffy, M. A., Huebner, M., & Cáceres, C. E. (2006). Warmer does not have to mean sicker: temperature and predators can jointly drive timing of epidemics. *Ecology*, 87(7), 1684-1695.
- King, B. J., & Monis, P. T. (2007). Critical processes affecting *Cryptosporidium* oocyst survival in the environment. *Parasitology*, 134(3), 309-323.
- Lal, A., Baker, M. G., Hales, S., & French, N. P. (2013). Potential effects of global environmental changes on cryptosporidiosis and giardiasis transmission. *Trends in parasitology*, 29(2), 83-90.
- Mas-Coma, S., Valero, M. A., & Bargues, M. D. (2009). Climate change effects on trematodiasis, with emphasis on zoonotic fascioliasis and schistosomiasis. *Veterinary parasitology*, 163(4), 264-280.
- McManus, D. P. (2010). Echinococcosis with particular reference to Southeast Asia. *Advances in parasitology*, 72, 267-303.
- Mills, J. N., Gage, K. L., & Khan, A. S. (2010). Potential influence of climate change on vector-borne and zoonotic diseases: a review and proposed research plan. *Environmental health perspectives*, 118(11), 1507-1514.
- Mozafari, Y., & Bakhshizade Koloche, F. (2011). The review relationship between vegetation and the prevalence of skin disease, cutaneous leishmaniasis using GIS in Yazd-Ardakan. *J Geo Environ Plan*, 4, 186.

- Oryan, A., Shirian, S., Tabandeh, M. R., Hatam, G. R., Randau, G., & Daneshbod, Y. (2013). Genetic diversity of Leishmania major strains isolated from different clinical forms of cutaneous leishmaniasis in southern Iran based on minicircle kDNA. *Infection, Genetics and Evolution*, 19, 226-231.
- Oryan, A., & Akbari, M. (2016). Worldwide risk factors in leishmaniasis. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 9(10), 925-932.
- Patz, J. A., Graczyk, T. K., Geller, N., & Vittor, A. Y. (2000). Effects of environmental change on emerging parasitic diseases. *International journal for parasitology*, 30(12-13), 1395-1405.
- Pritchard, G. C., Forbes, A. B., Williams, D. J., Salimi-Bejestani, M. R., & Daniel, R. G. (2005). Emergence of fasciolosis in cattle in East Anglia. *Veterinary Record*, 157(19), 578-582.
- Pupić-Bakrač, A., Pupić-Bakrač, J., Jurković, D., Capar, M., Stefanović, L. L., Celović, I. A., & Beck, R. (2020). The trends of human dirofilariasis in Croatia: Yesterday–Today–Tomorrow. *One Health*, 10, 100153.
- Reperant, L. A. (2010). Applying the theory of island biogeography to emerging pathogens: toward predicting the sources of future emerging zoonotic and vector-borne diseases. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 10(2), 105-110.
- Savioli, L., Smith, H., & Thompson, A. (2006). Giardia and Cryptosporidium join the 'neglected diseases initiative'. *Trends in parasitology*, 22(5), 203-208.
- Shirian, S., Oryan, A., Hatam, G. R., Panahi, S., & Daneshbod, Y. (2014). Comparison of conventional, molecular, and immunohistochemical methods in diagnosis of typical and atypical cutaneous leishmaniasis. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 138(2), 235-240.
- Simon, F., Siles-Lucas, M., Morchon, R., Gonzalez-Miguel, J., Mellado, I., Carreton, E., & Montoya-Alonso, J.A. (2012). Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. *Clin Microbiol Rev* 25, 507–544.
- Şen, Ö., Bozkurt, D., Göktürk, O.M., Dündar, B., ve Altürk, B. (2013). Türkiye’de İklim Değişikliği ve Olası Etkileri, 3. Taşkın Sempozyumu
- World Health Organisation (2020). Zoonoses. Fact Sheets, 1-1.

World Health Organisation (2022). In Africa, 63% jump in diseases spread from animals to people seen in last decade. WHO Africa, News, 1-1.

Zhou, X. N., Wang, L. Y., Chen, M. G., Wu, X. H., Jiang, Q. W., Chen, X. Y., & Jürg, U. (2005). The public health significance and control of schistosomiasis in China—then and now. *Acta tropica*, 96(2-3), 97-105.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 02



**COVID-19 Enfeksiyonuna Bağlı Ciddi Pnömoni
Tablosu İle Başvuran Kronik lenfositik lösemi
Tanılı Hastanın Hematolog Gözüyle Başarılı
Tedavisi: Olgu Sunumu**

(Ahmet Kaya)

COVID-19 Enfeksiyonuna Bağlı Ciddi Pnömoni Tablosu İle Başvuran Kronik lenfositik lösemi Tanılı Hastanın Hematolog Gözüyle Başarılı Tedavisi: Olgu Sunumu

Ahmet Kaya

*İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Erişkin Hematoloji Kliniği
Malatya ,Türkiye*

1. Giriş

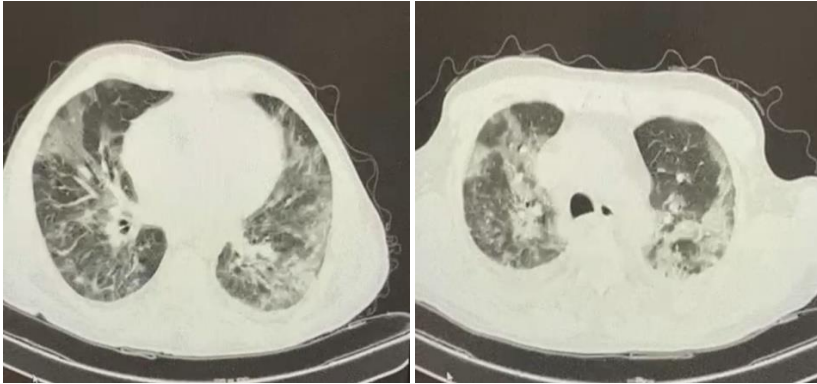
COVID-19 salgınının Türkiye'de görülmeye başlanmasından 2 yıl sonra bile malesef standart bir tedavi geliştirilemedi. Son yıllarda koronavirüs ailesine ait enfeksiyonlar salgınlara yol açmıştır. Bu salgınların en sonuncusu SARS-CoV-2 (Şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu) olmuştur. Sendroma neden olan virus koronavirüs ailesinin yeni bir üyesidir ve COVID-19 olarak adlandırılmaktadır (1). COVID-19 Özellikle bağışıklığı düşük hasta grubunda agresif seyretmektedir. Konvelesan plazma tedavisi yüz yılı aşkın süredir çeşitli enfeksiyon hastalıklarının etkili bir tedavisi olarak kullanılan ve COVID-19 tedavisinde umut vaat eden pasif bir bağışıklama yöntemidir (2). İyileşme plazma tedavisi, diğerlerinin iyileşmesine yardımcı olmak için bir hastalıktan kurtulan insanların kanı kullanır. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), COVID-19'u tedavi etmek için yüksek antikor seviyelerine sahip donörlerin plazmasının tedavi için acil kullanım yetkisi vermiştir (3). B ve T hücre kaynaklı bağışıklığın olmaması nedeniyle, bağışıklığı baskılanmış hastalar belki de konvelesan plazma tedavisinden daha fazla yarar sağlayabilir. Salgının başlamasının üzerinden bir yıl geçmesine ve birçok tedavi ajanı denenmesine rağmen halen onaylanmış bir tedavi yok (1). İmmün sistemi baskılanmış bireylerde, özellikle hematolojik maligniteleri olan hastalarda, tedavi modalitesi geliştirme çabaları halen devam etmektedir. Bu çalışmamızda Kronik lenfositik lösemi (KLL) hastasında ileri dönem COVID-19 enfeksiyonunun hematolog gözüyle başarılı tedavisini sunduk.

2. Vaka Sunumu

66 yaşında erkek hasta eylül 2018 yılından beri merkezimizde KLL takipli hasta 6 kür FCR (fludarabin, siklofosamid ve rituksimab kombinasyonu) tedavisinin son kürünü haziran 2021 de aldı. Kliniğimiz tarafından remisyonda ilaçsız takip edilen hasta dış merkezde COVID-19 pozitifliği tespit edilip evinde ilaçsız 10 gün izole takip edilmiş. Hasta daha önce 3 doz Sinovac (inaktif, viral vektör tabanlı) aşı olmuş. Buna rağmen

COVID-19'a yakalanmış, hastanın nefes darlığı halsizliğinde artış olması nedeniyle merkezimize başvurdu. Hastanın COVID-19 testi pozitif ve genel durumu satürasyonu bozuk olması nedeniyle yatırıldı ve COVID-19 tedavisine başlandı. Geliş wbc $1,62 \cdot 10^3/uL$ hgb 11 g/dL plt $129 \cdot 10^3/uL$ crp 28 mg/L ferritin 1094 ng/mL prokalsitonin 0,176 ng/ml d-dimer 2,03 ng/ml olarak ölçüldü. Torax bilgisayarlı tomografisinde yaygın tutulum izlendi. Hastaya 10 L/dk oksijen verilmesine rağmen oksijen satürasyonu (SpO2) 76 kadar düştü. Hastaya 80 mg prednizolon başlandı ve yakınından covid plazma (aynı kan gurubundan, aşılı, daha önce COVID 19 hastalığı geçirmiş, yüksek antikorlu donörden kızılایdan aldığımız yetkiyle plazma topladık) temin edilmesi üzerine 200 ml konvelesan plazma 24 saat arayla iki defa verildi. Hastanın mevcut labaratuvar ve kliniği ile sitokin fırtınasında olduğu düşünülüp 12 saat arayla üç seans sitokin aferezi uygulandı Hastada bakılan IgG düzeyi 296 g/L olması nedeniyle hastaya sitokin aferezi uygulanması sonrası 20 mg intravenöz immünglobulin 24 saat arayla iki defa toplam 40 mg verildi. Yatışında göğüs hastalıkları kliniğinin önerisi ile 80 mg prednizolon başlanan ve etkin tedavi edilen hasta takibinin 4. gününde oksijen desteksiz SpO2 95 olarak ölçüldü. Hastanın steroid dozu 40mg düşüldü genel durumu düzelen crp si 1,23 mg/L düşen hasta tedaviye yanıt alınması nedeniyle, steroid doz azaltıldı. Hasta göğüs hastalıkları kliniğinin önerisi ile 32 mg prednol her hafta 8 mg azaltılarak 1 ay sonra göğüs hastalıkları poliklinik kontrolü önerisi ile taburcu edildi.

Hastanın tedavi öncesi toraks bt görüntüleri (yaygın tutulum, lezyonlar)



3. Tartışma

COVID-19 bağışıklığı baskılanmış hastaların tedavisi hala bir gizemdir. Hematolojik maligniteleri olan hastalarda artan mortalite ve morbidite beklenen bir sonuçtur. Hematolojik malignitesi olan hastalarda,

birincil hastalığa ve hastalık tedavisinde kullanılan ajanlara bağlı olarak hem doğal hem de hümmoral bağışıklığın zayıflamaktadır. COVID-19 için standart bir tedavi yoktur. Kullanılan ajanlar çoğunlukla favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir, oseltamivir gibi antiviral ilaçlardır. Konvelesan plazma tedavi açısından ümit vericidir. Bağışıklığı düşük hastalarda konvelesan plazma kullanımı önerilir (5). Güncel literatür incelendiğinde konvelesan plazma daha çok akut solunum sıkıntısı sendromu gibi ileri evre hastalarda kullanıldığı görülmektedir(4). COVID-19 enfeksiyonu olan hematolojik kanser hastalarının tedavisinde konvelesan plazma kullanımına ilişkin veriler çok sınırlıdır. Ancak etkili ve güvenli bir tedavi olarak bildirilmiştir (5). Senefeld'in çalışmasına göre, hematolojik maligniteleri olan hastaların çoğunluğunda klinik iyileşme durumu ve viral klirens görülmüştür. Benzer şekilde, hematolojik maligniteleri olan 14 hastadan oluşan ayrı bir kohortta, hastaların çoğu ile tedaviden sonra azalan oksijen gereksinimleri de dahil olmak üzere klinik ve semptomlarda iyileşme görülmüştür (6). Vakamızda tedavinin 2 gününde yanıt alınmış 4 gününde Spo2 96 olarak ölçülmüş ve hastanın kliniği normale dönmüştür. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada konvelesan plazma infüzyonunu takiben oksijenasyon düzeylerinin istikrarlı bir şekilde iyileştiği söylenmektedir. Entübe edilen 5 hastanın tümü, konvelesan plazma infüzyonundan sonra ekstübe edilmiştir. Geri kalan 11 hasta, oksijen ihtiyacında dramatik bir düşüş göstermiş ve ventilatör desteği azalmıştır (7). COVID-19 hastalığının başlamasından sonra 72 saat içinde konvelesan plazma verildiğinde(özellikle <65 yaşındaki şiddetli COVID-19 hastalarında) düşük mortaliteye ve oksijenizasyonda düzelmelere neden olduğu tespit edilmiştir (8). Vakamızda plazma sonrası hızla satürasyonda düzelme olmuş ve oksijen desteği azalmıştır. Beşi randomize olan 17 çalışmanın meta-analizinde konvelesan plazma alan hastaların ölüm oranlarının almayanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (9). COVID-19'un halen standart bir tedavisi yoktur. Ancak virüsün tedavisinin antiviral olduğu bilinmektedir. Yüksek riskli hasta grubunda tedavi için hızlı hareket etmek ve gerekirse elimizdeki tüm silahları aynı anda kullanmak gerekir. Olgumuzda COVID-19 enfeksiyonuna maruz kalan naif hasta gurubundan bir hastanın hematolog gözüyle başarılı tedavisini sunduk.

4. Sonuç

COVID-19 enfeksiyonuna tedavisinde çaresiz değiliz. Yüksek riskli hasta grubunda tedavi için hızlı hareket etmek ve gerekirse elimizdeki tüm silahları aynı anda kullanmamız gerekir. konvelesan plazma kullanımı tedavi seçenekleri arasında öne çıkmaktadır.

5.Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

6.İnsan Etiği

Bu çalışmada katılımcıdan onay alınmıştır, hasta dosyasında arşivlenmektedir.

7.Referans

- [1] Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. Clin Microbiol Rev. 2020 Jun 24;33(4):e00028-20.
- [2] O'MALLEY, JOHN J., and Frank W. Hartman. "Treatment of influenzal pneumonia with plasma of convalescent patients." *Journal of the American Medical Association* 72.1 (1919): 34-37
- [3] Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest. 2020 Apr 1;130(4):1545-1548.
- [4] Ji Hoon Baang, Christopher Smith, Carmen Mirabelli, Andrew L Valesano, David M Manthei, Michael A Bachman, et al. Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication in an Immunocompromised Patient, *The Journal of Infectious Diseases*. January 2021.223;(1);23–27.
- [5] Senefeld, J. W., Johnson, P. W., Kunze, K. L., Bloch, E. M., van Helmond, N., Golafshar, M. A et al. "Access to and safety of COVID-19 convalescent plasma in the United States Expanded Access Program: A national registry study." *PLoS medicine* 18.12 (2021): e1003872.
- [6] Moore JL, Ganapathiraju PV, Kurtz CP, Wainscoat B. A 63-Year-Old Woman with a History of Non-Hodgkin Lymphoma with Persistent SARS-CoV-2 Infection Who Was Seronegative and Treated with Convalescent Plasma. *Am J Case Rep*. Oct 3.2020;21:e927812.
- [7] Moayed Ibrahim, Priya Pal, Alex Niu, Kevin Zwezdaryk, Elise Tatje, Leta Ko, et al. COVID-19 Convalescent Plasma Decreased Oxygen Requirement and Hospital Stay in COVID-19 Hospitalized Patients Including Those with Hematological Malignancies: A Report of 16 Patients. *Blood* . November 2020 supplement 1;136;40-41

- [8] Yoon Ha, Bartash R, Gendlina I, Rivera J, Nakouzi A, Bortz RH et al. Treatment of Severe COVID-19 with Convalescent Plasma in the Bronx, NYC. *medRxiv*; 2020.
- [9] Ahmad, Amar, Marwa Salsabil, and Tim Oliver. Mortality rates in matched cohort, pseudo-randomised and randomised trials of convalescent plasma given to COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 03



Postbiyotikler ve Sağlık Üzerine Etkileri
(Ayla Ünver Alçay)

Postbiyotikler ve Sağlık Üzerine Etkileri

Ayla Ünver Alçay

*İstanbul Aydın Üniversitesi, ABMYO, Gıda Teknolojisi Programı,
E-mail: aylaalcay@aydin.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0003-3254-155X>*

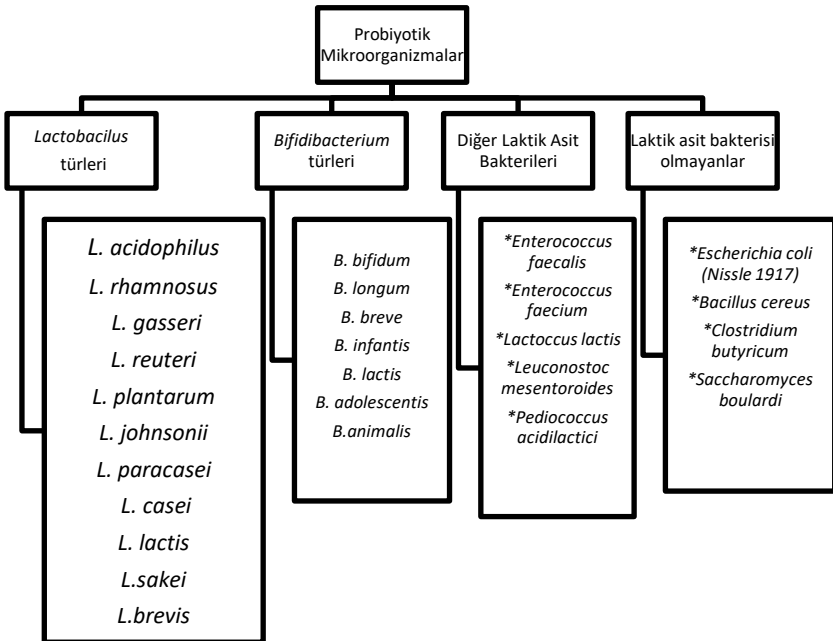
1. Giriş

Belirli bir bölgenin, habitatın veya jeolojik dönemin mikroorganizmaları mikrobiyaya olarak isimlendirilir. İnsan mikrobiyotası, her insanda bulunan 10-100 trilyon simbiyotik mikrobiyal hücreden ve özellikle de bağırsaktaki bakterilerden oluşmaktadır. İnsan mikrobiyomu ise bu hücrelerin barındırdığı genler kataloğudur. İnsan mikrobiyomunun içeriği konusundaki araştırmalar, daha 1680'lerde oral ve fekal mikrobiyotayı karşılaştıran ve mikroskobun mucidi kabul edilen Antonie van Leewenhoek ile başlamıştır. "Mikrobiyota"(insanlarla ilişkili mikrobiyal taksonlar) ve "mikrobiyom" (bu mikropların ve genlerinin kataloğu) terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılır (Turnbaugh ve ark., 2007, Ursell ve ark., 2012). Bir konağın mikrobiyotası, sindirimi ve metabolizması arasındaki ayrılmaz bağlantılar bulunmaktadır ve bağırsak mikrobiyotası da sağlıkta önemli bir rol oynamaktadır. Herhangi bir sebeple sağlıklı bağırsak florasının bozulması “bağırsak disbiyozu” olarak tanımlanmaktadır. Mikrobiyomdaki disbiyozlar, obezite, irritabl bağırsak sendromu, enflamatuvar barsak hastalığı, multipl skleroz, diyabet (tip 1 ve 2), alerji, astım, otizm ve kanser dahil olmak üzere çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Mikrobiyom bileşimi ve yapısı, sağlığı belirleyen önemli faktörlerden biridir (Kocot ve ark., 2022).

Son yıllarda mikrobiyom ve genel sağlık arasında önemli bir bağlantı fark edildiğinden, bağırsak sağlığı ve bağırsak sağlığına yardımcı gıda ürünleri büyük ilgi görmektedir. Probiyotiklerin klasik tanımı, “yeterli miktarda alındığında konakçıya sağlık yararları sağlayabilen canlı mikroorganizmalardır”. Şekil 1’de en bilinen probiyotik mikroorganizmalar özetlenmiştir. Sağlığı destekleyen bu canlı mikroorganizmalar probiyotikler olarak tanımlanırken, prebiyotikler bu mikroorganizmaların besinleri ve postbiyotikler de fermentasyon sonucu bu bakteriler tarafından üretilen yan ürünler veya bakterilerin bünyesinde bulunup termal işlem, yüksek basınç, ultraviyole ışın ve sonikasyon gibi çeşitli yöntemlerle elde edilen sağlığı destekleyen bileşenlerdir. Postbiyotikler günümüzün en güncel konulardan biri ve 'biyotik' ailesinin en yeni üyesi olarak kabul edilmektedir. Postbiyotikler metabiyotik, biyojenik veya metabolit olarak da bilinmektedir ve canlı bakteriler tarafından fermentasyon sırasında ya da bakteriyel lizatından sonra salgılanan çözünür faktörleri (ürünler veya metabolik yan

ürünleri) içermektedir. Sinbiyotikler tek bir fomulasyonda, bağırsak mikrobiyomu üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğu iddia edilen probiyotik ve prebiyotik kombinasyonları şeklinde özetlenebilir (Kocot ve ark., 2022, Zolkiewicz ve ark., 2022).

Probiyotik mikroorganizmalar, bazı laktik asit bakterileri (LAB), *Bifidobacterium* spp., mayalar ve bazı spesifik gram-negatif suşları içerir. LAB, gram-pozitif ve katalaz-negatif mikroorganizmaların çok heterojen bir grubudur. Geleneksel LAB, ağırlıklı olarak *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus* ve *Leuconostoc* olmak üzere farklı cinslerden oluşur. *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacterium* spp. en bilinen probiyotik bakterilerdir. Genel olarak güvenli olarak kabul edilen (GRAS) ajanlar, kolonun baskın ve yararlı mikroorganizmalarıdır ve herhangi bir önemli kötü etkiye neden olmadan bağırsakta bulunurlar. Aslında, çeşitli LAB suşları, fermente gıdaların üretiminde starter kültür olarak da kullanılmaktadır. Yararlı bakterilerin bağırsakta yaşamasını, üremesini ve biyoaktif maddelerini üretmesini teşvik etmek için, oligosakkarit karbonhidratlar [örn., Fruktoligosakkaritler (FOS), galakto-oligosakkaritler (GOS)] ve yaygın olarak prebiyotikler olarak bilinen diğer bileşikler prebiyotik olarak kullanılabilir (Moradi ve ark., 2021).



Şekil 1: En çok bilinen ve kullanılan probiyotik mikroorganizmalar (Moradi ve ark., 2021).

Postbiyotiklerin biyolojik aktiviteleri ve sağlık için olumlu etkileri hala tam olarak belirsizliğini koruyor olmasına rağmen, beslenme, gıda bilimi ve teknolojisi ve insan sağlık alanlarında hızla benimsenmiştir. Bir probiyotik mutlaka canlı mikroorganizma olmalıdır; bu nedenle bu tanım ölü bakteri hücreleri veya hücre bileşenleri için geçerli değildir. Probiyotik gıda ürünlerinin içeriğindeki mikroorganizmalar raf ömrü boyunca belirli sayıda canlı kalmalıdır ve bu durum pazarı ve tüketici taleplerini karşılamada önemli bir sınırlama getirir. Yapılan çalışmalarla, cansız mikroorganizmaların ve hatta bunların metabolitlerinin sağlığa faydalı etkilerinin olabileceği ve bunları içeren fonksiyonel gıdaların canlı mikroorganizmalara kıyasla daha uzun raf ömrüne sahip olabileceği ve saklanmalarının daha kolay olduğu belirlenmiştir. Bu nedenlerle postbiyotikler, sağlıkta kullanım potansiyellerinin yanı sıra probiyotiklerle ilgili mevcut engelleri aşmak için yeni bir kavram olarak ortaya çıkmış ve kısa sürede özel bir ilgi görmeye başlamıştır (Cuevas-González ve ark., 2020).

Probiyotiklerle ilgili araştırmalar henüz devam ederken, postbiyotiklerin ne olduğu ve sağlık üzerine etkileri hakkında çok fazla tartışma bulunmaktadır. Bu konuda, "paraprobiyotikler", "hayalet probiyotikler" ve "ısı ile öldürülmüş probiyotikler" gibi çok fazla terim önerilmiştir. Postbiyotik genel kabul gören tanımı şu şekildedir: "Postbiyotikler konakçıya sağlık yararı sağlayan cansız mikroorganizmaların ve/veya bunların bileşenlerinin bir müstahzarıdır". Postbiyotikler, canlı bakteriler (probiyotik veya probiyotik olmayan) tarafından salgılanan veya bakteriyel parçalanmadan sonra salınan faktörlerden elde edilebilirler (Wegh ve ark., 2019). Hücrel lizizden sonra açığa çıkan mikrobiyal metabolitler, mikrobiyal hücreler ve bunların bileşenlerini içerebilirler. Postbiyotikler, metabiyotikler, biyojenikler veya metabolitler ve/veya hücresiz süpernatantlar olarak adlandırılırlar. Paraprobiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandıklarında sağlığa faydaları olan, inaktive (cansız) mikrobiyal (probiyotik veya probiyotik olmayan) bozulmamış/sağlam hücrelerdir (De Almada ve ark., 2016). Postbiyotiklerin, probiyotiklere üstünlükleri aşağıdaki gibi sıralanabilir (Piqué ve ark., 2019):

1) Savunmasız ve bağışıklığı baskılanmış denekler için bağırsak lümeninden kana bakteriyel translokasyon riski yoktur. Aksine şiddetli akut pankreatitli hastalarda probiyotik uygulamasının artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Besselink ve ark., 2008).

2) Uzun süreli probiyotik kullanımına ilişkin önemli bir risk, yatay gen transferi yoluyla antibiyotiğe dirençli genlerin aktarımı olasılığıdır. Postbiyotik kullanımı ile antibiyotik direnç genlerinin edinilmesi ve aktarılması şansı yoktur.

- 3)Ayıklamak, standardize etmek, taşımak ve depolamak daha kolaydır.
- 4)Hücre lizisi ile canlılığın kaybı, daha fazla faydalı etki üretebilir.
- 5)Bozulmuş hücrelerden salınan her molekülün epitel hücreleri ile daha doğrudan etkileşimi gelişmiştir.

2. Mikrobiyal Postbiyotikler

2.1. Hücresiz Süpernatantlar (Cell Free Supernatant; CFS)

Bakterilerin besiyerine veya besleyici bir sıvıya ekilip inkübasyona bırakıldıktan sonra elde edilen kültür ortamının santrifüj edilmesi ve çöken kısmın uzaklaştırılarak filtre edilmesiyle elde edilen sıvı “hücresiz süpernatant” olarak isimlendirilir. Postbiyotik hazırlamak için çoğunlukla laktik asit bakterileri (Şekil 1) ve bu bakterileri için besiyeri olarak genellikle MRS (De Man, Rogosa ve Sharp) Agar/Broth kullanılır. Ancak diğer bazı besiyerleri ve hatta antibiyotik içermeyen süt de besleyici ortam olarak kullanılabilir. Hücresiz süpernatantlar, mikroorganizmaların ürerken oluşturdukları metabolitleri ve içinde üredikleri besiyerinin kalıntılarını içerir. Bazı mikrobiyal enzimler, bakteriyosinler ve bakteriyosin benzeri moleküller, di-asetilen, reuterin, proteinler, kısa zincirli yağ asitleri, vitaminler, yüzey aktif maddeler, amino asitler, peptitler, organik asitler, karbondiosit gibi bileşenler bunlar arasında sayılabilir. Farklı mikroorganizmaların kültürleri ile üretilmiş süpernatantlar farklı aktiviteler gösterirler (Siedler ve ark., 2019).

Lactobacillus rhamnosus GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* ve *Bifidobacterium breve* laktik asit bakterilerinden türetilen hücresiz süpernatantlarının Toll-like receptor (TLR) aktivasyonu yolu ile antiinflamatuvar etki gösterdiği ve bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirici etkisi olduğu saptanmıştır (Bermudez-Brito ve ark., 2013; Gao ve ark., 2019, De Marco ve ark., 2018). Bir laktik asit bakterisi olan *S. salivarius* M18 hücresiz süpernatantının kolon kanseri hücreleri üzerindeki anti-kanser etkisinin in vitro olarak incelendiği bir araştırmada hücresiz süpernatantının kolon kanseri hücreleri büyümesini inhibe edici ve apoptotik etki gösterdiği belirlenmiştir (Karaçam, 2021).

2.2. Hücre Duvarı Komponentleri

Bakteri hücre yüzeyi, bakteri ve konakçı arasındaki etkileşimde ilk temas hattını oluşturmaktadır ve bu yapının birçok bileşeni, immünojenik olup spesifik bağışıklık tepkisine yol açmaktadır. Lipoteikoik asit, gram pozitif bakterilerin hücre duvarlarında bulunur, hücre dışına salınabilir ve sitokinlerin üretimini indükleyebilir. *Lactobacillus*ların hücre duvarı kalın

bir peptidoglikan tabakası içerir. Teikoik asitler (TA'lar), *Lactobacilli*'nin hücre duvarlarının ikinci ana bileşenidir ve hücre duvarının kuru ağırlığının yarısını oluşturur. Birçok *Lactobacillus* türünde teikoik asit immünomodülatör özellik taşır. LPXTG proteini, bakteri hücre duvarının peptidoglikanına kovalent olarak bağlı proteinlerden biridir. LPXTG proteinleri, *L. plantarum* WCFS1, *L. johnsonii* NCC533, *Lactobacillus sakei* 23K ve *L. salivarius* UCC118 dahil birçok *Lactobacillus* türünde tesbit edilmiştir. Farklı *Lactobacillus* türlerinden LPXTG proteinlerinin mukus ve epitel hücrelerine bağlandığı ve bakteri-konak etkileşiminde önemli roller oynadığı gösterilmiştir. Birçok *Lactobacillus* suşu kristalin, glikoprotein alt birimlerinden oluşan bir yüzey S katmanı olarak bilen bir yüzey tabakasına sahiptir. S-tabakası proteinleri çoğunlukla peptidoglikana kovalent olmayan bağlarla bağlanır. Bu proteinler toplam hücre duvarı proteinlerinin yaklaşık %15'ini oluştururlar. Probiyotik *Lactobacillus*ların yapışkan S-tabakaları proteinleri, patojenik bakterilerin yapışmasını ve enfeksiyonunu önleyebilir (Teame ve ark., 2020).

2.3. Pili Proteinleri

Pilus bakteriyel adezyonla, bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyonla ilişkili, biyofilm oluşumunda işlevi olan, hücrenin dışına çıkıntı yapan filamentli polimerik proteinlerdir. Bakterilerin konakçı yüzeylere yapışması, patojenik veya kommensal ilişki ile sonuçlanabilecek çok önemli bir aşamadır. Birçok gram-pozitif bakterinin ve bazı gram-negatif bakterilerin yüzeyinde bulunur (Li ve ark., 2020). Önceleri sortaz bağımlı pili'nin patojenlere özel olduğu düşünülüyordu, ancak probiyotik bir mikroorganizma olan *L. rhamnosus* GG suşunda sortaz bağımlı pilus benzeri çıkıntılar ilk olarak 2009'da belirlenmiştir (Kankainen ve ark., 2009). Daha sonra, probiyotik olan ve gıda endüstrilerinde yaygın olarak kullanılan *Lactobacillus* (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *L. lactis*) ve *Bifidobacterium* türlerinde (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium dentium*, *B. breve*, *Bifidobacterium longum* subsp. *longum*, *Bifidobacterium adolescentis* ve *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*) çeşitli tipte pilus varlığı belirlenmiştir (Krishnan ve ark., 2016).

Yüksek moleküler ağırlıklı olan bu pilus proteinlerini saflaştırmak zordur (Dos Santos Morais ve ark., 2020). Pili, bağırsak mukusuna bağlanır ve gastrointestinal kanalda *Lactobacillus* suşlarının kalıcılığını destekler (Reunanen ve ark., 2012). Çalışmalar ayrıca *Lactobacillus* suşlarından elde edilen pili'nin diğer faydalı etkileri olduğunu da öne sürmüştür (Lebeer ve ark., 2012). *Lactobacillus rhamnosus* GG ve onun SpaC pilus adhezininin, fetal insan bağırsağında inflamatuvar yanıtı ve TLR ile ilişkili gen ekspresyonunu modüle ettiği saptanmıştır (Ganguli ve ark., 2015). *L.*

rhamnosus GG pili'nin monositler ve dendritik hücrelerle etkileşimler yoluyla immün düzenleyici işlevi olduğu gösterilmiştir (Lebeer ve ark., 2012; Vargas García ve ark., 2015). Pili işlevselliği postbiyotiğin üretim yöntemlerinden (yüksek basınç, havada kurutma, dondurarak kurutma ve sprey kurutma) etkilenebilir. *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG'nin (eski adıyla *Lactobacillus rhamnosus*) hücreleri sprey kurutmadan sonra elektron mikroskobu görüntülendiğinde pili yüzey uzantıları olmayan inaktive edilmiş hücrelerin bir karışımı ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (Kiekens ve ark., 2019).

2.4. Ay Işığı Proteinleri

Bağırsak mikrobiyotası, konakçı hücreler ve dokularla etkileşimler oluşturmak için yüzeylerindeki proteinleri kullanır. Bağırsak mikrobiyotasının yüzeyinde, konakçı hücre yüzey reseptörleri, plazminojen veya diğer proteinlerle etkileşime girdikleri düzinelerce hücre içi protein belirlenmiştir. Ay ışığı proteinleri, tek bir polipeptit zincirinin iki veya daha fazla biyokimyasal veya biyofiziksel işlevi yerine getirdiği çok işlevli proteinlerdir. Ay ışığı proteinleri, translasyonel uzama faktörleri, metabolik enzimler, ribozomal proteinler ve moleküler şaperonlar dahil olmak üzere çeşitli protein sınıflarını içerir. Hücre yüzeyinde ek iş yapan bu proteinler, konakçı hücrelerin yüzeyindeki reseptörler, hücre dışı matrisin bileşenleri ve sindirim sisteminin mukozal astarındaki müsin ile etkileşime girerek mikrobun konakçıya bağlanmasına yardımcı olur. Bakteriye virülansa katkıda bulunduğu düşünülen ek aktiviteler üstlenmek için bakteri yüzeyine yerleşirler. Kommensal bakterilerdeki ek iş yapan proteinler, adezyonda patojenlerinkine benzer rollere sahiptir. *L. crispatus*, *L. plantarum*, *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) ve *Lactobacillus jensenii* (*L. jensenii*) dahil olmak üzere birçok *Lactobacillus* türünde bulunurlar. Plazminojen, konak hücre dışı matrisi ve bazal membranı parçalamak için kullanılabilen aktif bir proteaz olan plazmine dönüştürülebilir ve böylece patojenlerin yakındaki dokuları istila etmesini sağlar, ancak probiyotik türlerin neden plazminojeni bağladığı açık değildir (Jeffery, 2019, Wang ve ark., 2014b).

Bifidobacterium animalis ssp. *lactis* KLDS 2.0603'nin yüzeyinde genellikle ay ışığı grubunda olan on protein (GroEL, GroES, EF-ts, GAPDH, transaldolaz, DnaK, enolaz, fosfoglukosamin mutaz, safra tuzu hidrolaz ve ribozomal protein L13) bulunmuştur. Aynı proteinlerin çoğu *Lactobacillus acidophilus* NCFM suşunda da belirlenmiştir. (Celebioglu ve Svensson, 2017). Ay ışığı proteinleri, probiyotik suşların bağırsak yolunda kolonizasyonuna aracılık edebilir. Bu ek iş proteinlerinin bazı probiyotik özelliklere katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Örneğin, bazıları patojenlerin yapışmasını engelleyebilir. *Lactobacillus jensenii* enolazının, patojen *Neisseria gonorrhoeae*'nin epitelyal hücrelere yapışmasını önlediği

(Spurbeck ve Arvidson, 2010), *Lactobacillus fermentum* tetik faktör proteininin (Tig), *Enterococcus faecalis*'in yapışmasını engellediği (Heinemann ve ark., 2006) belirlenmiştir.

2.5. Ekzopolisakkaritler

Mikroorganizmalar gelişimi esnasında farklı kimyasal özelliklere sahip ekzopolisakkaritler (EPS'ler) adı verilen biyopolimerler üreterek bakteri hücre duvarının dışına salabilirler. Biyofilm, katı bir yüzeye veya dokuların yüzeyine yapışan bir mikroorganizma topluluğudur. Biyofilmdeki mikroorganizmalar, hücre dışı polimerik maddeler (EPS) matrisine gömülü olarak bulunurlar. EPS'lerin farmasötik ürünlerde ve fonksiyonel gıdalarda kullanımı son zamanlarda ilgi çekmektedir. EPS'ler gıda endüstrisinde stabilize edici, emülsifiye edici ve su bağlayıcı maddeler olarak kullanılmaktadır. Ekzopolisakkaritlerdir (EPS) *Lactobacilli* dahil olmak üzere gram pozitif bakteri yüzeyinde yaygındır. EPS üreten laktik asit bakterileri arasında *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* ve *Pediococcus* cinsleri sayılabilir ve bunlar arasında en iyi bilinen türler *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. curvatus*, *L. delbrueckii bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. johnsonii*'dir. Bifidobakteriler gibi bazı starter olmayan LAB'ler de EPS üretebilmektedir. Laktik asit bakterileri (LAB) tarafından üretilen ekzopolisakkaritler, fermente ürünlerin reolojisini, ağız hissini ve dokusunu iyileştirme konusunda önemlidir. Bifidobakteriler gibi bazı başlatıcı olmayan LAB'ler de önemli miktarda EPS üretir (Singh ve Saini, 2017).

En çok çalışılan polisakkaritler olan EPS, bakterilerin çevre ile etkileşimini kolaylaştırır, yapışma özelliklerine aracılık eder, patojenlere karşı koruma sağlar ve ayrıca koruyucu bir tabaka görevi görür. Çeşitli *Lactobacillus* türlerinden elde edilen EPS'nin sistemik ve mukozal bağışıklık yanıtlarını modüle etme kapasitesine sahip olduğu ve doğrudan sağlığı geliştirici faydalar sağladığı belirlenmiştir. EPS'lerin, anti-enflamatuar ve immün düzenleyici etkilerinin yanı sıra, ayrıca anti-tümör yetenekleri de tanımlamıştır. Haroun ve ark. (2013), *L. plantarum* NRRLB-4496 farklı EPS konsantrasyonlarının CACO (bağırsak karsinomu hücre dizisi), HELA (servikal karsinoma hücre dizisi), HEPG2 (karaciğer karsinomu hücre dizisi), HEP2 (larenks karsinomu hücre dizisi), MCF7 (meme karsinomu hücre dizileri) ve HFB4 (normal melanositler) olmak üzere ve yedi hücre dizisinin altısının proliferasyonunu inhibe ettiğini belirlemiştir. Nagaoka ve ark. (1994) farelerde asetik asitle indüklenen gastrik ülser ve etanolle indüklenen erozyon modellerinde *Bifidobacterium*, *Lactobacilli* ve *Streptococci*'nin polisakarit fraksiyonunun antiülser etkisi gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Durian meyvesinden izole edilen *Lactobacillus* suşları tarafından üretilen

bazı EPS'lerin, antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri (Khalil ve ark., 2018), *Lactobacillus helveticus*'tan elde edilen bir EPS'in antioksidan potansiyeli (Li ve ark., 2014) belirlenmiştir. EPS'lerin ayrıca kolesterol emilimini engelleyerek lipid metabolizması üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (Uchida ve ark., 2010, Maeda ve ark., 2004).

2.6.Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA)

Bağırsak kanalında bulunan bakteriler, diyet karbonhidratını ve posayı mikrobiyom fermentasyonu ile kısa zincirli yağ asitleri olarak adlandırılan 1 ila 6 karbon atomlu bir postbiyotik metabolit sınıfına dönüştürmektedir. Kısa zincirli yağ asitleri ayrıca deri ve vajinadaki bakteriler tarafından da üretilmektedir (Xiong ve ark., 2022). En önemlileri iki karbonlu asetat (asetik asit), üç karbonlu propiyonat (propiyonik asit) ve dört karbonlu bütirat (bütirik asit)'tir. Bütirat kolon epiteli için asetat ve propiyonat ise periferik dokular için enerji kaynağı olarak görev yapmaktadır. KZYA'nın glukoz, kolesterol ve lipid metabolizmasında substrat olarak önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Canani ve ark., 2011). Hafif asidik bu bileşikler, patojenlerin gelişimini baskılamaktadır. Benzer süreç insan bağırsağında gerçekleşmektedir. Bağırsak mikrobiyotasından türetilen KZYA, konakçı üzerinde anti-enflamatuvar, immün düzenleyici, anti-obezite, anti-diyabet, antikanser, kardiyovasküler koruyucu, hepatoprotektif ve nöroprotektif etkiler gibi çeşitli önleyici ve terapötik etkiler gösterir. Çoğu çalışma, KZYA'larının sağlık yararları sağladığını gösterse de, birkaç çalışma, bazı KZYA'ların bazı durumlarda yararsız olabileceğini veya yan etkiler gösterebileceğini belirtmiştir. Farklı KZYA türleri farklı etkiler gösterebilir. Bazı kısa zincirli yağ asitlerinin beyin nörokimyası bozukluğuna neden olabileceği bildirilmiştir (Xiong ve ark., 2022).

2.7. Protein p40 ve p75

Probiyotikler tarafından çözünür protein üretiminin, bağırsak homeostazını düzenlemek ve hastalıkları önlemek ve/veya tedavi etmek için bir probiyotik etki mekanizması olabileceği düşünülmektedir Protein p40 ve p75, *L. casei*, *L. paracasei* ve *L. rhamnosus* dahil olmak üzere birçok *Lactobacillus* türünden tanımlanmıştır. Bunlar salgılanan hücre duvarı muramidazlarıdır ve sırasıyla yaklaşık olarak 40 ve 75 kDa moleküler boyutlara sahiptirler. p40, p75'ten daha güçlü etkiler sergiler (Yan ve ark., 2012). *Lactobacillus rhamnosus* GG'den türetilen çözünür proteinlerin, sitokin kaynaklı epitel hasarı ve apoptozu, epitel bariyer fonksiyonunu hidrojen peroksitten dolayı bozulmasını önlediği gösterilmiştir (Iyer ve ark., 2008). *Lactobacillus* türlerinden salgılanan bu proteinlerin olumlu katkısından birçok çalışmada bahsedilmiştir. *Lactobacillus rhamnosus* GG'den türetilen p40 adlı proteinin immünomodülatör etki gösterdiği, sitokin

kaynaklı epitel apoptozunu ve dolayısıyla bağırsak bariyeri bozulmasını inhibe ettiği ve bağırsak epitel hücrelerinde epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) transaktivasyonu yoluyla immünoglobulin A sekresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Fong ve ark., 2020). Bozunmaya karşı korumak için özel hidrojel boncukları kullanarak p40'ın (EGF reseptörüne bağlı bir şekilde) kolon epitelyumunda bağırsak epitelyal apoptozu azalttığı ve bariyer fonksiyonunu koruduğu, böylece fare modellerinde bağırsak iltihabını önlediği ve tedavi ettiği belirlenmiştir (Yan ve ark., 2012).

2.8. Agregasyonu Destekleyen Faktör (APF)

Bazı *Lactobacillus* türleri kendi kendine agregasyondan, hücresel şeklin korunmasından ve diğer kommensal veya patojenik bakterilerle ko-agregasyondan sorumlu hücre dışı proteinler olan bir dizi agregasyonu teşvik edici faktör (APF) proteini salgırlar. *Lactobacillus*larda APF'nin temel işlevi konakçı kolonizasyonunu ve patojen dışlamasıdır (Hevia ve ark., 2013, Teame ve ark., 2020).

2.9. Bakteriyosinler

Bakteriyosinler, bakterisidal veya bakteriyostatik fonksiyonlara sahip, ribozomal olarak sentezlenmiş güçlü küçük antimikrobiyal peptitlerin bir sınıfıdır. Bakteriyosinler büyüklük, etki mekanizması ve inhibitör spektrumlarına göre sınıflandırılır. Patojenik bakterilerin büyümesini ve gelişmesini engelleyici etkiye sahiptirler, ayrıca ısıya ve pH'a dayanıklıdır. *Lactobacillus* ve bifidobakteriler gibi çeşitli bakteriler tarafından üretilirler. Probiyotik *Lactobacilli*'nin bakteriyosinleri, patojenlere karşı inhibitör etkiye aracılık eder. *Lactobacillus* tarafından üretilen bakteriyosinler, antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra konak bağışıklığını da etkileyebilir. Bağırsak mikrobiyotasını düzenleme yeteneklerinden dolayı sağlık modulatorleri olarak güvenilirlik kazanmışlardır (Galvez ve ark., 2007).

2.10. Enzimler

Enzimler, çeşitli biyolojik reaksiyonları katalize eden, tüm canlı organizmalarda bulunan aktif proteinlerdir. Laktik asit bakterileri, laktazlar, proteazlar, peptidazlar, fruktanazlar, amilazlar, safra tuzu hidrolazlar, fitazlar ve esterazlar üretirler (Maske ve ark., 2021). Endüstriyel olarak enzimler, başta *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Aspergillus niger* ve *Aspergillus oryzae* olmak üzere küçük bir bakteri ve mantar suşları ile üretilmektedir (Hernández-Granados ve Franco-Robles, 2020). Mikroorganizmalar, reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerine karşı savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Glutasyon peroksidaz (GPx), peroksit dismutaz (SOD), katalaz ve NADH-oksidadz gibi antioksidan enzimlerin reaktif oksijen

türlerinin ile mücadelede önemli rolü bulunmaktadır. İki *L. fermentum* suşunun yüksek GPx içeriğine sahip olduğu belirlenmiştir (Kullisaar ve ark., 2002). Katalaz üreten *L. lactis* suşunun, deneysel bir DMH (1,2-dimetilhidrazin) kaynaklı kolon kanseri modelinde tümör görünümünü önleyebildiği saptanmıştır (de Moreno de LeBlanc ve ark., 2005).

2.11. Bakteriyel Lizatlar

Lizatlar, kimyasal veya fiziksel yöntemlerle dış zarı parçalanmış hücrelerdir ve tıbbi uygulamada yaklaşık elli yıldır immünomodülatörler olarak kullanılmıştır. Lizatlar kozmetikte de kullanım alanı bulmuştur (Puebla-Barragan ve Reid, 2021). Bakteriyel lizatlar içeren ürünler probiyotik bakterilerden üretilir ve inaktive edilmiş probiyotik bakteriler içerir. Genellikle liyofilizatlar kimyasal veya radyasyon uygulaması yoluyla tek suştan veya çeşitli türlerden elde edilir.

Enterococcus faecalis (*E. faecalis*: DSM16440) ve *Escherichia coli* (*E. coli*: DSM17252) bakteriyel lizatının uygulanmasının, hassas bağırsak sendromu (IBS) semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdiği belirlenmiştir (Enck ve ark., 2008). *L. plantarum* ve *L. rhamnosus* GG'nin bakteriyel lizatların periodontal inflamasyonu ve diş çürüklerini azaltabileceği ve böylece ağız sağlığının iyileştirilmesine katkıda bulunabileceği belirlenmiştir (Kim ve ark., 2022). Bakteriyel lizatlar kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) alternatif bir tedavisi olarak da önerilmiştir (Cazzola ve ark., 2012). Lizatların üretimi esnasında bakteri hücreleri otoklavlanmadan veya ışınlanmadan önce, kantitatif, kalitatif, kültürel ve genotipik kalite kontrol yöntemleri uygulanır. Ancak bunlar nihai ürün için yeterli değildir. Bakteriyel lizatların karmaşıklığı yüksek olduğundan lizatların kalite kontrolü en iyi şekilde yapılmış olmalıdır. Bu amaçla kütle spektrometrisine bağlı kılcal elektroforez (CE/MS), bakteriyel lizatların kalite kontrolünde önerilmiştir (Klein ve ark., 2013).

E. faecalis ve *Escherichia coli* lizatı içeren (Örn:Pro-Symbioflort), *E.coli* lizatı içeren (Colibiogen), *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius* *Lactobacillus sporogenes* lize hücre duvarı içeren (CytoFlora), *Lactobacillus rhamnosus*'un hücre duvarı peptidoglikanları ve DNA parçalarını içeren Del-Immune V gibi ticari ürünler olarak bazı ülkelerde piyasaya sürülmüştür (Klein ve ark., 2013).

2.12. Vitaminler

Vitaminler, tüm canlıların hayati reaksiyonlar için gerekli olan temel mikro besinlerden biridir. Probiyotiklerin sahip olduğu birçok faydadan biri

de vitaminleri sentezleme yeteneğidir. Kommensal bakterilerin vitaminler, özellikle B vitaminleri ürettiği, K vitamininin bağırsaktaki bakteriler tarafından üretildiği ve hatta D vitamininin de öyle olduğu bilinmektedir. Bazı probiyotik suşların K vitamini, folik asit, B2 vitamini ve B12 vitamini sentezleme yeteneği rapor edilmiştir. *Lactobacillus* suşlarının yüksek miktarda folat ürettiği in vitro olarak kanıtlanmıştır. Folat alımına katkıda bulunabilen bifidobakteri suşları için de mümkündür. Bağırsak mikrobiyotası, B vitaminleri aracılığıyla konakçı bağışıklık fonksiyonunu modüle eder. *Lactobacillus reuteri* CRL1098 suşunun B12 vitamini üretebildiği bildirilmiştir. Vitaminlerin bakteriler tarafından yüksek miktarlarda üretilmiş olsalar bile biyoyararlı olup olmadıklarının saptanması gerekir. Kimyasal olarak üretilen vitaminlerle karşılaştırıldığında, bağırsak bakterileri kullanılarak sentezlenen vitaminler daha tüketici dostu olduğu ve doğal olarak üretildiğinden yan etkileri daha az olacağı düşünülmektedir (Eck ve Friel, 2013; Uebanso ve ark., 2020).

2.13. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit (H_2O_2) üretimi laktobasiller sınıfında ortak bir özelliktir. Aerobik şartlarda, yoğurt bakterisi olan *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. acidophilus*, vajinal *Lactobacillus* türleri olan *L. crispatus*, *L. gasseri* ve *L. jensenii*, bağırsak izolatu *L. johnsonii*'nin bol miktarda H_2O_2 üretir. *Streptococcus pneumoniae* (SpxB aracılığıyla) ve *S. pyogenes* (LacD aracılığıyla) diğer H_2O_2 üreten patojenik streptokoklardır. *L. acidophilus* türleri, çevrelerinde 1 mM'ye kadar H_2O_2 biriktirebilir. Mikrobiyota üyeleri tarafından salınan H_2O_2 , tiyollerin ve tirozin kalıntılarının oksidasyon durumuna bağlı olan konakçı bağışıklık sinyal kaskadları üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilir. *L. crispatus*'tan türetilen H_2O_2 , artan PPAR- γ ekspresyonu ile bağlantılıdır. Sıçanlarda Tip 1 diyabet ile ilgili bir araştırma, *L. johnsonii* takviyesinin daha yüksek ileal H_2O_2 seviyelerine neden olduğunu ve immün modülatör indoleamin 2,3-dioksijenaz aktivitesini ortadan kaldırdığını göstermiştir. Laktik asit bakterilerinin H_2O_2 üretme kapasitesinin konakçı reaktif oksijen türlerinin oluşumuna katkıda bulunduğu ve hatta onu ikame ettiği belirlenmiştir. Bakteriyel H_2O_2 salınımı, konakçıyı inflamatuvar yanıtları bastırmada, epitelyal bariyeri güçlendirmede ve eski haline dönmeyi hızlandırmada destekleyebilir (Knaus ve ark., 2017).

H_2O_2 , bakterisidal etkisi, hücrenin DNA'sında kırılmalara yol açan oksitleyici metabolitlerin üretilmesi yoluyla hücre zarlarının peroksidasyonu ve bozulması, oksijen tutucuların ve tiyol gruplarının oksidasyonu ve protein sentezinin bozulmasıyla bakterilerin inhibisyonu şeklinde gerçekleşmektedir. Vajinal laktobasiller tarafından hidrojen peroksit üretimi, istenmeyen mikroorganizmaların vajinal kolonizasyonuna karşı en önemli

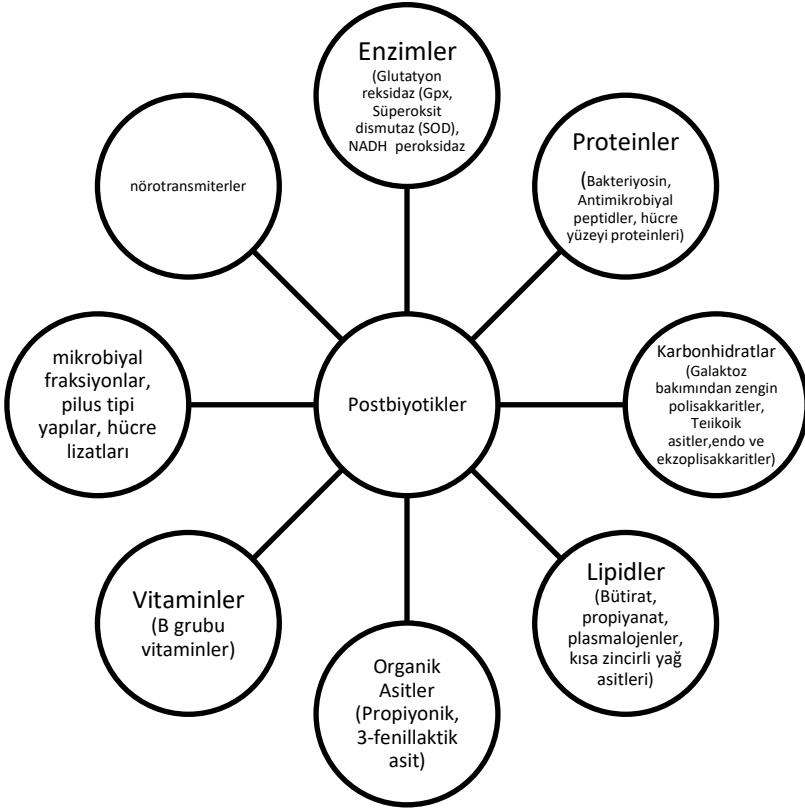
savunma mekanizmalarından biridir. Hidrojen peroksit oluşumu vajinal laktobasiller arasında yaygın görünürken, genellikle bağırsaklarda veya dış ortamda yaşayan *L. plantarum* ve *L. paracasei* gibi suşlarda istisnai bir durumdur (Martín ve Suárez, 2010). Laktobasiller, istenmeyen veya patojenik suşları etkileyebilecek laktik asit, bakteriyosinler ve H_2O_2 gibi antagonistik maddeler üreterek mikrofloranın kontrolüne katkıda bulunmaktadır. İnhibitör olarak probiyotik kaynaklı H_2O_2 'in kullanılması, viral enfeksiyonları kontrol etmekte etkilidir (Chetwin ve ark., 2019).

2.14. Nörotransmitterler

Bağırsak bakterileri, γ -aminobütirik asit (GABA), glutamat, serotonin (5-HT), dopamin (DA), norepinefrin, histamin ve asetilkolin gibi nörotransmitterler üreterek bağırsak-beyin ekseninin işlevine katkıda bulunur. Özellikle *Lactobacillus* türleri GABA, serotonin, katekolaminler, dopamin ve asetilkolin gibi çok sayıda nörotransmitter üretebilir. Farklı probiyotik *Lactobacillus* suşlarının "psikobiyotik" olarak hareket ederek ruh sağlığı üzerinde yararlı etkiler sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca araştırmalar, bağırsaklardaki komensal *Lactobacillus* türleri tarafından üretilen histamin ve dopaminin uyku ile ilgili bozukluklarda önemli bir rol oynadığını ve depresyon, anksiyete ile ilgili hastalıklarda nöronal sinyali düzenlediğini göstermiştir (Dicks, 2022).

2.15. Biyoaktif Peptitler

Vücudumuzun işlevlerine olumlu katkıda bulunan ve bu nedenle sağlığı olumlu yönde etkileyen biyoaktif peptitler, çoğunlukla peptit bağları ile bağlanan ve biyolojik olarak meydana gelen ve insan sağlığı üzerinde yararlı etkileri olan kısa amino asit monomer zincirleridir. Bunlar hücrelerde büyük pre-pro-peptit molekülleri olarak sentezlenirler ve bu moleküller daha sonra aktif bileşikler oluşturmak üzere hücrelerde parçalanır ve değiştirilir. Kovalent bağlarla bağlanan 2-20 amino asitli küçük moleküllerdir ve birçok koruyucu özelliğe ve biyo-işlevselliğe sahiptir. Proteinlerin enzimatik hidrolizi ve fermentasyon yöntemleriyle üretilir. Biyoaktif peptitlerin izolasyonunda protein kaynağı olarak süt proteinleri, süt-peynir altı suyu-atığı, peynirler ve yoğurtlar dahil olmak üzere süt ürünleri, küçük moleküler peptitlerin üretimi ve izolasyonu için hammadde olarak kullanılmıştır. Biyoaktif peptitler dizilerine ve zincir uzunluklarına bağlı olarak antioksidatif, immunomodulator, antimikrobiyal, antihipertansif, antidiyabetik, anti-enflamatuvar, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, antitrombotik etkiler gösterebilir (Ali ve ark., 2022)



Şekil 2:Postbiyotikler

3. Postbiyotiklerin Sağlığı İyileştirici Etkileri

Barsak mikrobiyotası, yaşam boyu konakçı ile birlikte gelişmekte ve değişime uğramaktadır. Patojenik mikropların ve bunların toksik metabolitlerinin varlığı "disbiyoz" denilen duruma neden olur ve faydalı mikroorganizma sayısını azalması ile bağışıklığın düşerek konağı çeşitli bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıklara karşı duyarlı hale gelmesi ile sonuçlanır. "Öbiyoz" ise bağırsağın sağlıklı mikrobiyal bileşimini ifade emektedir (Khan ve diğerleri 2019 ; Moludi ve diğerleri. 2018). Disbiyozda yapılması gereken probiyotik içeren gıdaların ve/veya diyet takviyelerinin tüketilmesi yoluyla bağırsak mikrobiyotasının tekrar dengelenmesini sağlamaktır (Abbasi ve ark., 2021).

Bu bakteriler, yaşam döngüleri boyunca birçok metabolitler üretmektedir. Ayrıca canlı bakteriler lisizinden sonra ortama salgılanabilen çözünür

metabolitler salınarak ve bütün bunlar konakçıdaki hücresel süreçleri ve metabolik yolları değiştirerek ek fizyolojik faydalar sağlamaktadır. Yapılan bilimsel araştırmalar, postbiyotiklerin probiyotikler gibi sağlık yararları sağladığını ve bu sağlık yararlarından faydalanmak için mutalaka mikrobiyal canlılığın gerekli olmadığını göstermiştir (De Almada ve ar., 2018). Postbiyotiklerin sağlığı üzerine olumlu etkileri ve bunun mekanizmaları tam olarak bilinmemesine rağmen birçok faydalı etkisi gözlemlenmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Postbiyotiklerin sağlığı iyileştirici etkileri (Wegh ve ark., 2019; Aguilar-Toalá ve ark., 2018).

Postbiyotiklerin beş etki mekanizması öne sürülmüştür (Salminen ve ark., 2021).

- (1) yerleşik mikrobiyotanın modülasyonu;
- (2) epitel bariyer fonksiyonlarının geliştirilmesi;
- (3) lokal ve sistemik bağışıklık tepkilerinin modülasyonu;
- (4) sistemik metabolik tepkilerin modülasyonu;
- (5) sinir sistemi yoluyla sistemik sinyalleme.

3.1. İmmünomodülatör Etkiler

Postbiyotikler ve parabiyotikler immünomodülatör aktivite göstererek konakçıya sağlık açısından faydalar sağlarlar. Postbiyotiklerin temel olarak immünomodülatör aktivitelerinin bağırsak mukozal bariyerinin bütünlüğünün korunması, doğal ve adaptif bağışıklık sistemini uyararak antimikrobiyal bileşiklerle patojenleri antagonize etmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (De Marco ve ark., 2018). Bağışıklık sistemi modülasyonunda postbiyotiklerin bazı olası mekanizmaları patojenlerin epitelyal hücrelere penetrasyonunu önleme, bakteriyel translokasyonu önleme, antimikrobiyal bileşenlerle patojenlerin antagonizmi, Th1 ve Th2 ilişkili immün yanıtın düzenlenmesinde rol alma, proinflamatuvar sitokin üretiminin azaltmak ve antiinflamatuvar sitokilerin üretimini uyarmak olarak özetlenebilir (Yeşilyurt ve ark., 2021).

Bacillus coagulans kültüründen (süpernatant, hücre duvarı fragmanları) elde edilen çeşitli postbiyotik fraksiyonlarının anti-inflamatuvar sitokin üretimini indüklediği ve T helper (Th2)'ye bağlı immün yanıtları desteklediği bildirilmiştir (Jensen ve ark., 2010). *L. rhamnosus* peptidoglikanının, immünobiyotik özellikler için anahtar bir molekül olduğu belirlenmiştir (Salva ve ark., 2021). Pili ve protein p40/p75'in bağırsak bariyerinin korunmasına etki ederek, patojenlere karşı antagonistik aktivite sergileyerek agregasyonu, faktör proteinlerini, bakteriyosinleri ve S-tabaka proteinlerini destekleyerek immünomodülatör etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Teame ve ark., 2020). Lipoteikoik asitin immünomodülasyon etkisi belirlenmiştir (Kim et al., 2011). *Lactobacillus*'lardan elde edilen peptidoglikanlar (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* ve *Lactobacillus casei*), makrofaj benzeri hücre modellerinde LPS ile indüklenen TLR-4 yoluyla inflamatuvar sitokinlerin salınmasını önleme kapasitesini arttırdığı bilinmektedir (Wu ve ark., 2015).

Canlı mikroorganizmaların uygulanmasının, yetersiz beslenme, kemoterapi tedavilerine bağlı sekonder immün yetmezlik gibi nedenlerle bağışıklığı baskılanmış kişiler için riskleri olabilmektedir (Passera ve ark., 2016, Salva ve ark., 2017); bu durumda bağışıklığı uyarmak için postbiyotik kullanımının alternatif olabilir.

3.2. Antiinflamatuvar Etki ve Bağırsak Epitelinin Korunması

Enflamatuvar yanıt, enfeksiyöz etkenler, fiziksel travmalar, kimyasallar, uygun olmayan immünolojik tepkiler ve doku ölümü gibi sebeplerle oluşan zararlı ajanı ortadan kaldırmak ve vücudun iyileşmeye başlayabilmesi için hasarlı doku bileşenlerini uzaklaştırmak amacıyla canlılarda, onları korumak için gelişen, lökositlerin ve plazma proteinlerinin birikmesiyle karakterize bir savunma mekanizmasıdır. Birkaç postbiyotik kolondaki inflamasyonu

baskıladığı ve bağırsak bariyeri bütünlüğünü eski haline getirdiği düşünülmektedir.

Lactobacillus rhamnosus GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* ve *Bifidobacterium breve*'nin probiyotik suşlarının hücresiz süpernatanın enflamasyonu aşağı regülasyona uğrattığı veya bağırsak bariyer fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (De Marco ve ark., 2018; Bermudez-Brito ve ark., 2013; Gao ve ark., 2019). Hidrojel kaplamalı p40'ın koruyucu bağışıklık tepkisini desteklediği ve bağırsak hasarını ve iltihabını önlemede ve tedavi etmede etkili olduğu belirlenmiştir. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) suşundan elde edilen süpernantların insan kolonu düz kası üzerinde anti-inflamatuvar etki gösterebileceği belirlenmiştir (Cicenia et al., 2016). *Lactobacillus paracasei* CBA L74 tarafından fermente edilmiş bebek formülalarının pro-inflamatuvar sitokin salınımını inhibe ettiği belirlenmiştir (Zagato et al., 2014). Th1 ve Th2 lenfositleri arasındaki denge, immün düzenleme için çok önemlidir ve bunun bozulması, atopik bozukluklar da dahil birçok immün hastalıklara neden olur. Antiinflatuvar sitokinlerin sentezine yol açan postbiyotikler, Th1 ve Th2 lenfositleri dengesizliğini düzeltir (Zolkiewicz ve ark., 2020).

3.3. Antitümör Etkileri

Kanser vakaları dünyada hala önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Probiyotiklerin ve postbiyotiklerin kanser hücre hatları üzerindeki mekanizmasını ve etkinliğini araştıran birçok çalışma yapılmaktadır. Postbiyotiklerin, anti-proliferatif, anti-enflamatuvar ve anti-kanser özellikleri nedeniyle kanser tedavisinin etkinliğini hafifletme ve kanser hastalarında geleneksel tedavilerin yan etkilerini azaltma potansiyeli olduğuna dair birçok araştırma bulunmaktadır (Rad ve ark., 2021). Probiyotikler ve bunların postbiyotikleri, bağırsak mikrobiyotasını değiştirebildikleri için kolon karsinogenezini etkilerler. Bunu bağışıklık sistemi fonksiyonunun/yanıtının iyileştirilmesi, antioksidatif aktivite, kanser hücresi apoptozunun veya genetik olarak programlanmış hücre ölümünün uyarılması, bağırsak epitel hücreleri için sitoprotektif etkiye (antiproliferatif ve proapoptotik) sahip bileşiklerin üretimi gibi birçok mekanizma ile gerçekleştirebilirler (Nowak ve ark., 2022).

Propionibacterium freudenreichii tarafından üretilen propiyonatinin gastrik kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği bildirilmiştir (Cousin ve ark., 2012). *L. rhamnosus* GG süpernatanı, ZO-1 ekspresyonunu artırarak ve MMP-9 ekspresyonunu azaltarak bir in vitro modelde kolorektal tümör hücresi invazyonunu azaltmada faydalı olmuştur (Escamilla ve ark., 2012). Birkaç LAB suşunun post-fermentasyon ortamı ve hücre özlerinin, kolon (Caco-2) ve serviks (HeLa) kanseri hücre hatlarına karşı antiproliferatif

etkinliğinin araştırıldığı çalışmada *Lactiplantibacillus plantarum* 0991 ve *Levilactobacillus brevis* 0983 suşlarının oksidatif stres ve programlı hücre ölümünü indükleyerek kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleyebileceği belirlenmiştir. Her iki suşa ait post-fermantasyon ortamı, mitokondriyal sinyal yolu ile Caco-2 hücrelerinde apoptozu indüklemiştir (Nowak ve ark., 2022).

3.4. Antimikrobiyal Etki ve Enfeksiyon Önleme Etkileri

Postbiyotikler patojenik bakterilerin ihtiyaç duyduğu reseptörlere bağlanarak, bağırsak bariyerini kapatarak, konakçı genlerin ekspresyonunu değiştirerek veya yerel ortamı modüle ederek antimikrobiyal etki gösterebilir. Postbiyotiklerin antibakteriyel etkileri postbiyotiklerin hazırlandığı probiyotik tipine, hedef bakteri tipine (gram-pozitifler, postbiyotik bileşiklere karşı gram-negatiflere karşı daha dirençlidir) ve postbiyotiklerin konsantrasyonuna bağlıdır. Probiyotik bakteriler olan *L. casei*, *L. acidophilus* ve *L. delbrückii*'nin farelerde postbiyotik uygulaması, ince ve kalın bağırsak lamina propria bağırsak IgA seviyelerini arttırmış ve bu şekilde *Escherichia coli* veya *Salmonella enteritidis* serovar *Typhimurium* dahil olmak gibi patojenlerin yol açtığı enterik enfeksiyonların şiddetini azaltmıştır. Probiyotik bakteriler tarafından sitrik asit, asetik asit ve tartarik asit gibi güçlü antibakteriyel özelliklere sahip en önemli asitler üretilmektedir. Laktik asit, asetik asit, tartarik asit, malik asit ve sitrik asit, pH değerini önemli ölçüde düşürerek patojenleri inhibe ederler. Laktik asitlerin inhibitör etkisi, bakteri hücre zarları üzerindeki etkileriyle ilgilidir. Organik asitlerin antibakteriyel mekanizması, esas olarak hücre içi pH'ın düşürülmesi ve zar bütünlüğünün azaltılması yoluyla gerçekleşir. *Lactobacillus* ve *bifidobakteriler* bakteriyosinler gibi çeşitli bakteriler tarafından üretilen antibakteriyel aktiviteye sahip peptitler veya proteinler üretirler. Bakteriyosinlerin antibakteriyel mekanizması, bakteriyel sitoplazmik membranlar üzerindeki etkileriyle gözlenir. Probiyotik bakterilerin en önemli metabolitleri arasında yağ asitleri bulunur ve bunlar antiviral özelliklere sahip potansiyel postbiyotikler olarak kabul edilmektedir. Laurik ve meristik asitler, virüslere karşı oldukça aktiftirler. Probiyotik bakteriler tarafından üretilen onbeş-yirmi amino asit uzunluğunda antimikrobiyal peptitler de güçlü antiviral etkiler gösterir. Probiyotikler tarafından üretilen hidrojen peroksit mükemmel antiviral özelliklere sahiptir. Postbiyotiklerin antiviral etkisi, postbiyotikler için kullanılan probiyotik tipine ve virüs tipine bağlıdır (Aghebat-Maleki ve ark., 2021).

Postbiyotikleri ve probiyotiklerin birleştirilerek denendiği bir çalışmada rotavirüsle ilişkili ishali etkili bir şekilde önlediği belirlenmiştir (Menard ve

ark., 2005). *L. paracasei* postbiyotiklerinin bir grup çocuk günlük alımıyla yürütülen klinik deneylerle, diyare, akut gastroenterit, farenjit, larenjit ve insidansında azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (Malagón-Rojas ve ark., 2020, Corsello ve ark., 2017). Butiratın, bağırsak epitelinin yenilenmesini desteklediği (Mariadason ve ark., 1999), *L. rhamnosus* GG'den elde edilen supernatantın, insan bağırsak düz kas hücrelerinin hasardan korunmasına yardımcı olduğu (Cicenia ve ark., 2016) rapor edilmiştir. Postbiyotik olarak bakteriyel lizatların kullanıldığı çocuklarda, solunum yolu enfeksiyonunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir (Yin ve ark., 2018).

3.5. Antiaterosklerotik ve Antiobezijenik Etkiler

Postbiyotikler lipid metabolizmasında rol oynayarak kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde yardımcı olabilir. *Bifidobacterium longum* SPM1207 hücre lizatının, kolesterol düşürücü etkisi belirlenmiştir. Postbiyotik uygulamasıyla ratların serumundaki toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri ve aterosklerotik indeksi düşüşü belirlenmiştir (Shin et al., 2010). *Lactobacillus* bakteriyel lizatlarının obez fare modelinde faydalı HDL kolesterol seviyesini artırırken, trigliserit ve LDL kolesterol seviyelerini düşürdüğü rapor edilmiştir (Nakamura ve ark., 2016). Kısa zincirli yağ asitlerinden propiyonat, kolesterol öncüllerinin yoğunlaşmasını engelleyerek statin benzeri etkilere neden olabileceği (Bush ve ark., 1971), kefiranın inflamasyonun azaltılması, makrofajlarda kolesterol birikiminin önlenmesi ve lipid konsantrasyonunun azaltılmasından kaynaklanabilecek antiaterosklerotik özellikleri olabileceği belirlenmiştir (Uchida ve ark., 2010). Ayrıca propiyonat, insan kolon hücrelerinde YY ve GLP-1'in salınmasını uyararak ve in vivo olarak toplam adipoz içeriğinde ve intrahepatoselüler lipid içeriğinde önemli azalmaya neden olmuştur (Chambers ve ark., 2015).

Bağırsak mikrobiyotası, gıda sindiriminde ve enerji metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Birçok çalışma ile bağırsak mikrobiyotası disbiyozu ile Tip 2 diyabet arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Kısa incirli yağ asitleri düzeylerinin artmasının tip 2 diyabet semptomlarını hafifletebileceği belirlenmiştir. G proteinine bağlı reseptörler (GPCR'ler), hücresel fonksiyonda önemli reseptörlerdir. GPCR'ler (GPR41, GPR43 ve GPR109a), kısa zincirli yağ asitlerine duyarlı reseptörlerdir ve bunların aktivasyonun metabolik hastalıklar için yararlı olduğu bilinmektedir. Propiyonat ve asetat, hem GPR43 hem de GPR41 (FFA3/FFAR3 olarak da bilinir) için en önemli aktivatördür. Kısa zincirli yağ asitleri GPCR43'ü aktive eder, beyaz adipoz doku tarafından aşırı enerji ve insülin aracılı yağ birikimini engeller ve yağ tüketimini teşvik ederek enerji dengesini düzenler (Yao ve ark., 2020).

Kısa zincirli yağ asitlerinin obeziteyi önleyebileceği veya baskılayabileceğine dair araştırmalar bulunmaktadır. Bağırsaktan salınan ve beyine tokluk hissi veren sinyaller olarak işlev gören PYY ve GLP-1 iştahı bastıran hormonlardır. GLP-1 ve PYY ekspresyonunun insülin sekresyonunu desteklediği, insülin duyarlılığını geliştirdiği ve glukoneogenezi azalttığı saptanmıştır. Kısa zincirli yağ asitleri bağırsakta hormon salgılayan L hücrelerinden peptit YY (PYY) ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) salgılanmasını uyarır. Asetat ve propionatın lipid birikimi üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir (Hong ve ark., 2005). Obez gönüllülerin distal kolonuna asetik asit enjekte edildiğinde, yağ oksidasyonu desteklendiği ve konsantrasyonun arttığı belirlenmiştir (Van der Beek ve ark., 2016). Propionik asit de insan kolon hücrelerinde PYY ve GLP-1 sekresyonunu da uyarır (Pingitore ve ark., 2017). Bu iki bağırsak hormonu, tip 2 diyabet tedavisi için faydalıdır.

3.6. Antidiyabetik Aktivite

Diabetes mellitus, yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize edilen kronik bir hastalıktır. Genetik faktörler, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, egzersiz eksikliği ve obezite gibi nedenlerle diyabet sıklığı gittikçe artmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin çeşitli metabolik bozuklukların patogeneziyi etkileme potansiyeli mevcuttur. Gastrointestinal mikrobiyal bileşimindeki dengesizlik, obezite ile ilişkili insülin direnci gelişimine ve ayrıca hipertansiyon ve kolit gibi metabolik bozukluklara katkıda bulunabilir. Probiyotikler ve postbiyotikler antidiyabetik özelliklere sahiptir. Kısa zincirli yağ asitleri GPCR41 ve GPCR43'e bağlanarak bağırsak hormonları PYY ve GLP-1'i üreterek tokluk ve glukoz homeostazını etkiler (Zhang ve ark., 2021). Propiyonik ve bütirik asitler, bağırsak glukoneogenezi ve sempatik sinir aktivitesini indükleyerek glukoz ve enerji homeostazını iyileştirir (He ve ark., 2021).

3.7. Antioksidan Etkiler

Laktik asit bakterilerinden elde edilen EPS, bağırsak epitel bariyerini güçlendirmenin yanında doğal, güçlü bir antioksidan görevi görebilir (Saadat ve ark., 2019). *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus* ve *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* suşlarının sitotoksisiteye neden olan hidrojen peroksitlere karşı antioksidan etkinliği (Ou et al., 2006) ve geleneksel yoğurttan izole edilmiş *Lactobacillus casei* ssp. *casei* SY13 ile *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* LJJ suşlarının hücre içi içeriklerinin antioksidan özelliği belirlenmiştir (Zhang et al., 2011). Bazı *Lactobacillus* postbiyotiklerinin (*L. acidophilus*, *L. jonsonii*, *L. acidophilus* ve *L. brevis*) hücre içi içerikleri hidroksil radikali temizleme ve glutatyon peroksidaz (GPX) ile antioksidan özellik gösterdiği belirlenmiştir (Kim et al., 2006).

Yedi *Bifidobacterium*, 11 *Lactobacillus*, 6 *Lactococcus* ve 10 *Streptococcus thermophilus* suşu ile yapılan bir çalışmada yüksek seviyede hücre içi glutatyon (TGSH) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ile antioksidan özellik saptanmıştır (Amaretti et al., 2013).

3.8. Laktoz İntoleransı ve Antialerjik Etkiler

Hem probiyotik hem de postbiyotik kullanımının laktoz intoleransı olan çocukların tedavisinde potansiyel olarak etkili olabileceği belirtilmiştir (Rampengan et al., 2010). Postbiyotiklerin, Th1/Th2 dengesini yeniden sağlayabildikleri ve bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını destekleyebildikleri için, alerjik hastalıklarda uygun bir terapötik seçenek olarak değerlendirilmesi mümkündür. Postbiyotikler astım alevlenmelerini önlemede faydalı olabilir (De Boer ve ark., 2020 , Esposito ve ark., 2018). Kalıcı alerjik rinitli hastalarda *L. paracasei* postbiyotiği ile immünoglobulin E (IgE) sentezi baskılanabilmiştir (Peng ve Hsu, 2005). Alerjik rinitli hamsterlarda postbiyotiklerden *Enterococcus faecalis* FK-23'ün (LFK) kullanımı ile immün yanıtın düzenlendiği ve nazal alerjiler üzerinde olumlu etkiler sağlanabileceği görülmüştür (Zhu ve ark., 2012). Kimchi'den izole *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus curvatus* postbiyotiklerinin, immün yanıtta yer alan protein Foxp3 ve IL-10 indüklenmesi ile solunum yolları aşırı duyarlılığının tipik semptomlarını hafiflettiği ve immün yanıtını düzenlediği bulunmuştur (Hong et al., 2010).

Atopik dermatit semptomlarının şiddetinin, bağırsakta bütirat üreten bakterilerin sayısı ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (Nylund ve ark., 2022) ve bakteriyel lizatların oral alımı, çocuklarda atopik dermatit tedavisinin daha iyi sonuç alınmasında etkili olmuştur (Bodemer ve ark., 2017). Postbiyotiklerin gıda alerjilerinde faydalı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bir klinik çalışma ile, zengin bir bütirat üreten bakteriyel mikrobiyotanın inek sütü alerjisinin çocuklarda daha erken iyileşmesi ile ilişkili olduğunu belirlenmiştir. (Bunyavanich ve ark., 2016).

3.9. Otofaji

Otofaji, organellerin ve uzun ömürlü proteinlerin parçalanmasında rol oynayan katabolik hücresel süreçtir. Otofajinin mitokondri de dahil olmak üzere hasarlı organellerin ortadan kaldırılmasındaki önemli rolü bulunmaktadır. Bu kendi kendini parçalayan süreç, besin stresi de dahil olmak üzere çeşitli stres uyaranlarına bir yanıt olarak harekete geçebilir. Bakteriyel lizatlar, Toll benzeri reseptör (TLR) sinyali yoluyla otofajiyi tetikleyebilen farklı patojen ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler) açısından zengindir (Delgado ve diğerleri, 2008). Otofajinin yukarı regülasyonu bakteriyel, viral ve parazitik enfeksiyonlarda oluşabilir (Lum ve diğerleri,

2005 ; Mizushima ve diğerleri, 2010). *Lactobacillus fermentum* kaynaklı postbiyotik, hepatik hücrelerde otofajiyi tetikler ve bu etkisi asetaminofen [parasetamol, N - asetil - p -aminofenol (APAP)] ile indüklenen karaciğer toksisitesinde koruyucu etkiler sergilediği belirlenmiştir. Otofaji APAP kaynaklı hepatotoksositeye karşı hücresel adaptif bir mekanizma olarak rol oynayabilir (Dinic, ve ark., 2017). Irving ve ark. (2014), *Helicobacter pylori* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dan elde edilen peptidoglikanın, NOD1 reseptörünü aktive ederek epitel hücrelerinde otofajiyi desteklediğini bildirmiştir. Bazı *Bifidobacteria* ve *Lactobacillus* türlerinin otofajiyi uyarma veya baskılama potansiyelini gösterilmiştir (Wu ve diğerleri, 2013 ; Lin ve diğerleri, 2014 ; Motevaseli ve diğerleri, 2016).

Mitofaji, hasar görmüş mitokondrilerin belirli bir otofajiyile ortadan kaldırılması olarak tanımlanır. Urolithin A (UA), yaşlı hayvanlarda ve preklinik yaşlanma modellerinde mitofajiyi uyardığı ve kas sağlığını iyileştirdiği gösterilen mik floradan türetilmiş metabolittir. Yaşlı insanlarda mitofaji düzeylerini eski haline getirerek mitokondriyal fonksiyonun iyileştirilmesi ümit verici bir yaklaşımdır. İnsanlarda, ürolitin A mitofajiyi inhibe eder ve bu nedenle kas sağlığında yaşa bağlı bir düşüşü önleyebilir veya geciktirebilir (Andreux ve ark., 2019).

3.10. Hızlandırılmış Yara İyileşmesi

Yara, yaralanma, hastalık veya ameliyat gibi nedenlerle cildin bütünlüğünde meydana gelen bir bozulmadır. Kutanöz yara iyileşmesi, biyomoleküler ve hücresel mekanizmaların rol oynadığı genel ve karmaşık bir süreçtir. Bu karmaşık yara iyileşme süreci, sağlıklı insanlarda yeterli oranda gerçekleşirken diyabetli kişilerin azalmış iç vücut aktiviteleri nedeniyle farklıdır. Isıyla öldürülmüş *Lactococcus chungangensis* CAU 1447 suşunun yara iyileşmesi üzerinde yararlı etkileri olduğu ve postbiyotik terapötik ajanlar olarak kullanılabileceği, diyabetik farelerde cilt yara boyutunu önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Nam ve ark., 2021). *Lactobacillus fermentum* , *Lactobacillus reuteri* veya *Bacillus subtilis natto* probiyotik suşlarını içeren soğuk krem formülasyonlarının etkinliği Sprague Dawley cinsi sıçanda incelenmiş ve postbiyotik içeren üç formülasyonun da yara iyileşme sürecini önemli ölçüde hızlandığı ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar postbiyotik içeren formülasyonların yara iyileştirme yaklaşımları için umut verici bir aday olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir (Golgar ve ark., 2021). *L. reuteri* tüketen farelerin sürekli olarak artan anne bakımı davranışları sergilediği gözleminde yola çıkılarak bu probiyotiğin oksitosin plazma düzeylerini artırdığı ve deneysel çalışmalarda farelerde oksitosin seviyelerini yukarı regüle etmenin yara iyileştirme kapasitesini geliştirmek için kullanılabileceği belirlenmiştir. *Lactobacillus reuteri*'nin

sonikasyonu ile elde edilen bakteriyel lisatlar hipotalamik periventriküler çekirdeklerdeki oksitosin üreten hücrelerin sayısını arttırmış ve hayvan modellerinde kan serumunda oksitosin konsantrasyonunun yükselmesine neden olmuştur (Varian ve ark., 2022).

4. Postbiyotiklerin Üretilmesi, Karakterizasyonu ve Güvenliği

Gıda ve farmasötik amaçlarla kullanılacak postbiyotikler ve paraprobiyotikler, üretildikleri canlı mikroorganizmaya göre daha kararlı ve daha güvenlidir. Çünkü canlılıkları gerekli değildir. Postbiyotikler, tanımlanmış mikroorganizmalar kullanılarak yapılan fermente ürünlerden türetilir. Canlı hücreler tarafından salgılanan postbiyotikler süpernatantlardan geri kazanılmaları için gerekli yöntemler veya teknoloji temel olarak canlı hücrelerin ortamdaki santrifüjleme ve/veya süzme yoluyla elimine edilmesine dayanır. Birçok geleneksel fermente gıda, tanımlanmamış karışık kültürler ile üretilir, ancak mikrobiyal kompozisyon karakterize edilmemiş olduğu için böyle bir ürün postbiyotik hazırlamak için kullanılamaz (Salminen ve ark., 2021).

Postbiyotik ve paraprobiyotik elde etmek için mikroorganizmada canlılığın sona erdirilmesi gerekir. Bu amaçla yüksek ısı (termizasyon, pastörizasyon, sterilizasyon), yüksek basınç, radyasyon (iyonlaştırıcı ve UV ışınları), sonikasyon gibi yöntemler yaygın olarak kullanılmıştır. Bu yöntemlerin bir veya birkaçının uygulanmasıyla elde edilen karışım, hem paraprobiyotikler ve hem de postbiyotikler içerebilir. Paraprobiyotikler hücre yapısının korunmasını gerektirir. Bu nedenle, bozulmamış hücreleri ayırmak ve yalnızca postbiyotikleri geri kazanmak için mikrofiltrasyon gibi bazı ek adımlara ihtiyaç duyulabilir (Cuevas-González ve ark., 2020). Yoğurt, lahana turşusu, salamurlar, sebzeler ve kombucha gibi bazı fermente gıdalar doğal olarak postbiyotikler ve paraprobiyotikler içerebilir. Ancak bunların içeriği standart değildir ve miktar *in vivo* fizyolojik bir tepki oluşturmak için yetersiz olabilir (Chaluvadi ve ark., 2015). Postbiyotiklerin ve paraprobiyotiklerin laboratuvar ölçeğinde veya küçük ölçekli üretimi ile ilgili çok sayıda araştırma vardır, ancak endüstriyel çapta büyük miktarlarda üretimi ve raf ömrü konusunda belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Postbiyotiklerin ve paraprobiyotiklerin tanımlanması ve karakterizasyonu için çeşitli teknikler ve analitik cihazlar bulunmaktadır. Hücre yapısının korunduğu paraprobiyotikler için akış sitometrisi, floresan boyalar, alan emisyonlu elektron mikroskopu (FE-SEM) gibi yöntemler, kimyasal bileşimi analiz etmek için matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi (MALDI-TOF) ve proton nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi ile desteklenen yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), nano-LC-

MS/MS gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS) kullanılmıştır (Cuevas-González ve ark., 2020).

Postbiyotiklerin sağlık faydalarını ve güvenliğini değerlendirmek için, uygun dozu ve optimum alım sıklığını belirlemek için daha fazla girişimsel ve klinik çalışmalara ve metabolomik araştırmalara ihtiyaç vardır.

5. Referanslar

- Abbasi, A., A. Aghebati-Maleki, M. Yousefi, and L. Aghebati-Maleki. 2021. Probiotic intervention as a potential therapeutic for managing gestational disorders and improving pregnancy outcomes. *Journal of Reproductive Immunology* 143:103244. doi: 10.1016/j.jri.2020.103244
- Aghebati-Maleki, L., Hasannezhad, P., Abbasi, A., & Khani, N. (2021). Antibacterial, antiviral, antioxidant, and anticancer activities of postbiotics: a review of mechanisms and therapeutic perspectives. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12, 2629-2645.
- Aguilar-Toalá, J. E., Garcia-Varela, R., Garcia, H. S., Mata-Haro, V., González-Córdova, A. F., VallejoCordoba, B., & Hernández-Mendoza A. (2018). Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology*, 75, 105–114.
- Ali, M., Kamal, M., Rahman, M., Siddiqui, M., Haque, M., & Saha, K. K. (2022). Functional dairy products as a source of bioactive peptides and probiotics: Current trends and future perspectives. *Journal of Food Science and Technology*, 59(4), 1263-1279.
- Amaretti, A., Di Nunzio, M., Pompei, A., Raimondi, S., Rossi, M., & Bordoni, A. (2013). Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: In vitro and in vivo activities. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 97(2), 809-817. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4241-7>.
- Andreux, P.A., Blanco-Bose, W., Ryu, D., Burdet, F., Ibberson, M., Aebischer, P., Auwerx, J., Singh, A., Rinsch, C. (2019). The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health in humans. *Nat. Metab.* 1, 595–603.
- Bermudez-Brito, M., Muñoz-Quezada, S., Gomez-Llorente, C., Matencio, E., Bernal, M.J., Romero, F., & Gil, A. (2013). Cell-free culture supernatant of *Bifidobacterium breve* CNCM I-4035 decreases pro-inflammatory cytokines in human dendritic cells challenged with *Salmonella typhi* through TLR activation. *PLoS One*, 8(3), e59370.

- Besselink, M. G., van Santvoort, H. C., Buskens, E., Boermeester, M. A., van Goor, H., Timmerman, H. M., ... & Dutch Acute Pancreatitis Study Group. (2008). Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 371(9613), 651-659.
- Bodemer, C., Guillet, G., Cambazard, F., Boralevi, F., Ballarini, S., Milliet, C., ... & de Prost, Y. (2017). Adjuvant treatment with the bacterial lysate (OM-85) improves management of atopic dermatitis: A randomized study. *PLoS One*, 12(3), e0161555.
- Bunyavanich, S., Shen, N., Grishin, A., Wood, R., Burks, W., Dawson, P., Jones, S.M., Leung, D.Y.M., Sampson, H., Sicherer, S.; et al. (2016) Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J. Allergy Clin. Immunol.* 138, 1122–1130.
- Bush, R.S.; Milligan, L.P.(1971). Study of the mechanism of inhibition of ketogenesis by propionate in bovine liver. *Can. J. Anim. Sci.*51, 121–127.
- Cassoni, P., Sapino, A, Fortunati, N., Munaron, L., Chini, B., Bussolati, G. (1997). Oxytocin inhibits the proliferation of MDA-MB231 human breast-cancer cells via cyclic adenosine monophosphate and protein kinase A. *Int J Cancer*. 72:340-4.
- Canani RB, Costanzo D, Leone L, Bedogni G, Brambilla P, Cianfarani S, Nobili V, Pietrobelli A, Agostoni C. (2011). Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr Res Rev.*24(2):198–205.
- Cazzola, M., Capuano, A., Rogliani, P., Matera, M.G. (2012). Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr Opin Pharmacol* 12: 300–308.
- Celebioglu, H. U., & Svensson, B. (2017). Exo-and surface proteomes of the probiotic bacterium *Lactobacillus acidophilus* NCFM. *Proteomics*, 17(11), 1700019.
- Chaluvadi, S., Hotchkiss, A. T., & Yam, K. L. (2015). Gut microbiota: impact of probiotics, prebiotics, synbiotics, pharmabiotics, and postbiotics on human health. In *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Bioactive Foods in Health Promotion* (pp. 515-523). Elsevier Inc..
- Chambers, E. S., Viardot, A., Psichas, A., Morrison, D. J., Murphy, K. G., Zac-Varghese, S. E., ... & Frost, G. (2015). Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*, 64(11), 1744-1754.

- Chetwin, E., Manhanzva, M. T., Abrahams, A. G., Froissart, R., Gamiieldien, H., Jspan, H., ... & Masson, L. (2019). Antimicrobial and inflammatory properties of South African clinical *Lactobacillus* isolates and vaginal probiotics. *Scientific reports*, 9(1), 1-15.
- Cicenia, A., Santangelo, F., Gambardella, L., Pallotta, L., Iebba, V., Scirocco, A., Marignani M., Tellan G., Carabotti M., Corazziari E. S. Schippa S., & Severi C. (2016). Protective role of postbiotic mediators secreted by *Lactobacillus rhamnosus* GG versus lipopolysaccharide-induced damage in human colonic smooth muscle cells. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50, 140-144.
- Cuevas-González, P. F., Liceaga, A. M., & Aguilar-Toalá, J. E. (2020). Postbiotics and paraprobiotics: From concepts to applications. *Food research international*, 136, 109502.
- Corsello, G., Carta, M., Marinello, R., Picca, M., De Marco, G., Micillo, M., ... & Berni Canani, R. (2017). Preventive effect of cow's milk fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 on common infectious diseases in children: A multicenter randomized controlled trial. *Nutrients*, 9(7), 669.
- Cousin, F. J., Jouan-Lanhouet, S., Dimanche-Boitrel, M. T., Corcos, L., & Jan, G. (2012). Milk fermented by *Propionibacterium freudenreichii* induces apoptosis of HGT-1 human gastric cancer cells. *PloS one*, 7(3), e31892.
- De Almada, C. N., Almada, C. N., Martinez, R. C., & Sant'Ana, A. S. (2016). Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends in food science & technology*, 58, 96-114.
- De Almada, C.N., De Almada, C.N., De Souza Sant'Ana, A.(2018). Probiotics and Prebiotics in Animal Health and Food Safety. In *Araprobiotics as Potential Agents for Improving Animal Health*; Di Gioia, D., Biavati, B., Eds.; Springer: Cham, Switzerland, pp. 247–268.
- De Boer, G. M., Żółkiewicz, J., Strzelec, K. P., Ruszczyński, M., Hendriks, R. W., Braunstahl, G. J., ... & Tramper-Stranders, G. A. (2020). Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*, 29(158).

- De Marco, S., Sichetti, M., Muradyan, D., Piccioni, M., Traina, G., Pagiotti, R., Pietrella, D. (2018). Probiotic Cell-Free Supernatants Exhibited Anti-Inflammatory and Antioxidant Activity on Human Gut Epithelial Cells and Macrophages Stimulated with LPS. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2018, 1756308.
- De Moreno de LeBlanc, A., LeBlanc, J.G., Perdígón, G., Miyoshi, A., Langella, P., Azevedo, V., Sesma, F.(2008). Oral administration of a catalase-producing *Lactococcus lactis* can prevent a chemically induced colon cancer in mice. *J Med Microbiol.* Jan;57(Pt 1):100-105. doi: 10.1099/jmm.0.47403-0. PMID: 18065674.
- Dicks, L. M. (2022). Gut Bacteria and Neurotransmitters. *Microorganisms*, 10(9), 1838.
- Dinic, M., Lukic, J., Djokic, J., Milenkovic, M., Strahinic, I., Golic, N., Begovic, J. (2017). *Lactobacillus fermentum* Postbiotic-induced Autophagy as Potential Approach for Treatment of Acetaminophen Hepatotoxicity. *Front. Microbiol.* 8, 594.
- Dos Santos Morais, R., El-Kirat-Chatel, S., Burgain, J., Simard, B., Barrau, S., Paris, C., ... & Gaiani, C. (2020). A fast, efficient and easy to implement method to purify bacterial pili from *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG based on multimodal chromatography. *Frontiers in Microbiology*, 11, 609880.
- Eck, P., & Friel, J. (2013). Should probiotics be considered as vitamin supplements. *Gastroenterology*, 138, 789-791.
- Enck, P., Zimmermann, K., Menke, G., Muller-Lissner, S., Martens, U, et al. (2008). A mixture of *Escherichia coli* (DSM 17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome--a randomized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroenterol Motil* 20: 1103–1109.
- Escamilla, J., Lane, MA, Maitin, V. (2012). Probiyotik *Lactobacillus casei* ve *Lactobacillus rhamnosus* GG'den elden hücre içermeyen süpernatantlar, in vitro olarak kolon kanseri hücre istilasını azaltır. *Nutr. Kanser*, 64 , 871–878.
- Esposito, S., Soto-Martinez, M.E., Feleszko, W., Jones, M.H., Shen, K.-L., Schaad, U.B. (2018). Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: A systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018, 18, 198–209.

- Fong, W., Li, Q., & Yu, J. (2020). Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene*, 39(26), 4925-4943.
- Ganguli, K., Collado, M.C., Rautava, J., Lu, L., Satokari, R., Von Ossowski, I., et al.. (2015). *Lactobacillus rhamnosus* GG and its SpaC pilus adhesin modulate inflammatory responsiveness and TLR-related gene expression in the fetal human gut. *Pediatr Res*. 77:528–35. 10.1038/pr.2015.5.
- Galvez, A., Abriouel, H., López, R.L., Omar, N.B. (2007). Bacteriocin-based strategies for food biopreservation. *International Journal of Food Microbiology*, 120, 51-70, <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.06.001>
- Golkar, N., Ashoori, Y., Heidari, R., Omidifar, N., Abootalebi, S. N., Mohkam, M., & Gholami, A. (2021). A novel effective formulation of bioactive compounds for wound healing: preparation, in vivo characterization, and comparison of various postbiotics cold creams in a rat model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021: 8577116. doi: 10.1155/2021/8577116
- Gómez, E., Melgar, M.M., Pérez Silva, G., Portolés, A., Gil, I. (1988). Exocellular products from *Bifidobacterium adolescentis* as immunomodifiers in the lymphoproliferative responses of mouse splenocytes. *FEMS Microbiol Let*. 1998; 56:47-52.
- Gao, J., Li, Y., Wan, Y., Hu, T., Liu, L., Yang, S., ... & Zeng, Z. (2019). A novel postbiotic from *Lactobacillus rhamnosus* GG with a beneficial effect on intestinal barrier function. *Frontiers in Microbiology*, 10, 477.
- Haroun, M.(2013).Structure analysis and antitumor activity of the exopolysaccharide from probiotic *Lactobacillus plantarum* NRRL B-4496 in vitro and in vivo. *Journal of Applied Sciences Research*. 9(1): 425-434.
- He, L.(2021). Alterations of Gut Microbiota by Overnutrition Impact Gluconeogenic Gene Expression and Insulin Signaling. 22, 2121.
- Heinemann, C., van Hylckama Vlieg, J.E., Janssen, D.B., Busscher, H.J., van der Mei, H.C., and Reid, G. (2006). Purification and characterization of a surface-binding protein from *Lactobacillus fermentum* RC-14 that inhibits adhesion of *Enterococcus faecalis* 1131. *FEMS Microbiol. Lett*. 190, 177-180.

- Hernández-Granados, M. J., & Franco-Robles, E. (2020). Postbiotics in human health: Possible new functional ingredients?. *Food Research International*, 137, 109660.
- Hevia, A., Martínez, N., Ladero, V., Álvarez, M.A., Margolles, A., Sánchez, B. (2013). An extracellular serine/threonine-rich protein from *Lactobacillus plantarum* NCIMB 8826 is a novel aggregation-promoting factor with affinity to mucin. *Appl Environ Microbiol.* 79:6059–66. doi: 10.1128/AEM.01657-13
- Hong, Y. H., Nishimura, Y., Hishikawa, D., Tsuzuki, H., Miyahara, H., Gotoh, C., ... & Sasaki, S. (2005). Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. *Endocrinology*, 146(12), 5092-5099.
- Hong, H. J., Kim, E., Cho, D., & Kim, T. S. (2010). Differential suppression of heat-killed lactobacilli isolated from kimchi, a Korean traditional food, on airway hyper-responsiveness in mice. *Journal of Clinical Immunology*, 30(3), 449-458.
- Irving, A. T., Mimuro, H., Kufer, T. A., Lo, C., Wheeler, R., Turner, L. J., ... & Kaparakis-Liaskos, M. (2014). The immune receptor NOD1 and kinase RIP2 interact with bacterial peptidoglycan on early endosomes to promote autophagy and inflammatory signaling. *Cell host & Microbe*, 15(5), 623-635.
- Iyer, C., Kusters, A., Sethi, G., Kunnumakkara, A. B., Aggarwal, B. B., & Versalovic, J. (2008). Probiotic *Lactobacillus reuteri* promotes TNF-induced apoptosis in human myeloid leukemia-derived cells by modulation of NF- κ B and MAPK signalling. *Cellular Microbiology*, 10(7), 1442-1452.
- Jeffery, C. J. (2019). Intracellular/surface moonlighting proteins that aid in the attachment of gut microbiota to the host. *AIMS Microbiology*, 5(1), 77.
- Jensen, G. S., Benson, K. F., Carter, S. G., & Endres, J. R. (2010). GanedenBC30™ cell wall and metabolites: anti-inflammatory and immune modulating effects in vitro. *BMC Immunology*, 11(1), 1-14.
- Karaçam, S. (2021). *Streptococcus salivarius* M18 hücresiz süpernatantinin, patojen bakterilerde anti-bakteriyel ve kolon kanseri hücrelerinde anti-kanser etkilerinin araştırılması (Master's thesis, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü).

- Kareem, K. Y., Ling, F. H., Chwen, L. T., Foong, O. M., & Asmara, S. A. (2014). Inhibitory activity of postbiotic produced by strains of *Lactobacillus plantarum* using reconstituted media supplemented with inulin. *Gut Pathogens*, 6(1), 23. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-6-23>.
- Kankainen, M., Paulin, L., Tynkkynen, S., von Ossowski, I., Reunanen, J., Partanen, P., et al. (2009). Comparative genomic analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals pili containing a human-mucus binding protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 106, 17193–17198. doi: 10.1073/pnas.0908876106.
- Khan, N., Mendonca, L., Dhariwal, A., Fontes, G., Menzies, D., Xia, J., ... & King, I. L. (2019). Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal Immunology*, 12(3), 772-783. doi: 10.1038/s41385-019-0147-3
- Khalil, E.S., Abd Manap, M.Y., Mustafa, S., Alhelli, A.M., Shokryazdan, P. (2018). Probiotic Properties of Exopolysaccharide-Producing *Lactobacillus* Strains Isolated from Tempoyak. *Molecules*, 23, 398.
- Kiekens, S., Vandenheuvel, D., Broeckx, G., Claes, I., Allonsius, C., De Boeck, I., ... & Lebeer, S. (2019). Impact of spray-drying on the pili of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Microbial biotechnology*, 12(5), 849-855.
- Kim, H. S., Chae, H. S., Jeong, S. G., Ham, J. S., Im, S. K., Ahn, C. N., & Lee, J. M. (2006). In vitro antioxidative properties of lactobacilli. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 19(2), 262-265. <https://doi.org/10.5713/ajas.2006.262>.
- Kim, M. Y., Hyun, I. K., An, S., Kim, D., Kim, K. H., & Kang, S. S. (2022). In vitro anti-inflammatory and antibiofilm activities of bacterial lysates from lactobacilli against oral pathogenic bacteria. *Food & Function*.
- Kim, H. G., Lee, S. Y., Kim, N. R., Lee, H. Y., Ko, M. Y., Jung, B. J., Kim, C. M., Lee, J. M., Park, J. H., Han, S. H., & Chung, D. K. (2011). *Lactobacillus plantarum* lipoteichoic acid down-regulated *Shigella flexneri* peptidoglycan-induced inflammation. *Molecular Immunology*, 48(4), 382-391.
- Klein, G., Schanstra, J. P., Hoffmann, J., Mischak, H., Siwy, J., & Zimmermann, K. (2013). Proteomics as a quality control tool of pharmaceutical probiotic bacterial lysate products. *PloS one*, 8(6), e66682.

- Knaus, U. G., Hertzberger, R., Pircalabioru, G. G., Yousefi, S. P. M., & Branco dos Santos, F. (2017). Pathogen control at the intestinal mucosa–H₂O₂ to the rescue. *Gut Microbes*, 8(1), 67-74.
- Krishnan, V., Chaurasia, P., & Kant, A. (2016). Pili in probiotic bacteria. *Probiotics Prebiotics Hum. Nutr. Heal*, 10, 6308787.
- Kocot, A. M., Jarocka-Cyrta, E., & Drabińska, N. (2022). Overview of the Importance of Biotics in Gut Barrier Integrity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2896.
- Kullisaar, T., Zilmer, M., Mikelsaar, M., Vihalemm, T., Annuk, H., Kairane, C., Kilk, A. (2002). Two antioxidative lactobacilli strains as promising probiotics. *Int. J. Food Microbiol.* 72, 215–224.
- Lebeer, S., Claes, I., Tytgat, H. L., Verhoeven, T. L., Marien, E., von Ossowski, I., ... & Vanderleyden, J. (2012). Functional analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG pili in relation to adhesion and immunomodulatory interactions with intestinal epithelial cells. *Applied and environmental microbiology*, 78(1), 185-193.
- Li, Y., Peng, X., Zhou, X., Ren, B., Xiao, L., Li, Y., ... & Guo, Q. (2020). Basic biology of oral microbes. In *Atlas of Oral Microbiology: From Healthy Microflora to Disease* (pp. 1-24). Springer, Singapore.
- Li, W.; Ji, J.; Chen, X.; Jiang, M.; Rui, X.; Dong, M. Structural elucidation and antioxidant activities of exopolysaccharides from *Lactobacillus helveticus* MB2-1. *Carbohydr. Polym.* 2014, 102, 351–359.
- Lin, R., Jiang, Y., Zhao, X. Y., Guan, Y., Qian, W., Fu, X. C., et al. (2014). Four types of *Bifidobacteria* trigger autophagy response in intestinal epithelial cells. *J. Dig. Dis.* 15, 597–605. doi: 10.1111/1751-2980.12179.
- Lum, J. J., Bauer, D. E., Kong, M., Harris, M. H., Li, C., Lindsten, T. C., et al. (2005). Growth factor regulation of autophagy and cell survival in the absence of apoptosis. *Cell* 120, 237–248. doi: 10.1016/j.cell.2004.11.046.
- Maeda, H., Zhu, X., Omura, K., Suzuki, S., Kitamura, S. (2004). Effects of an exopolysaccharide (kefiran) on lipids, blood pressure, blood glucose, and constipation. *Biofactors*, 22, 197–200.
- Martín, R., & Suárez, J. E. (2010). Biosynthesis and degradation of H₂O₂ by vaginal lactobacilli. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(2), 400-405.

- Malagón-Rojas, J. N., Mantziari, A., Salminen, S., & Szajewska, H. (2020). Postbiotics for preventing and treating common infectious diseases in children: a systematic review. *Nutrients*, 12(2), 389.
- Mariadason, J.M., Catto-Smith, A., Gibson, P.R. (1999). Modulation of distal colonic epithelial barrier function by dietary fibre in normal rats. *Gut*, 44, 394.
- Maske, B.L., Pereira, G.V.D., Vale, A.D., Neto, D.P.D., Karp, S.G., Viesser, J.A., Lindner, J.D., Pagnoncelli, M.G., Soccol, V.T., Soccol, C.R. (2021). A review on enzyme-producing lactobacilli associated with the human digestive process: From metabolism to application. *Enzyme Microb. Technol.* 149, 109836
- Menard, S., Laharie, D., Asensio, C., Vidal-Martinez, T., Candalh, C., Rullier, A., ... & Heyman, M. (2005). *Bifidobacterium breve* and *Streptococcus thermophilus* secretion products enhance T helper 1 immune response and intestinal barrier in mice. *Experimental Biology and Medicine*, 230(10), 749-756.
- Moradi, M., Molaei, R., & Guimarães, J. T. (2021). A review on preparation and chemical analysis of postbiotics from lactic acid bacteria. *Enzyme and Microbial Technology*, 143, 109722.
- Mizushima, N., Yoshimori, T., and Levine, B. (2010). Methods in mammalian autophagy research. *Cell* 140, 313–326. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.028.
- Motevaseli, E., Azam, R., Akrami, S. M., Mazlomy, M., Saffari, M., Modarressi, M. H., et al. (2016). The effect of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus rhamnosus* culture supernatants on expression of autophagy genes and HPV E6 and E7 oncogenes in the HeLa cell line. *Cell J.* 17, 601–607.
- Moludi, J., M. Alizadeh, N. Lotfi Yagin, Y. Pasdar, S. M. Nachvak, H. Abdollahzad, and A. Sadeghpour Tabaei. (2018). New insights on atherosclerosis: A cross-talk between endocannabinoid systems with gut microbiota. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research* 10 (3):129–137. doi: 10.15171/jcvtr.2018.21.
- Nagaoka, M., Hashimoto, S., Watanabe, T., Yokokura, T., Mori, Y. (1994) Antiulcer effects of lactic acid bacteria and their cell wall polysaccharides. *Biol. Pharm Bull.*,17:1012-17.

- Nakamura, F., Ishida, Y., Sawada, D., Ashida, N., Sugawara, T., Sakai, M., Goto, T., Kawada, T., & Fujiwara, S. (2016). Fragmented lactic Acid bacterial cells activate peroxisome proliferator-activated receptors and ameliorate Dyslipidemia in obese mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(12), 2549-2559. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b05827>.
- Nam, Y., Kim, J., Baek, J., & Kim, W. (2021). Improvement of cutaneous wound healing via topical application of heat-killed *Lactococcus chungangensis* CAU 1447 on diabetic mice. *Nutrients*, 13(8), 2666.
- Nowak, A., Zakł $\acute{o}$ s-Szyda, M., Rosicka-Kaczmarek, J., & Motyl, I. (2022). Anticancer Potential of Post-Fermentation Media and Cell Extracts of Probiotic Strains: An In Vitro Study. *Cancers*, 14(7), 1853.
- Nylund, L., Nermes, M., Isolauri, E., Salminen, S., De Vos, W. M., & Satokari, R. (2015). Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy*, 70(2), 241-244.
- Ou, C., Ko, J., & Lin, M. (2006). Antioxidative effects of intracellular extracts of yogurt bacteria on lipid peroxidation and intestine 407 cells. *Journal of Food and Drug Analysis*, 14(3), 304-310. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.2474>.
- Passera M, Pelliccioli I, Corbellini S, Corno M, Vailati F, Bonanomi E, et al.. *Lactobacillus casei* subsp. *rhannosus* septicaemia in three patients of the paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect.* (2016) 94:361–2. 10.1016/j.jhin.2016.09.018.
- Peng, G. C., & Hsu, C. H. (2005). The efficacy and safety of heat- killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house- dust mite. *Pediatric Allergy and Immunology*, 16(5), 433-438. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00284.x>
- Pingitore, A., Chambers, E.S., Hill, T., Maldonado, I.R., Liu, B., Bewick, G., Morrison, D.J., Preston, T., Wallis, G.A., Tedford, C., et al. (2017). The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes Obes. Metab.*, 19, 257–265.
- Piqué, N., Berlanga, M., Miñana-Galbís, D. (2019). Health benefits of heat-killed (Tyndallized) probiotics: an overview. *Int J Mol Sci.*, 20:2534.

- Puebla-Barragan, S., & Reid, G. (2021). Probiotics in cosmetic and personal care products: Trends and challenges. *Molecules*, 26(5), 1249.
- Rad, A. H., Maleki, L. A., Kafil, H. S., Zavoshti, H. F., & Abbasi, A. (2021). Postbiotics as promising tools for cancer adjuvant therapy. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 11(1), 1.
- Rampengan, N. H., Manoppo, J., & Warouw, S. M. (2010). Comparison of efficacies between live and killed probiotics in children with lactose malabsorption. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 41(2), 474-481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20578532/>
- Reunanen, J., von Ossowski, I., Hendrickx, A.P.A., Palva, A., de Vosa, WM. (2012). Characterization of the SpaCBA pilus fibers in the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Appl Environ Microbiol*. 78:2337–44. 10.1128/AEM.07047-11
- Saadat, Y.R., Khosroushahi, A.Y., Gargari, B.P. A (2019). comprehensive review of anticancer, immunomodulatory and health beneficial effects of the lactic acid bacteria exopolysaccharides. *Carbohydr. Polym.* 217, 79–89.
- Salva, S., & Alvarez, S. (2017). The role of microbiota and immunobiotics in granulopoiesis of immunocompromised hosts. *Frontiers in Immunology*, 8, 507.
- Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M., ... & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(9), 649-667.
- Salva, S., Tiscornia, I., Gutiérrez, F., Alvarez, S., & Bollati-Fogolín, M. (2021). *Lactobacillus rhamnosus* postbiotic-induced immunomodulation as safer alternative to the use of live bacteria. *Cytokine*, 146, 155631.
- Shin, H. S., Park, S. Y., Lee, D. K., Kim, S. A., An, H. M., Kim, J. R., Kim M. J., Cha M. G., Lee S. W., Kim K. J., Lee K. O., & Ha, N. J. (2010). Hypocholesterolemic effect of sonication-killed *Bifidobacterium longum* isolated from healthy adult Koreans in high cholesterol fed rats. *Archives of Pharmacal Research*, 33(9), 1425-1431.

- Siedler, S., Balti, R., & Neves, A. R. (2019). Bioprotective mechanisms of lactic acid bacteria against fungal spoilage of food. *Current Opinion in Biotechnology*, 56, 138-146
- Singh, P., & Saini, P. (2017). Food and health potentials of exopolysaccharides derived from *Lactobacilli*. *Microbiol. Res. J. Int*, 22, 1-14.
- Spurbeck, R.R., and Arvidson, C.G. (2010). *Lactobacillus jensenii* surface associated proteins inhibit *Neisseria gonorrhoeae* adherence to epithelial cells. *Infect Immun*. 78, 3103–3111.
- Teame, T., Wang, A., Xie, M., Zhang, Z., Yang, Y., Ding, Q., Gao, C., Olsen, R.E., Ran, C., Zhou, Z.(2020). Paraprobiotics and Postbiotics of Probiotic *Lactobacilli*, Their Positive Effects on the Host and Action Mechanisms: A Review. *Front. Nutr.*, 7:570344. doi: 10.3389/fnut.2020.570344.
- Tiptiri-Kourpeti, A., Spyridopoulou, K., Santarmaki, V., Aindelis, G., Tompoulidou, E. Lamprianidou, E. E.,Saxami, G., Ypsilantis, P., Lampri, E. S., Simopoulos, C., Kotsianidis, I., Galanis, A., Kourkoutas, Y., Dimitrellou, D., & Chlichlia, K. (2016). *Lactobacillus casei* exerts anti-proliferative effects accompanied byapoptotic cell death and up-regulation of TRAIL in colon carcinoma cells. *PloS One*, 11(2), 147960.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The human microbiome project. *Nature*, 449(7164), 804-810.
- Uchida, M., Ishii, I., Inoue, C., Akisato, Y., Watanabe, K., Hosoyama, S., ... & Kitada, M. (2010). Kefiran reduces atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 17, 980–988.
- Uebanso, T., Shimohata, T., Mawatari, K.,Takahashi, A.(2020) Functional Roles of B-Vitamins in the Gut and Gut Microbiome. *Mol. Nutr. Food Res.* , 4, e2000426.
- Ursell, L. K., Metcalf, J. L., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). Defining the human microbiome. *Nutrition reviews*, 70(suppl_1), S38-S44.
- Van der Beek, C.M., Canfora, E.E., Lenaerts, K., Troost, F.J., Damink, S., Holst, J.J., Masclee, A.A.M., Dejong, C.H.C., Blaak, E.E.(2016). Distal, not proximal, colonic acetate infusions promote fat oxidation and improve metabolic markers in overweight/obese men. *Clin. Sci*. 2016, 130, 2073–2082.

- Varian, B.J., Poutahidis, T., DiBenedictis, B.T., Levkovich, T., Ibrahim, Y., Didyk, E.; Shikhman, L., Cheung, H.K., Hardas, A., Ricciardi, C.E., et al. (2017). Microbial lysate upregulates host oxytocin. *Brain Behav. Immun.* 61, 36–49.
- Xiao, S. D., De Zhang, Z., Lu, H., Jiang, S. H., Liu, H. Y., Wang, G. S., Xu, G. M., Zhang Z. B., Lin G. J., & Wang G. L. (2003). Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB in patients with chronic diarrhea. *Advances in Therapy*, 20(5), 253-260. <https://doi.org/10.1007/BF02849854>.
- Xiong, R. G., Zhou, D. D., Wu, S. X., Huang, S. Y., Saimaiti, A., Yang, Z. J., ... & Li, H. B. (2022). Health benefits and side effects of short-chain fatty acids. *Foods*, 11(18), 2863.
- Vargas García CE, Petrova M, Claes IJJ, De Boeck I, Verhoeven TLA, Dilissen E, et al.. Piliation of *Lactobacillus rhamnosus* GG promotes adhesion, phagocytosis, and cytokine modulation in macrophages. *Appl Environ Microbiol.* (2015) 81:2050–62. 10.1128/AEM.03949-14
- Wang, K., Li, W., Rui, X., Chen, X., Jiang, M., & Dong, M. (2014). Characterization of a novel exopolysaccharide with antitumor activity from *Lactobacillus plantarum* 70810. *International Journal of Biological Macromolecules*, 63, 133-139.
- Wang, G., Xia, Y., Cui, J., Gu, Z., Song, Y., Chen, Y. Q., ... & Chen, W. (2014b). The roles of moonlighting proteins in bacteria. *Current issues in molecular biology*, 16(1), 15-22.
- Wegh, C. A., Geerlings, S. Y., Knol, J., Roeselers, G., & Belzer, C. (2019). Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 4673.
- Wu, Z., Pan, D., Guo, Y., Sun, Y., Zeng, X. (2015). Peptidoglycan diversity and anti-inflammatory capacity in *Lactobacillus* strains. *Carbohydr. Polym.* 128, 130–137.
- Wu, S., Yuan, L., Zhang, Y., Liu, F., Li, G., Wen, K., et al. (2013). Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG mono-association suppresses human rotavirus-induced autophagy in the gnotobiotic piglet intestine. *Gut Pathog.* 5:22. doi: 10.1186/1757-4749-5-22.
- Yeşilyurt, N., Yılmaz, B., Ağagündüz, D., & Capasso, R. (2021). Involvement of probiotics and postbiotics in the immune system modulation. *Biologics*, 1(2), 89-110.

- Yan, F., & Polk, D. B. (2012). Characterization of a probiotic-derived soluble protein which reveals a mechanism of preventive and treatment effects of probiotics on intestinal inflammatory diseases. *Gut microbes*, 3(1), 25-28.
- Yin, J.; Xu, B.; Zeng, X.; Shen, K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.* 2018, 54, 198–209.
- Yao, Y., Yan, L., Chen, H., Wu, N., Wang, W., Wang, D. (2020). Cyclocarya paliurus polysaccharides alleviate type 2 diabetic symptoms by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids. *Phytomedicine*, 77, 153268.
- Zagato, E., Mileti, E., Massimiliano, L., Fasano, F., Budelli, A., Penna, G., & Rescigno M. (2014). *Lactobacillus paracasei* CBA L74 metabolic products and fermented milk for infant formula have anti-inflammatory activity on dendritic cells in vitro and protective effects against colitis and an enteric pathogen in vivo. *PLoS One*, 9(2), 87615.
- Zhang, S., Liu, L., Su, Y., Li, H., Sun, Q., Liang, X., & Lv., J. (2011). Antioxidative activity of lactic acid bacteria in yogurt. *African Journal of Microbiology Research*, 5(29), 5194-5201.
- Zhang, S., Zhao, J., Xie, F., He, H., Johnston, L.J., Dai, X., Wu, C., Ma, X. (2021). Dietary fiber-derived short-chain fatty acids: A potential therapeutic target to alleviate obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Obes. Rev.*, 22, e13316.
- Zhu, L., Shimada, T., Chen, R., Lu, M., Zhang, Q., Lu, W., Yin, M., Enomoto, T., & Cheng, L. (2012). Effects of lysed *Enterococcus faecalis* FK-23 on experimental allergic rhinitis in a murine model. *Journal of Biomedical Research*, 26(3), 226-234.
- Zolkiewicz, J., Marzec, A., Ruszczyński, M., & Feleszko, W. (2020). Postbiotics—a step beyond pre-and probiotics. *Nutrients*, 12(8), 2189.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 04



Osteosarkom
(Betül Çelik, Şeref Buğra Tunçer)

Osteosarkom

Betül Çelik¹, Şeref Buğra Tunçer²

¹*Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Biyoloji bölümü, Erzincan, Türkiye*
E-mail: celikbetul6@gmail.com

²*İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kansere Genetiği BD. İstanbul, Türkiye* E-mail: tuncerbugra@gmail.com

1. Giriş

Kanser, tüm dünyada ölümlerin önde gelen nedenleri arasında yer almakta ve kardiyovasküler hastalıklardan sonra 30 ila 70 yaş arasındaki yetişkinlerin ölümüne sebep ikinci hastalık grubudur [1]. Osteosarkom ise, primer kemik kanserinin en yaygın türüdür, lenfomalar ve beyin kanserlerinden sonra çocuklar ve genç yetişkinler arasında en sık görülen üçüncü kanser türüdür [2]. Osteosarkom insidansı dünya genelinde benzerdir [3]. Araştırmalar boy [4], doğum ağırlığı [5] ve kalıtsal genetik varyantların [6] osteosarkom ilişkili önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Osteosarkom, malign mezenkimal hücreler tarafından osteoid veya olgunlaşmamış kemik üretimi ile tanımlanır. Osteojenik sarkom olarak da adlandırılan osteosarkom tüm iyi huylu ve kötü huylu kemik neoplazilerinin yaklaşık %20'sini ve pediatrik kanserlerin %2'sini oluşturmaktadır [7].

2. Osteosarkom

Osteosarkom, çoğunlukla genç yetişkinleri etkileyen en yaygın kemik kanseridir. Osteosarkom için klinik sonuçlar ve tedavi yöntemleri son 30 yılda çok az değişmiştir. Osteosarkom insidansının pik noktası adolesan büyümesi sırasında olup, bu da kemik büyümesi ve pubertal hormonların hastalığın etiyolojisinde önemli olduğunu düşündürmektedir. Uzun boy, yüksek doğum ağırlığı ve bazı kalıtsal kanser yatkınlık sendromları, osteosarkom için tanımlanmış önemli risk faktörleridir. Sıklıkla görülen genetik varyantlar osteosarkom ile ilişkilidir. Kemik büyümesi ve gelişimi ve tümörijenезi ile ilgili farklı sinyal yolları da osteosarkom biyolojisinde önemlidir. Kalıtsal ve somatik mutasyonların, tümör biyolojisinin osteosarkom etiyolojisindeki rolleri ve bunların yeni terapötik hedefleri belirleme ve böylece osteosarkomlu hastaların yaşamlarını iyileştirme potansiyelleri araştırılmaktadır.

2.1. Osteosarkom Epidemiyolojisi ve Nedenleri

Osteosarkom tüm çocukluk kanserlerinin %3 ila %6'sını ve yetişkinlerdeki kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır [7]. Osteosarkom her yaştan hastayı etkilemekte birlikte bimodal dağılım gösterir.

İlk pik 15-19 yaşlarında ve ikinci pik 75-79 yaşlarında görülmektedir [8]. İlk ergenlik döneminde görülür (kızlarda ortalama yaş 10 ila 15 yaş iken erkeklerde 19 yaşına kadar) ve ikinci zirve 65 yaşından sonra meydana gelir. İlk pikte hastalık erkekler arasında daha yaygın olmakla birlikte, ikinci pik hem kadın hem erkeklerde eşit oranda görülmektedir [3]. Osteosarkom oluşumunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Çocuklarda hastalık sporadik olarak görünmektedir. Yetişkinlerdeki vakaların üçte biri Paget hastalığı veya başka bir kanseri olan kişilerde ikincil hastalık olarak ortaya çıkmaktadır. Osteosarkom için risk faktörleri arasında radyasyon veya kemoterapi öyküsü, Paget hastalığı veya diğer iyi huylu kemik lezyonu öyküsü, kalıtsal retinoblastom, Li-Fraumeni sendromu, Rothmund-Thomson sendromu, Bloom ve Werner sendromları bulunmaktadır. Birçok faktör osteosarkom seyrini ve hastalık sonuçlarını etkilemektedir. Bu faktörler arasında yaş, tümör boyutu, tümörün aksiyel ve apendiküler yerleşimi, cerrahi rezeksiyon sınırı, preoperatif kemoterapiye histolojik yanıt ve nüksüz geçirilen süre yer almaktadır [7].

2.2. Osteosarkom Patofizyolojisi

Osteosarkom hastalığının kesin patofizyolojisi hala net değildir, ancak hızlı kemik büyümesi ile bu malignitenin başlangıcı arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu korelasyon, hastalığın en yüksek insidansı, tümörlerin bulunduğu en yaygın alanlar, genç kızların ve erkeklerin tanı anındaki yaşlarındaki farklılıklar gibi faktörler dikkate alındığında belirgindir. Olası bir açıklama da, neoplastik gelişime yol açabilecek sorunların ergenlik çağındaki hızlı kemik hücresi proliferasyonu sırasında ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olmasıdır. Ancak, hiçbir çalışma bu hipotezi doğrulayacak herhangi bir kanıt göstermemiştir [7].

Genetik araştırmalar, osteosarkom vakalarında genetik etmenlerin büyük bir rol oynadığını bildirmektedir. Kemikğin normal gelişimi ve fizyolojisinde görev alan *TP53* geninin, tümör oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Luetke ve ark. *TP53* geninin osteosarkom için bir risk faktörü olan Li Fraumeni sendromuyla bağlantılı olduğunu belirtse de bu ilişki kesin olarak kanıtlanamamıştır. Ayrıca, osteosarkom tanılı hastaların önemli bir kısmı, klinik olarak retinoblastomun klinik belirti veya semptomlarını göstermemesine rağmen, bu hastalarda retinoblastom gelişimiyle ilişkilendirilen *RB1* geninde mutasyonlar olduğu bildirilmiştir [7].

2.3. Osteosarkom Kliniği

Hastalar tipik olarak, genellikle bir yaralanmadan sonra fark edilen, birkaç aylık lokalize ağrı şikayeti ile başvurumaktadırlar. Ağrı gelip gidebilir, ancak hiçbir zaman tam olarak geçmez ve genellikle geceleri daha kötü olduğu bildirilir.

Ağrı atletizm veya hızlı kemik büyümesine atfedilebileceğinden, ergenlerde veya genç yetişkinlerde tanı gecikebilir. Hastalar genellikle olmasa da kilo kaybı, ateş, halsizlik veya halsizlik gibi sistemik semptomlarla başvurabilirler. Fizik muayene tipik olarak palpasyonla hassas olan bir yumuşak doku kitlesini ortaya çıkarır. Hastada ayrıca lezyon üzerinde kayda değer bir sıcaklık, cilt vaskülaritesi veya pulsasyonlar olabilir. Fizik muayenede eklem tutulumu ve azalmış hareket belirgindir. En yaygın olarak, bu tümörler uzun kemiğin metafizinden, en sık olarak distal femurdan, ardından proksimal tibia, proksimal humerus, orta ve proksimal femurdan kaynaklanabilir [7]. Nadiren, osteosarkom pelvisten ve aksiyal iskeletten de kaynaklanabilir. Ancak bu bölgelerdeki tümörler genellikle erişkinlerde bulunur.

Osteosarkom teşhisi konan hastaların %20 kadarında metastatik bulgulara rastlanmaktadır. Wang ve ark. adjuvan kemoterapiden ile osteosarkom tanılı hastaların %80'inden fazlasının lokal tümör kontrolü sağlamasına rağmen metastatik hastalık gelişiminden bu yana, klinik olarak lokalize hastalığa sahip gibi görünen kişilerin çoğunda gizli mikro metastazların mevcut olduğu varsaymaktadırlar. Çoğu neoplastik hastalıkta olduğu gibi, daha ilerlemiş hastalık ve uzak metastaz varlığı ile başvuran hastaların prognozu genellikle daha kötüdür. Uzak metastazlar meydana geldiğinde, en yaygın bölge akciğerlerdir, ancak metastazlar diğer kemiklerde ve lenf düğümlerinde de meydana gelebilir [7].

2.4. Osteosarkomda Teşhis

Klinisyenler bir hastayı osteosarkom açısından değerlendirirken metodik, aşamalı bir prosedür kullanmaktadır. Bir hasta, yaralanma öyküsü olsun ya da olmasın, kemik üzerinde hassas bir kitle veya akut bir yaralanmadan sonra beklenen süreyi aşan ağrı ile başvurduğunda, ilk adım kemiğin yanı sıra kemiğin düz bir radyografik görüntüsünü ve serum laboratuvar testleri yapılmalıdır. Radyografi, klasik olarak osteosarkom lezyonlarında görülen, tümörün kenarlarında yeni kemik büyümesi ve periosteum boyunca kitlenin uzantısı olan bir yumuşak doku kitlesini temsil eden bir güneş patlaması paterni gösterecektir. Etkilenen kemik, litik kemik lezyonlarını, kemik korteksinin periosteal reaksiyonunu ve yeni periosteal kemik oluşumunu gösteren radyopak ve radyolusent kemik alanları gösterecektir. Normal trabeküler kemik paterninin tahribatı ve tümör alanı etrafındaki belirsiz

sınırlar radyografide görülmektedir. Bu bulgular osteosarkom şüphesini doğrulamaya yardımcı olsa da, radyografik bulgular osteosarkom için patognomoniktir [7].

2.5. Osteosarkom Genetiği

2.5.1 Kalıtsal Yatkınlık

Osteosarkomda genetik yatkınlığı incelemek, hastalığın nadir olması nedeniyle zordur. Ancak osteosarkomla ilişkili çok sayıda kalıtsal kanser yatkınlık sendromu tespit edilmiştir. Yeni nesil dizileme(NGS) ve tüm ekzom dizileme (WES) yaklaşımları ile osteosarkom hastalarında kalıtsal kanser yatkınlığı ile ilişkili nadir genetik varyantlar tanımlamıştır [9].

2.5.2. Nadir Kalıtsal Genetik Yatkınlık

Birçok kalıtsal kanser yatkınlık sendromu, artan osteosarkom riski ile ilişkilidir. Bunlar Li–Fraumeni sendromu, Retinoblastoma, Rothmund–Thomson sendromu, Baller–Gerold sendromu, RAPADILINO, Werner sendromu, Bloom sendromu ve Diamond–Blackfan anemisi’dir [9].

Osteosarkom, yüksek oranda kanser riski ile ilişkili, oldukça penetrant ve otozomal dominant bir kanser yatkınlık sendromu olan Li–Fraumeni sendromunda (LFS) bir sentinal kanserdir [9]. 2016 yılında yapılan bir araştırma, kalıtsal olarak *TP53* patojenik varyantları olan kişilerde kümülatif osteosarkom insidansının % 5-11 olduğunu bulunmuştur [10].

RB1 geninde meydana gelen ve otozomal dominant olarak kalıtılan mutasyonlar, kalıtsal retinoblastoma neden olur. Osteosarkom kalıtsal retinoblastomlu hastalarda en sık görülen ikincil tümördür; bu hastalarda osteosarkom insidansı normal popülasyondakinden ~500 kat daha fazladır[11]. Osteosarkom, radyasyon tedavisi alıp almadıklarına bakılmaksızın *RB1* mutasyonları olan bireylerde beklenenden daha sık meydana gelir, bu da hastalığın patogenezinde hem genetik hem de gen-çevre etkileşimlerinin rol oynadığını düşündürmektedir [12].

Diamond-Blackfan anemi (DBA) kayıtlı hasta analizlerine bakıldığında ise, DBA'lı hastalarda osteosarkom riskinin arttığını gösteren vaka raporları mevcuttur. DBA tipik olarak bebeklik döneminde kırmızı kan hücresi aplazisi olarak ortaya çıkar ve bazı hastalarda konjenital anomaliler de görülmektedir [13]. Çoğu DBA vakası, ribozomal proteinleri kodlayan genlerdeki otozomal dominant mutasyonlardan kaynaklanmaktadır [14]. DBA'lı hastalar, yüksek osteosarkom riski de dahil olmak üzere çeşitli malignite riskinde artışa sahiptir [15].

Osteosarkom insidansının beklenenden yüksek olduğu diğer sendromlar arasında Rothmund–Thomson, RAPADILINO, Werner ve Bloom sendromları yer alır [16]. Bu sendromların tümü, DNA helikaz genindeki (RECQL4, RECQL4, WRN ve BLM) kalıtsal mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bozukluklardır [17].

Werner veya Bloom sendromlu hastaların <%10'unda, Rothmund-Thomson sendromlu hastaların yaklaşık %30'unda osteosarkom geliştiği tahmin edilmektedir [18].

2.5.3. Yaygın Kalıtsal Genetik Yatkınlık

IGF2R[19], FGFR3 [20], MDM2 [20] ve TGFBR11 [21], CTLA4 genlerindeki SNP'ler artan osteosarkom riski ile ilişkilidir [22].

2.6. Somatik Mutasyonlar

Osteosarkom somatik olarak sıklıkla geniş intratümöral heterojenite ile tanımlanan kompleks bir hastalıktır [23]. Kromozomal anöploidi, artmış mutasyon sayısı ve oranı, kopya sayısı değişiklikleri ve genomik instabilite osteosarkomun tipik özellikleridir [24]. Pediatrik osteosarkomun medyan somatik mutasyon oranının, tüm pediatrik kanserler arasında en yüksek oranda olduğu tahmin edilmektedir [25].

Önemli tümör baskılayıcı genler olan *TP53* ve *RB1*, osteosarkomda sıklıkla mutasyona uğrar. *TP53* için mutasyon oranı %31'den %82'ye kadar değişmektedir ve çoğu mutasyon fonksiyon kaybı mutasyonları olarak tespit edilmektedir [26]. *RB1* için bildirilen mutasyon oranları %19 ile %64 arasında değişmektedir [25].

Kovac ve ark. tedavi öncesi 31 osteosarkom hastasının tümörünün tüm ekzom dizilime çalışmaları incelemesi sonucunda, 14 gende mutasyonlar tanımlasa da ve en önemli fonksiyon kaybı mutasyonları tümör gelişiminin >%80'ininden sorumlu *BRCA1* ve/veya *BRCA2* genlerindeydi [27].

2.7. Osteosarkomda Sinyal Yolaklarının düzensizliği

2.7.1. Notch

Notch protein ailesi, ligand-reseptör etkileşimi yoluyla çalışan bir transmembran reseptör grubudur [28]. Notch proteinleri normal kemik gelişimi, homeostazi [29] ve anjiyogeneizde görev almaktadır [30].

Normal kemik hücrelerinde, Notch genleri tarafından kodlanan proteinler, osteoblast farklılaşmasını baskılayarak mezenkimal kök hücre kaynağı oluşturur [31]. Notch sinyal yolağındaki düzensizlikler, spondilokostal

disostoz, Alagille sendromu ve resesif brakidaktili gibi iskelet hastalıklarına neden olmaktadır [29].

Notch proteinlerini kodlayan genlerdeki gain-of function mutasyonları, T hücreli akut lenfoblastik lösemi dahil olmak üzere birçok farklı kanserde tanımlanmıştır [32]. Özellikle, *HEY1*, *HES1* ve *NOTCH2* dahil olmak üzere birçok Notch sinyal yolağında genlerin, normal kemik hücreleriyle karşılaştırıldığında fare, köpek ve insan osteosarkomlarında aşırı eksprese edildiği tespit edilmiştir [33].

2.7.2. Runx2

RUNX2, osteoblast farklılaşması için gerekli bir transkripsiyon faktörüdür [34]. Hayvan modellerini kullanan araştırmalar, Notch yolunun Runx2 transkripsiyonunu azaltmak için HES ve HEY proteinleri aracılığıyla çalıştığını göstermektedir [35]. Ayrıca, osteosarkom tümör hücrelerinde RUNX2'nin aşırı ekspresyonu tespit edilmiştir, bu da RUNX2 aşırı ekspresyonu ile ilişkili pro-onkogenik bir yola işaret eder [36]. RUNX2 ve osteosarkom arasındaki varsayılan bağlantılar, TP53 ve/veya PI3K sinyal yolağı yolu aracılığıyla da gerçekleşebileceğini varsayan çalışmalar mevcuttur. Spesifik olarak, RUNX2'nin osteosarkom hücre hatlarında TP53'e bağlı apoptozu baskıladığı gösterilmiştir [37]. RUNX2-PI3K etkileşimi ile osteosarkomda tümör oluşumunu indüklediği kabul edilmiştir [38].

2.7.3. Osterix

Osterix (aynı zamanda transkripsiyon faktörü SP7 olarak da bilinir), osteoblast farklılaşmasında önemli rol alan transkripsiyon faktörüdür. Osteosarkom tümörleri tarafından kortikal kemiğin yıkımına osteoklastların aracılık ettiği düşünülmektedir [39]. Kesin mekanizma belirsiz olsa da, azalmış osterix ekspresyonunun osteoblast farklılaşması üzerindeki etkisiyle osteoklast aktivitesini arttırdığı varsayılmaktadır. Murin osteosarkom hücre hatlarında, normal osteoblastlara kıyasla osterix ekspresyonu azalmıştır, metastatik potansiyel osterix ekspresyonu ile ters orantılıdır ve osterix'in değiştirilmesi hem tümör büyümesinin azalmasına hem de akciğerlere metastazın azalmasına neden olmuştur [40].

2.7.4. Wnt

Wnt sinyal yolağı, hücre büyümesi, normal kemik gelişimi ve karsinogenez için önemlidir [41]. Kemik gelişimi için önemli bir sinyal dizisi, kanonik yoldan geçer. Bu yolda Wnt proteinleri, β -katenin'in çekirdeğe translokasyonunu kolaylaştıran Frizzled reseptörlerine bağlanır. Burada β -katenin, transkripsiyonel represörleri aktivatörlerle değiştirerek sonuçta osteoblast proliferasyonuna ve farklılaşmasına yol açar [42]. Wnt sinyal

yolağı ayrıca insan osteosarkom hücre hatlarında ve osteosarkom tümörlerinde up-regüle edildiğı tespit edilmiştir [43].

2.7.5. Ezrin

Ezrin, hücre iskeletini hücre zarına bağlayarak işlev gören ERM (ezrin, radixin ve moesin) protein ailesinin bir üyesidir. Ezrin, sinyal iletiminin yanı sıra adhezyon, motilite ve fagositozda yer alır [44]. Ezrin ekspresyonu ve işlevinin, yumurtalık kanseri, kolon kanseri, yumuşak doku sarkomu ve meme kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türü ile ilişkili olduğıu tespit edilmiştir [44]. Ezrin ekspresyonu aynı zamanda tanı sırasındaki büyük, agresif osteosarkom tümörleri ve ayrıca kötü genel sağkallım ile ilişkilidir.

2.7.6. PI3K–mTOR

mTOR, PI3K serin/treonin protein kinaz ailesinin bir üyesidir ve normal hücre döngüsü düzenlemesi, büyümesi ve gelişmesinde önemlidir [45]. Bu yol, kısmen büyüme faktörleri ve insülin tarafından uyarılır ve aktive edildiğinde, p70 ribozomal S6 kinaz 1 ve ökaryotik transkasyon başlatma faktörü 4E-bağlayıcı protein 1 (4EBP1) dahil olmak üzere protein transkasyonunda ve hücre döngüsünde önemli olan proteinleri fosforile eder [46]. Bu yolla görülen düzensizlikler, muhtemelen mTOR'un aşırı aktivasyonu yoluyla birden çok kanserle ilişkili olduğıu tespit edilmiştir [47]. PTEN kopya kaybının erken osteosarkom çalışmalarında tanımlanmasından sonra [48] çalışmalar, osteosarkom patogeneğinde PI3K-mTOR yolağının daha fazla etkin olduğunu ortaya çıkarmıştır [49].

2.7.6. Fas ve Fas Ligand

Fas (CD95 veya APO1 olarak da bilinir) ve ligandı (FasL), hücrel apoptozun önemli düzenleyicileridir ve birçok kanser türünde etkili olduğıu bildirilmiştir [50]. Özellikle Fas ekspresyonu, osteosarkom hücre hatlarında, fare modellerinde ve insan tümör hücrelerinde akciğer metastazı ile ters ilişkilidir [51].

İnsan osteosarkom akciğer tümörlerinde Fas ekspresyonunun immünohistokimyasal sonuçları, %60'ının Fas negatif, %32'sinin zayıf pozitif ve sadece %3'ünün güçlü pozitif olduğunu bulmuştur [52]. Fas eksprese eden osteosarkom hücreleri, FasL tarafından bağlandıktan sonra muhtemelen Fas-FasL apoptotik yoluyla akciğerlerden çıkarılır; ancak, Fas'ı aşağı regüle eden hücreler bu apoptotik mekanizmadan kaçabilir [53].

2.7.7. CDK

Sarkom oluşumu sırasında, CDK inhibitörlerinin kaybı da oldukça yaygındır. CDK ile ilişkili tümör baskılayıcı genlerde PTEN, RB1, TP53, CDKN2A, sık görülen değişiklikler, delesyon, heterozigotluk kaybı ve mutasyonlardır [54]. CDK4, SAS, MDM2 ve diğer potansiyel onkogenleri içeren 12q13-15 bölgesinin amplifikasyonu osteosarkomların %10'unda bulunmuştur [55].

CDK4 geninin OS'de yüksek oranda ekspres edildiği rapor edilmiştir ve bunun da, metastatik potansiyel, kötü prognoz ve kemoterapi yanıtı ile korele olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, CDK4 ekspresyonu, tümörleri hedefe yönelik tedaviye daha yatkın hale getirdiği bildirilmiştir. CDK4'ün inhibisyonu, insan OS hücre hatlarında hücre döngüsünün durdurulması ve apoptozu indüklemenin yanı sıra hücre çoğalmasını ve göçünü azalttığı bildirilmiştir [56].

2.7.8. c-Myc

Osteosarkom vakalarının %10'dan fazlasında c-Myc geninde mutasyon bulundurmaktadır [57]. c-Myc, osteosarkom gelişiminde rol oynar ve bunu MEK-ERK yollarını etkileyerek invazyonu aktive eder. Metastatik olmayan osteosarkom örneklerine kıyasla metastatik örneklerde önemli ölçüde daha fazla oranda ekspres edildiği tespit edilmiş olup bunu da metastazdaki ana rolünü ve dolayısıyla kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterir. Osteosarkom hücrelerinde yüksek MYC ekspresyonu, hücre proliferasyonunu, migrasyonu, klonojenisiteyi ve sferoid oluşumunu desteklediği gösterilmiştir [58, 59].

2.7.9. TGFB

Karsinomların patogenezinde TGF- β 'nin rolünün hastalığın evresine bağlı olduğu olarak kabul edilmektedir. Premalign tümörlerde, sikline bağımlı kinaz inhibitörlerinin (p21Cip1 ve p15Ink4b) ekspresyonunu artırarak ve/veya düzenleyici gen c-Myc ve proliferatif faktör siklin-D'nin ekspresyonunu azaltarak bir tümör baskılayıcı görevi görebilir. Öte yandan, hastalığın sonraki aşamalarında, TGF- β , büyümeyi ve metastatik ilerlemeyi uyaraabilen bir tümör promotörü rolü oynar [60]. Bununla birlikte, özellikle osteosarkom mezenkimal hücre proliferasyonu durumunda, bu fonksiyon ikiliği gözlenmez ve TGF- β 'nin sadece protoonkogenik bir etkiye sahip olduğu görülmektedir [61].

İnterlökin-6 (IL-6), IL-11, NF- κ B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü ve tümör nekroz faktörü- α gibi osteosarkom hücreleri tarafından üretilen osteolitik faktörler, kemik bozulmasına ve sonuç olarak tümör mikro ortamına TGF- β salınımına yol açar [62].

2.8. Reseptör tirozin kinazlar

Reseptör tirozin kinazlar (RTK'ler), yüksek oranda düzenlenmiş tirozin kinaz sinyal molekülleridir. RTK'ler ligandlarına bağlandığında, otofosforilasyonla başlayan ve hücrel proliferasyon ve apoptoz [63] gibi birkaç temel fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesiyle sona eren bir sinyal kaskadı başlatılır. RTK düzensizliği, bir BCR-ABL füzyon proteini [64] ile karakterize edilen kronik miyeloid lösemide ve daha az ölçüde bir EWS-FLI1 füzyonu [65] ile karakterize edilen Ewing sarkomunda iyi tanımlanmıştır. Osteosarkom hücre hatlarında aktive edilen RTK'ler arasında AXL, ephrin tip-B reseptörü 2 (EPHB2), FGFR2, IGF1R ve RET [63] bulunur.

Osteosarkom, çocuklar ve ergenler arasında en sık görülen birincil kemik tümörüdür ve üçüncü en yaygın kanserdir. 1990'lardan bu yana, toplam 10 yıllık sağkalım %50 oranında sabit olarak devam etmektedir. Pubertal hormonların ve kemik büyümesiyle ilgili diğer faktörlerin de osteosarkom etiolojisine katkıda bulunduğu varsayılmaktadır [66]. Metastatik olmayan hasta çocuklar ve genç yetişkinler teşhisten 5 yıl sonra %60-70 hayatta kalma şansına sahiptir; ancak metastazı olan hastalarda bu oran çok daha düşüktür [67]. Somatik terapötik hedeflerin tanımlanması osteosarkom için özellikle zordur, çünkü bu kanserin genomu oldukça aneuploiddir. Ayrıca, osteosarkom genomu geni bir heterojenite sergiler ve hastalar arasında tutarlı bir patern bulunamamaktadır. Bununla birlikte, yeni terapötik yaklaşımların temelini oluşturmak için biyolojik olarak önemli sinyal yollarını belirlemeye hedefleyen çalışmalar yapılmaktadır [6]. Osteosarkom için artan hasta sağkalım oranları, klinisyenlerin hastalığı erken evrede tanıyabilmesine ve uygun şekilde yönetebilmesine bağlıdır. Osteosarkomun nedeni ve ilerlemesi, genetiğin rolü, daha erken ve daha doğru tanı için daha iyi test seçenekleri ve hasta morbiditesini ve mortalitesini azaltabilecek tedaviler hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3. Referanslar

1. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2015*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(1): p. 5-29.
2. 2014, N.D.C.P.
3. Mirabello, L., R.J. Troisi, and S.A. Savage, *International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons*. Int J Cancer, 2009. **125**(1): p. 229-34.

4. Chen, S., et al., *High Birth Weight Increases the Risk for Bone Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Int J Environ Res Public Health, 2015. **12**(9): p. 11178-95.
5. Arora, R.S., et al., *Relationship between height at diagnosis and bone tumours in young people: a meta-analysis*. Cancer Causes Control, 2011. **22**(5): p. 681-8.
6. Kansara, M., et al., *Translational biology of osteosarcoma*. Nat Rev Cancer, 2014. **14**(11): p. 722-35.
7. Simpson, E. and H.L. Brown, *Understanding osteosarcomas*. JAAPA, 2018. **31**(8): p. 15-19.
8. Savage, S.A. and L. Mirabello, *Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology*. Sarcoma, 2011. **2011**: p. 548151.
9. Malkin, D., *Li-fraumeni syndrome*. Genes Cancer, 2011. **2**(4): p. 475-84.
10. Mai, P.L., et al., *Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort*. Cancer, 2016. **122**(23): p. 3673-3681.
11. Wong, F.L., et al., *Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk*. JAMA, 1997. **278**(15): p. 1262-7.
12. Yu, C.L., et al., *Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(8): p. 581-91.
13. Mirabello, L., et al., *Whole-exome sequencing and functional studies identify RPS29 as a novel gene mutated in multicase Diamond-Blackfan anemia families*. Blood, 2014. **124**(1): p. 24-32.
14. Boria, I., et al., *The ribosomal basis of Diamond-Blackfan Anemia: mutation and database update*. Hum Mutat, 2010. **31**(12): p. 1269-79.
15. Vlachos, A., et al., *Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry*. Blood, 2012. **119**(16): p. 3815-9.
16. Siitonen, H.A., et al., *The mutation spectrum in RECQL4 diseases*. Eur J Hum Genet, 2009. **17**(2): p. 151-8.
17. Kansara, M. and D.M. Thomas, *Molecular pathogenesis of osteosarcoma*. DNA Cell Biol, 2007. **26**(1): p. 1-18.

18. Wang, L.L., et al., *Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients*. Am J Med Genet, 2001. **102**(1): p. 11-7.
19. Musselman, J.R., et al., *Case-parent analysis of variation in pubertal hormone genes and pediatric osteosarcoma: a Children's Oncology Group (COG) study*. Int J Mol Epidemiol Genet, 2012. **3**(4): p. 286-93.
20. Naumov, V.A., et al., *Association of FGFR3 and MDM2 gene nucleotide polymorphisms with bone tumors*. Bull Exp Biol Med, 2012. **153**(6): p. 869-73.
21. Hu, Y.S., et al., *Int7G24A variant of transforming growth factor-beta receptor 1 is associated with osteosarcoma susceptibility in a Chinese population*. Med Oncol, 2011. **28**(2): p. 622-5.
22. Wang, W., et al., *Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 +49G/A polymorphism is associated with increased risk of osteosarcoma*. Genet Test Mol Biomarkers, 2011. **15**(7-8): p. 503-6.
23. Lorenz, S., et al., *Unscrambling the genomic chaos of osteosarcoma reveals extensive transcript fusion, recurrent rearrangements and frequent novel TP53 aberrations*. Oncotarget, 2016. **7**(5): p. 5273-88.
24. Chen, X., et al., *Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma*. Cell Rep, 2014. **7**(1): p. 104-12.
25. Perry, J.A., et al., *Complementary genomic approaches highlight the PI3K/mTOR pathway as a common vulnerability in osteosarcoma*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(51): p. E5564-73.
26. Miller, C.W., et al., *Alterations of the p53, Rb and MDM2 genes in osteosarcoma*. J Cancer Res Clin Oncol, 1996. **122**(9): p. 559-65.
27. Kovac, M., et al., *Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency*. Nat Commun, 2015. **6**: p. 8940.
28. Leong, K.G. and A. Karsan, *Recent insights into the role of Notch signaling in tumorigenesis*. Blood, 2006. **107**(6): p. 2223-33.
29. Zanotti, S. and E. Canalis, *Notch Signaling and the Skeleton*. Endocr Rev, 2016. **37**(3): p. 223-53.

30. Kofler, N.M., et al., *Notch signaling in developmental and tumor angiogenesis*. Genes Cancer, 2011. **2**(12): p. 1106-16.
31. McManus, M.M., K.R. Weiss, and D.P. Hughes, *Understanding the role of Notch in osteosarcoma*. Adv Exp Med Biol, 2014. **804**: p. 67-92.
32. Weng, A.P., et al., *Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia*. Science, 2004. **306**(5694): p. 269-71.
33. Dailey, D.D., et al., *HES1, a target of Notch signaling, is elevated in canine osteosarcoma, but reduced in the most aggressive tumors*. BMC Vet Res, 2013. **9**: p. 130.
34. Komori, T., *Regulation of osteoblast differentiation by transcription factors*. J Cell Biochem, 2006. **99**(5): p. 1233-9.
35. Hilton, M.J., et al., *Notch signaling maintains bone marrow mesenchymal progenitors by suppressing osteoblast differentiation*. Nat Med, 2008. **14**(3): p. 306-14.
36. Yang, J., et al., *Correlation of WWOX, RUNX2 and VEGFA protein expression in human osteosarcoma*. BMC Med Genomics, 2013. **6**: p. 56.
37. Ozaki, T., et al., *Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) inhibits p53-dependent apoptosis through the collaboration with HDAC6 in response to DNA damage*. Cell Death Dis, 2013. **4**(4): p. e610.
38. Cohen-Solal, K.A., R.K. Boregowda, and A. Lasfar, *RUNX2 and the PI3K/AKT axis reciprocal activation as a driving force for tumor progression*. Mol Cancer, 2015. **14**: p. 137.
39. Cao, Y., et al., *The osterix transcription factor down-regulates interleukin-1 alpha expression in mouse osteosarcoma cells*. Mol Cancer Res, 2008. **6**(1): p. 119-26.
40. Cao, Y., et al., *Osterix, a transcription factor for osteoblast differentiation, mediates antitumor activity in murine osteosarcoma*. Cancer Res, 2005. **65**(4): p. 1124-8.
41. Krishnan, V., H.U. Bryant, and O.A. Macdougald, *Regulation of bone mass by Wnt signaling*. J Clin Invest, 2006. **116**(5): p. 1202-9.
42. Cai, Y., T. Cai, and Y. Chen, *Wnt pathway in osteosarcoma, from oncogenic to therapeutic*. J Cell Biochem, 2014. **115**(4): p. 625-31.

43. Hoang, B.H., et al., *Expression of LDL receptor-related protein 5 (LRP5) as a novel marker for disease progression in high-grade osteosarcoma*. Int J Cancer, 2004. **109**(1): p. 106-11.
44. Fehon, R.G., A.I. McClatchey, and A. Bretscher, *Organizing the cell cortex: the role of ERM proteins*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010. **11**(4): p. 276-87.
45. Laplante, M. and D.M. Sabatini, *mTOR signaling in growth control and disease*. Cell, 2012. **149**(2): p. 274-93.
46. Hu, K., H.B. Dai, and Z.L. Qiu, *mTOR signaling in osteosarcoma: Oncogenesis and therapeutic aspects (Review)*. Oncol Rep, 2016. **36**(3): p. 1219-25.
47. Zoncu, R., A. Efeyan, and D.M. Sabatini, *mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011. **12**(1): p. 21-35.
48. Freeman, S.S., et al., *Copy number gains in EGFR and copy number losses in PTEN are common events in osteosarcoma tumors*. Cancer, 2008. **113**(6): p. 1453-61.
49. Zhou, Q., et al., *mTOR/p70S6K signal transduction pathway contributes to osteosarcoma progression and patients' prognosis*. Med Oncol, 2010. **27**(4): p. 1239-45.
50. Xu, Y., et al., *Association of the polymorphisms in the Fas/FasL promoter regions with cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis of 52 studies*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e90090.
51. Huang, G., et al., *Participation of the Fas/FasL signaling pathway and the lung microenvironment in the development of osteosarcoma lung metastases*. Adv Exp Med Biol, 2014. **804**: p. 203-17.
52. Gordon, N., et al., *Fas expression in lung metastasis from osteosarcoma patients*. J Pediatr Hematol Oncol, 2005. **27**(11): p. 611-5.
53. Huang, G., et al., *miR-20a encoded by the miR-17-92 cluster increases the metastatic potential of osteosarcoma cells by regulating Fas expression*. Cancer Res, 2012. **72**(4): p. 908-16.
54. Kohlmeyer, J.L., et al., *CDKs in Sarcoma: Mediators of Disease and Emerging Therapeutic Targets*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(8).
55. Ragland, B.D., et al., *Cytogenetics and molecular biology of osteosarcoma*. Lab Invest, 2002. **82**(4): p. 365-73.

56. Zhou, Y., et al., *Expression and therapeutic implications of cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) in osteosarcoma*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018. **1864**(5 Pt A): p. 1573-1582.
57. Ueda, T., et al., *Amplification of the MYC Gene in Osteosarcoma Secondary to Paget's Disease of Bone*. Sarcoma, 1997. **1**(3-4): p. 131-4.
58. Han, G., Y. Wang, and W. Bi, *C-Myc overexpression promotes osteosarcoma cell invasion via activation of MEK-ERK pathway*. Oncol Res, 2012. **20**(4): p. 149-56.
59. Chen, D., et al., *Super enhancer inhibitors suppress MYC driven transcriptional amplification and tumor progression in osteosarcoma*. Bone Res, 2018. **6**: p. 11.
60. Huang, J.J. and G.C. Blobe, *Dichotomous roles of TGF-beta in human cancer*. Biochem Soc Trans, 2016. **44**(5): p. 1441-1454.
61. Verrecchia, F. and F. Redini, *Transforming Growth Factor-beta Signaling Plays a Pivotal Role in the Interplay Between Osteosarcoma Cells and Their Microenvironment*. Front Oncol, 2018. **8**: p. 133.
62. Lamora, A., et al., *TGF-beta Signaling in Bone Remodeling and Osteosarcoma Progression*. J Clin Med, 2016. **5**(11).
63. Rettew, A.N., P.J. Getty, and E.M. Greenfield, *Receptor tyrosine kinases in osteosarcoma: not just the usual suspects*. Adv Exp Med Biol, 2014. **804**: p. 47-66.
64. Ali, M.A., *Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: An Evolving Paradigm of Molecularly Targeted Therapy*. Mol Diagn Ther, 2016. **20**(4): p. 315-33.
65. Pishas, K.I. and S.L. Lessnick, *Recent advances in targeted therapy for Ewing sarcoma*. F1000Res, 2016. **5**.
66. Mirabello, L., et al., *A comprehensive candidate gene approach identifies genetic variation associated with osteosarcoma*. BMC Cancer, 2011. **11**: p. 209.
67. Kempf-Bielack, B., et al., *Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS)*. J Clin Oncol, 2005. **23**(3): p. 559-68.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 05



***MET* Geni ve Kanser**
(Betül Çelik, Şeref Buğra Tunçer)

MET Geni ve Kanser

Betül Çelik¹, Şeref Buğra Tunçer²

¹Erzincan Binalı Yıldırım Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji
Anabilim Dalı, Biyoloji bölümü, Erzincan, Türkiye
E-mail: celikbetul6@gmail.com

²İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kanser Genetiği
BD. İstanbul, Türkiye E-mail: tuncerbugra@gmail.com

1. Giriş

Malign tümörler, son derece yüksek insidans ve ölüm oranı [1] ile hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde küresel bir halk sağlığı sorunudur [2]. Kentleşme ve sosyoekonomik büyümenin artmasıyla, nüfus artışı ve yaşlanma daha ciddi boyutlara ulaştığından malign tümörlerin insidansı ve mortalitesi her yıl artmaktadır [3]. Onkogenler, insan karsinogenezinde önemli faktörlerdir [4]. Eksojen ve endojen faktörlerin neden olduğu hücre genomundaki değişiklikler, proto-onkogenler veya tümör baskılayıcı genlerdeki değişiklikler malign tümörlerin gelişmesine yol açmaktadır [5]. Bir proto-onkogen olan *MET* geni, çeşitli kanserlerin başlamasında ve gelişmesinde yer alarak, kanser hücrelerinin çoğalmasına, göçüne ve invazyona sebep olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yürütülen çok sayıda temel ve klinik çalışmalar sonucunda umut verici yeni tedaviler önermiş olsa da [6] malign tümörler hala en yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip hastalıklar arasında yer almaktadır [7]. Bu nedenle, hasta sağ kalımını iyileştirmek ve mortaliteyi azaltmak için malign tümör oluşumu ve gelişiminin spesifik mekanizmalarının daha fazla araştırılması, erken teşhis ve tedavi için daha etkili yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır [8]. Proto-onkogenler ve tümör baskılayıcı genler, vücudun tüm hücrelerinde bulunur ve normal hücre büyümesinin ve farklılaşmasının sürdürülmesinde oldukça önemlidirler [9]. Proto-onkogenlerin onkogenlere dönüşme sürecine aktivasyon denir. Proto-onkogenler, transdüksiyon, insersiyonel mutasyon, amplifikasyon, nokta mutasyonu ve kromozomal translokasyon dahil olmak üzere çeşitli genetik mekanizmalar tarafından aktive edilirler [10].

MET proto-onkogeni ilk olarak karsinogene maruz kalan osteosarkom hücrelerinde tanımlanmıştır. *MET* geni normal sağlıklı hücrelerde eksprese edilmesine rağmen, birçok kanser türünde yüksek oranda eksprese edildiği bilinmektedir. *MET*, çeşitli insan kanserlerinin başlamasında ve gelişmesinde yer almakta ve bunu hücre çoğalması, göçü ve invazyon mekanizmalarına etki ederek gerçekleştirmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında *MET* geninin, teşhis, prognoz, sağkalım, ameliyat sonrası nüks, risk

değerlendirmesi, patolojik derecelendirme, terapötik bir hedef ve biyobelirteç olarak başarıyla kullanılabileceği araştırılmıştır.

Son on yıllarda artan sayıda çalışma, proto-onkogen *MET*'in farklı tümörlerin başlamasında ve gelişmesinde rol oynadığını ve birçok tümörde aşırı eksprese edildiği göstermiştir. Ayrıca *MET* geni, çeşitli kanserler için potansiyel bir terapötik hedef olarak tanımlanmıştır [11]. Proto-onkogen *MET* ilk olarak N-metil-N0-nitrosoguanidin ile muamele edilen insan osteosarkom tümör hücrelerinde keşfedilmiştir [12]. Proto-onkogen *MET*, 126191 bp'lik baz uzunluğu ile insan kromozomunda 7q31.2'de lokalize olmaktadır (bugüne kadar 24 ekzon ve 7 transkript tanımlanmıştır). Proto-onkogen *MET*, hepatosit büyüme faktörü/saçılma faktörü (HGF/SF) tirozin kinaz c-*MET*'in reseptörünü kodlamaktadır [13]. *MET*, 50 kDa'lık bir hücre dışı α -zinciri ve 145 kDa'lık bir transmembran β -zincirinden oluşan 190 kDa'lık bir heterodimerik transmembran glikoproteindir. Hücre dışı α -zincirleri, transmembran (TM) β -zincirlerine disülfid bağları ile bağlanır [14].

MET proteini tüm insan hücrelerinde eksprese edilmektedir [15], örneğin plasenta ve epitel hücrelerinde en yüksek oranda eksprese edilmekteyken [16], endotel hücrelerinde [17], nöronlarda [18], karaciğer hücrelerinde [19], hematopoietik hücrelerde [20] ve melanositlerde de [21] ekspre edildiği bilinmektedir. *MET*, kanser hücresi gelişimini, proliferasyonunu, invazyonu, metastazı, anjiyogenezi, kemorezistansı, epitelyal-mezenkimal geçişi ve tümör mikroçevre oluşumunu kontrol eden bir proto-onkogendir [22]. *MET*, çeşitli onkogen ürünleri ve düzenleyici proteinlerle ilişkilidir. Ligand hepatosit büyüme faktörüne (HGF) bağlanarak ekstraselüler matriksten sitoplazmaya sinyaller iletir ve STAT-JNK, PI3K-AKT, Ras-Raf-ERK/MAPK ve SRC- FAK aktivasyonu yoluyla birçok fizyolojik süreci düzenler. Hücre sinyalizasyonunu, hücre iskeletinin yeniden yapılanmasını, embriyonik gelişimi [23], organ yenilenmesini [14] ve yara iyileşmesini [14] düzenler ve hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve hareketini düzenleyen önemli bir gendir [24]. *MET* geninin birçok kanseri türünün oluşumu ve gelişimindeki rolleri araştırılmıştır.

2. Solunum Sistemi Tümörlerinde *MET*

Solunum maligniteleri dünya çapında en yaygın kanser türlerinden biridir [25] ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir [26]. Son yıllarda solunum yolu malignitelerinin tanı ve tedavisinde büyük ilerleme kaydedilmesine rağmen, akciğer kanserli hastaların sağkalım oranı hala düşüktür [27]. Çeşitli deneyler proto-onkogen *MET* geninin birçok solunum yolu tümörü tipinin oluşumunda ve gelişmesinde yer aldığını göstermiş [28] ve solunum sistemi tümörleri için terapötik bir hedef olarak kullanılabileceği önerilmiştir [29].

2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), solunum sisteminin en agresif akciğer karsinomlarından biridir [30]. Erken teşhis yaklaşımlarının yetersiz olmaması nedeniyle, KHAK olan çoğu hastaya ileri aşamaya kadar teşhis konulamamaktadır [29]. KHAK radyoterapi ve kemoterapiye çok duyarlı olmasına rağmen, nüksetmeye oldukça eğilimlidir [31]. Rygaard ve ark. KHAK tümör dokusunda *MET* mRNA ve protein seviyelerini ilk tespit eden kişilerdir [32]. Byers ve ark. 34 küçük hücreli akciğer kanseri hücre hattında kapsamlı bir proteomik ve transkriptom analizini gerçekleştirerek *MET* geninin KHAK'da yüksek seviyelerde eksprese edildiğini bulmuşlardır [33]. *MET*'in down regülasyonunun ise apoptozu aktive ettiği ve tümör hücresi proliferasyonunu, göçünü ve koloni oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir [34]. Corso ve ark. onkogen *MET*'in yıkımının tümör hücresi invazyonunu ve metastazını engellediğini gözlemlemiştir, bu da onkogen *MET*'in sürekli ekspresyonunun kanser oluşumu sürecinde gerekli bir adım olduğunu öne sürdüğünden *MET* onkogeninin KHAK gelişimi önemli bir rol oynamadığını ve bu nedenle etkili terapötik hedef bir olabileceğini göstermişlerdir [35].

2.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

Akciğer kanseri dünya çapında yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir ve akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85'i küçük hücreli dışı akciğer kanseridir (KHDAK) [36]. KHDAK 'da *MET*'in aşırı ekspresyonu, hücre iskeleti fonksiyonunda değişikliklere yol açarak kanser hücresi invazyonunu ve göçünü teşvik etmektedir. Patrick ve ark. *MET*'in, KHDAK hücre hatları ve dokularında PCR, protein damgalama, immüno floresan boyama, immünohistokimya ve siRNA susturulması tekniklerinin kullanılarak belirlendiğini, KHDAK hücre hatlarında ve tümör dokularında *MET* geninin aşırı eksprese edildiğini, bazen mutasyona uğradığını tespit etmişlerdir [24].

GO ve ark. KHDAK'li 180 hastanın tümör dokularını floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniğini kullanarak inceledikleri yüksek *MET* gen kopya sayısı farklılıklarının, hastaların daha kısa hayatta kalmasıyla sonuçlandığını tespit etmişlerdir [37]. Bazı çalışmalar, KHDAK'daki *MET* ekspresyon seviyesinin, tümörün patolojik evresi ve prognozu ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir [38]. Bu çalışmalara dayanarak, *MET* ekspresyon düzeyinin akciğer kanserli hastaların prognozunun bağımsız bir göstergesi olabileceği ortaya konulmaktadır.

2.3. Malign plevral mezotelyoma (MPM)

Malign plevral mezotelyoma (MPM), şu anda tedavi edilemeyen, nadir görülen bir malign solunum sistemi tümörüdür. Ortalama sağ kalım sadece 6-

18 aydır ve etkili bir tedaviye acilen ihtiyaç vardır [39]. Jagadeeswaran ve ark. *MET*'in çoğu mezotelyoma hücre hattında aşırı eksprese edildiğini ve anormal şekilde aktive edildiğini, immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak *MET*'in malign plevral mezotelyoma dokusunda normal dokudan çok daha yüksek seviyelerde eksprese edildiğini göstermişlerdir. Hem *MET* gen ekspresyonunun siRNA müdahalesi hem de bir kanal inhibitörü tarafından HGF-*MET* yolunun inhibisyonu ile H28 hücrelerinin büyümesini, göçünü ve invazyonunu inhibe ettiğini ve *MET* geninin MPM'nin tedavisi için önemli bir hedef olarak önerilmiştir [40]. Çalışmalar, malign plevral mezotelyoma (MPM) örneklerinde *MET* reseptörü ve onun ligandı olan hepatosit büyüme faktörünün (HGF) ekspresyon düzeylerinin sırasıyla %74-%100 ve %40-%85 olduğunu göstermiştir [41]. Malign plevral mezotelyoma hücre dizilerinin HGF ile uyarılması, MPM hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü, invazivliğini ve ayrıca matris metaloproteinazların sentezini arttırdığı bulunmuştur [42]. Kawaguchi ve ark. in vitro deneyleri sonucunda *MET* ekspresyonunun inhibisyonunun MPM hücre proliferasyonunu ve invazyonunu inhibe ettiğini tespit etmiştir [43].

3. Üriner Ve Üreme Sistemi Tümörlerinde *MET*

3.1. Renal Hücreli Karsinom (RHK)

Renal hücreli karsinom (RHK) en yaygın böbrek kanseri türüdür ve erişkinlerdeki tüm malignitelerin %2-3'ünü oluşturmaktadır [44]. Papiller renal karsinom, tüm RHK vakalarının %10-20'sini oluşturur. Papiller renal karsinom genellikle sporadik papiller renal karsinom olarak ortaya çıkarken kalıtsal papiller renal hücreli karsinom nadirdir [45]. Bugüne kadar, papiller renal karsinomun erken teşhisine yönelik yöntemler eksik kalmaktadır ve çoğu hastaya lokal ileri veya metastatik hastalık teşhisi konabilmektedir.

Cerrahi rezeksiyon hala tercih edilen tedavidir, ancak postoperatif nüks oranı %40 kadar yüksektir [46]. Son yıllarda artan sayıda çalışma, *MET*'in papiller hücreli karsinomun gelişimi ve tedavisi ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir; bu nedenle *MET*, papiller renal karsinomun tedavisi için etkili bir hedef olabilir.

3.2. Kalıtsal Papiller Böbrek Kanseri (HPRC)

Sitogenetik çalışmalar, *MET* gen mutasyonlarının papiller renal hücreli karsinomaya neden olan bir kanserojenik etki gösterdiğini bildirmektedir. Schmidt ve ark. [47] kalıtsal papiller renal karsinomlu aile üyelerinin analizinde *MET*'in aktif kalıtsal mutasyonlarını belirleyerek, *MET* ile insan onkogenezi arasındaki bağlantıyı göstermişlerdir. Dharmawardana ve ark. [48] kalıtsal papiller renal hücreli karsinomlu tüm hastalarda *MET* kinaz

alanında aktif mutasyonlar gözlemlemişlerdir. Schmidt ve ark. [49] ayrıca HPRC'li iki Kuzey Amerika ailesinde proto-onkogen *MET*'in 16. ekzonundaki mutasyonları tanımlamıştır. Sweeney ve ark. 55 kalıtsal papiller renal karsinom örneğinin immünohistokimyasal analizini gerçekleştirdikten sonra *MET* aşırı ekspresyonunu doğrulamışlardır; aşırı *MET* protein ekspresyonu ile ileri tümör evresinin önemli ölçüde korele olduğunu bildirilmiştir [50].

3.3. Sporadik Papiller Renal Karsinom (SPRK)

Günümüzde, sporadik papiller renal hücreli karsinomun genetik temeli hakkında çok az veri bulunmaktadır ve ilerlemiş hastalık için etkili bir tedavi mevcut değildir. Schmidt ve ark. Sporadik papiller renal karsinomlu hastalarda *MET* geninde somatik missense mutasyonları ilk defa tanımlamışlardır [47]. Bazı çalışmalar, proto-onkogen *MET*'in ürünü olan *MET* proteininin sporadik papiller renal karsinomda da aşırı eksprese edildiğini bildirilmektedir [51] ancak mutasyon oranı oldukça düşüktür.

4. Meme Kanseri (MK) ve *MET*

Meme kanseri (MK), kadınlarda en sık görülen kanser olup, her yıl dünya çapında yaklaşık yarım milyon ölümden sorumludur. Son yıllarda, HGF-*MET* sinyal iletimi araştırmalarında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir, in vitro ve in vivo kanıtlar, HGF-*MET*'in meme kanseri gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir sinyal yolu olduğunu göstermiştir [52]. *MET*'in, invaziv meme kanserinde yüksek seviyelerde eksprese edildiği ve HGF ve *MET* birlikte baskılandığında, tümör gradının ve sağkalım ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir [53]. Bazı çalışmalarda ise immünohistokimyasal analizler yapılmış ve invaziv meme kanserli hastalardan alınan doku kesitlerinde *MET* ekspresyonunun invaziv meme kanserinde prognoz, tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur [54].

5. Servikal Kanseri ve *MET*

Servikal kanser, dünya çapında kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir [55]. Servikal kanserli hastadan alınan dokuların immünohistokimyasal boyanması ile *MET*'in normal servikal dokuya göre kötü diferansiye tümörlerde önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde eksprese edildiğini tespit edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, *MET* aşırı ekspresyonunun servikal kanserli hastalar için potansiyel bir prediktif belirteç ve terapötik hedef olduğunu göstermiştir [56].

6. Sindirim Sistemi Tümörlerinde *MET*

6.1. Mide Kanseri

Mide kanseri, her yıl dünya çapında yaklaşık 1 milyon kişiyi etkileyen yaygın bir sağlık sorunudur. Kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedenidir ve toplumlar üzerinde önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'na (IARC) göre, 2018'de dünya çapında mide kanserine bağlı 782.685 ölüm gerçekleşmiştir ve bu oran kansere bağlı tüm ölümlerin %8,2'sini oluşturmaktadır [57].

Huang ve ark. [58] RT-PCR ve immünohistokimyasal boyama yaparak mide kanserli 45 hastayı inceledikten sonra ve *MET* mRNA'sının ekspresyonunun mide kanseri dokularında eşlenik sağlıklı normal dokuya göre 2 ve 7 kat daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bazı araştırmalar ise, *MET*'in aşırı ve anormal ekspresyonunun, mide kanserli hastalar için kötü bir prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmektedir [59]. *MET*'in aşırı ekspresyonu, artan amplifikasyonu veya transkripsiyonu ve HGF'nin anormal otokrin veya parakrin aktivasyonu ile HGF-MET sinyal yolunun aktivasyonuna yol açarak hücre proliferasyonuna ve mide kanseri hücrelerinin artan mobilite ve metastaza yol açtığı da bildirilmiştir [60]. Bazı araştırmalar, HGF MET yolağından gelen anormal sinyal iletiminin mide kanserinin başlaması ve gelişmesinde de rol oynadığını ve mide kanserinin oluşmasına ve gelişmesine katkıda bulunan anahtar bir faktör olarak kabul edildiğini kanıtlamıştır [61].

6.2. Kolorektal kanser (KK)

Kolorektal kanser, dünyada en sık görülen üçüncü malign tümördür dünyada kansere bağlı ölümlerin yaygın bir nedeni olarak kabul edilmektedir.

Son araştırmalara göre *MET*'in kolorektal kanser gelişiminde önemli bir role sahip olduğu ve kolorektal kanser tedavisi için tanı ve tedavide büyük bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir [62].

Liu ve ark. [63] kolorektal kanserin mukozal dokularında, normal mukozal dokulara nazaran önemli ölçüde daha yüksek *MET* ekspresyonu gözlemlemişlerdir. Gao ve ark. [64] kolorektal kanser numunelerinin %30-%91'inde *MET* mRNA ve proteinin yüksek ekspresyonunu saptamışlardır. Takeuchi ve ark. [65] erken evre kolorektal kanserli 36 hastayı incelemişlerdir ve kolorektal kanser dokularında normal kolorektal mukoza dokularına göre anlamlı derecede daha yüksek *MET* ekspresyonu saptamışlardır ve artan *MET* ekspresyonunun bağırsak duvarının infiltrasyon derinliğine ve bölgesel lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Lee ve ark. [66] kolorektal kanserli 255 hastayı incelemişler

ve aşırı MET ekspresyonu olan 39 hastanın, önemli ölçüde azalan genel sağkalım ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir.

6.3. Pankreas kanseri

Pankreas kanseri 5 yıllık sağ kalım oranı %10 olan, kansere bağlı ölümlerin yaygın nedenleri arasında kabul edilen ve sıklıkla metastazların meydana geldiği bir kanser türüdür [67]. Bu hastalık genellikle ileri evreye kadar birkaç belirtiye neden olur ve çoğu hasta ileri evrede teşhis edilmektedir. Son zamanlarda, çok sayıda çalışma *MET*'in pankreas kanseri oluşumu ve gelişiminde önemini doğrulamıştır [68]. Renzo ve ark. normal ekzokrin pankreasta düşük *MET* seviyeleri saptasa da, ancak çoğu pankreatik duktal adenokarsinomda yüksek oranda *MET* ekspresyonu olduğu bildirilmiş ve 31 insan pankreatik hücre hattında aşırı eksprese edildiğini tespit etmişlerdir [69]. *MET* geninin yakın zamanda pankreas kanseri için tanısıl ve prognostik bir belirteç olabileceği önerilmiştir. *MET*, pankreas kanseri kök hücrelerinin bir belirteci ve terapötik hedefi olarak bildirilmiştir [70]. Son yıllarda birçok çalışma, HGF-MET yolunun pankreas kanserinin patogeneğinde, metastazında ve kemoterapi direncinde önemli bir rol oynadığını ve *MET*'in pankreas kanserinin terapötik bir hedefi olarak kabul edildiğini öne sürmektedir [71]. Firuzi ve ark.[72] *MET* inhibitörlerinin pankreas kanserinde kemoterapötik ajanlara karşı direnci geliştirdiğini ileri sürmüştür. Sonuç olarak *MET*, pankreas kanserinin gelişiminde yer almakta ve umut verici bir moleküler terapötik hedeftir.

6.4. Hepatoselüler karsinom (HCC)

Hepatoselüler karsinom, dünyada en sık görülen altıncı kanserdir. Dünya çapında kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. İnsidansının 2025 yılına kadar 1 milyonu aşması beklenen bu kanser türü, günümüzün küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

MET geni hepatoselüler kanser oluşumunda ve gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır ve hepatoselüler karsinom için terapötik bir hedef olarak tanımlanarak ve *MET* inhibitörleri klinik tedavide de kullanılmaktadır. Suzuki ve ark [73] hepatoselüler karsinomlu 23 hasta üzerinde, northern blot analizi ve immünohistokimya teknikleri kullanarak bir çalışma gerçekleştirmiş ve birçok hastada *MET* aşırı ekspresyonu saptamışlardır. Ueki ve ark. [74] incelediği 62 hepatoselüler karsinomlu hasta dokularında yüksek *MET* ekspresyonuna sahip hastaların 5 yıllık sağkalım oranının, hepatoselüler karsinoma dokularında düşük *MET* ekspresyonuna sahip hastalardan önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

7. Sinir Sistemi Malignitelerinde *MET*

7.1 Glioma

Glioma en sık görülen beyin tümörüdür ve tedavilerde geçmişe göre daha fazla kazanımlar olmasına rağmen çoğu hasta tanı konulduktan sonraki 1 yıl içinde hayatını kaybetmektedir [75]. *MET*'in, glioma gelişimi sürecinde önemli bir rol oynadığı ve ekspresyon seviyesinin gliomanın gradı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [76]. *MET*'in aşırı ekspresyonunun, in vivo olarak glioma büyümesini destekleyebileceğini ve glioma proliferasyonunu ve göçünü desteklediğini göstermektedir. Di Renzo ve ark. [77] real-time PCR ve western blot yöntemlerini kullanarak normal dokulara kıyasla glioma dokularında *MET* mRNA ve proteinin aşırı ekspresyonunu saptamışlardır ve aşırı *MET* ekspresyonunun glioma proliferasyonunu desteklediğini göstermişlerdir. Towner ve ark. [78] bir C6 sıçan glioma modeline ve normal sıçanlara *MET* inhibitörü uyguladıktan sonra ve MRI kullanarak gliomalı C6 sıçanlarda *MET* sinyalinin normal sıçanlardan daha güçlü olduğunu ve gliomalı sıçanlarda normale kıyasla *MET* aşırı ekspresyonunu bulmuşlardır.

Abounader ve ark. [79] *MET* geninin susturulması ile HGF-*MET* yolağı aktivasyonunu inhibe ederek in vivo glioma büyümesini inhibe etmişlerdir. Martens ve ark. ise [80] *MET* inhibitörlerinin lokal uygulanmasının, proliferasyonu inhibe ederek, vasküler yoğunluğu azaltarak ve apoptozu teşvik ettiği ve beyindeki gliomaların büyümesini inhibe edebildiğini bildirmiştir.

8. Baş Ve Boyun Kanserlerinde *MET*

8.1. Oral Skuamöz Hücreli Karsinom (OSHK)

Oral skuamöz hücreli karsinom (OSHK), ağız boşluğunun en yaygın epitelyal tümörüdür ve yaygın lokal invazyon ve servikal lenf düğümlerinde artan metastaz ile karakterizedir.

Kemoterapi ve radyoterapi dahil olmak üzere tedavilerdeki gelişmelere rağmen, son yıllarda 5 yıllık sağkalım oranı iyileşmemiştir (5 yıllık sağkalım oranı <%50) [81]. Çok sayıda çalışma, OSHK'nın başlaması ve gelişmesinde *MET*'in fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Marshall ve ark. [82] rastgele seçilen 27 normal ve malign oral doku örneklerini immünohistokimyasal boyama ile analiz ettikten sonra *MET*'in oral skuamöz hücreli karsinomlarda normal dokularla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek oranda ifade edildiğini bulmuşlardır, ancak *MET* aşırı ekspresyonunun altında yatan mekanizmalar aydınlatılamamıştır. Bu çalışmaya dayanarak, Morello ve ark. [83] *MET*'in OSHK'da aşırı ifade edildiğini, ancak *MET* mRNA'nın sekanslanmasıyla hiçbir mutasyon tanımlanmadığını, dolayısıyla bir *MET*

mutasyonuna bağı MET aşırı ifadesinin hariç tutulduğunu bulmuşlardır. Proto-onkogen MET, oral skuamöz hücreli karsinomun invazyon ve metastazının ilerlemesinde rol oynamaktadır. Fukumoto ve ark. [84] siRNA susturma yöntemini kullanarak MET'in hedeflenen susturulmasının, oral skuamöz hücreli karsinom hücrelerinin göçünü ve istilasını önemli ölçüde önlediğini göstermişlerdir.

9. Osteosarkom (OSA) ve MET

Osteosarkom, çocuklarda ve ergenlerde osteoblastik kök hücre kanserinin en yaygın şeklidir ve genellikle distal femur ve proksimal tibia gibi hızlı kemik büyümesi alanlarında ortaya çıkar [85]. Osteosarkom, genellikle pulmoner metastaz nedeniyle, çocuklarda ve ergenlerde kansere bağı ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir [86]. Son yıllarda, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerindeki olumlu gelişmelere rağmen, OSA hastalarının hayatta kalma oranı hala çok düşüktür [87]. Metastaz ve postoperatif nüks gelişen hastaların prognozu çok kötü bulunmuştur [88]. Son yıllarda yapılan araştırmalar, MET'in osteosarkomun başlaması ve gelişmesinde yer aldığı bildirilmiştir. Ferracini ve ark. [89] 39 klinik osteosarkom örneğini incelemiş ve örneklerin %60'ında MET ve HGF'nin aşırı ekspresyonunu saptamışlardır.

İnsan osteoblast hücre çalışmaları, yüksek MET düzeylerinin tümör transformasyonunu indüklemek için yeterli olduğunu göstermiştir [90]. Ferracini ve ark. [91] hem insan hem de köpek osteosarkoma örneklerinde aşırı MET ekspresyonu gözlemlemişlerdir.

Birincil kemik ve yumuşak doku tümörünün donmuş numunelerinde MET ekspresyonunu analiz etmişlerdir ve oldukça invaziv osteosarkomlarda MET'in aşırı ekspresyonunu tespit ederek, MET'in osteosarkom oluşum, gelişimi ve lokal invazivlik ile ilişkili olduğunu kanıtlamışlardır.

Son yıllarda yapılan araştırmalarDA MET geninin akciğer kanseri, böbrek kanseri, pankreas kanseri, mide kanseri, kolon kanseri, meme kanseri, over kanseri, servikal kanser, hepatoselüler karsinom, glioma, baş ve boyun kanserleri, skuamöz hücreli karsinom ve osteosarkom'da yüksek oranda ekspre edildiği tespit edilmiştir.

Yürütülen tüm bu çalışmalar sonrasında MET geninin aşırı ekspresyonu, çoğu insan kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir roller oynadığını ve MET aşırı ekspresyonunu inhibe etmek için tasarlanmış terapötik stratejiler, klinik uygulamaların büyük potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir.

10. Referanslar

1. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018*. Eur J Cancer, 2018. 103: p. 356-387.
2. Ma, X. and H. Yu, *Global burden of cancer*. Yale J Biol Med, 2006. 79(3-4): p. 85-94.
3. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. 61(2): p. 69-90.
4. Todd, R. and D.T. Wong, *Oncogenes*. Anticancer Res, 1999. 19(6A): p. 4729-46.
5. Wang, L.H., et al., *Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview*. Cell Physiol Biochem, 2018. 51(6): p. 2647-2693.
6. Urruticoechea, A., et al., *Recent advances in cancer therapy: an overview*. Curr Pharm Des, 2010. 16(1): p. 3-10.
7. Lortet-Tieulent, J., et al., *Profiling global cancer incidence and mortality by socioeconomic development*. Int J Cancer, 2020. 147(11): p. 3029-3036.
8. Gotwals, P., et al., *Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy*. Nat Rev Cancer, 2017. 17(5): p. 286-301.
9. Abrusan, G., *Integration of new genes into cellular networks, and their structural maturation*. Genetics, 2013. 195(4): p. 1407-17.
10. Torry, D.S. and G.M. Cooper, *Proto-oncogenes in development and cancer*. Am J Reprod Immunol, 1991. 25(3): p. 129-32.
11. Miranda, O., M. Farooqui, and J.M. Siegfried, *Status of Agents Targeting the HGF/c-Met Axis in Lung Cancer*. Cancers (Basel), 2018. 10(9).
12. Cooper, C.S., et al., *Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line*. Nature, 1984. 311(5981): p. 29-33.
13. Vigna, E., et al., *Hepatocyte growth factor and its receptor, the tyrosine kinase encoded by the c-MET proto-oncogene*. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 1994. 40(5): p. 597-604.

14. Trusolino, L., A. Bertotti, and P.M. Comoglio, *MET signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010. 11(12): p. 834-48.
15. Zhang, Y.W., et al., *Met decoys: will cancer take the bait?* Cancer Cell, 2004. 6(1): p. 5-6.
16. Di Renzo, M.F., et al., *Expression of the Met/HGF receptor in normal and neoplastic human tissues*. Oncogene, 1991. 6(11): p. 1997-2003.
17. To, C.T. and M.S. Tsao, *The roles of hepatocyte growth factor/scatter factor and met receptor in human cancers (Review)*. Oncol Rep, 1998. 5(5): p. 1013-24.
18. Hamanoue, M., et al., *Neurotrophic effect of hepatocyte growth factor on central nervous system neurons in vitro*. J Neurosci Res, 1996. 43(5): p. 554-64.
19. Nakamura, T., et al., *Hepatocyte growth factor twenty years on: Much more than a growth factor*. J Gastroenterol Hepatol, 2011. 26 Suppl 1: p. 188-202.
20. Zarnegar, R. and G.K. Michalopoulos, *The many faces of hepatocyte growth factor: from hepatopoiesis to hematopoiesis*. J Cell Biol, 1995. 129(5): p. 1177-80.
21. Kos, L., et al., *Hepatocyte growth factor/scatter factor-MET signaling in neural crest-derived melanocyte development*. Pigment Cell Res, 1999. 12(1): p. 13-21.
22. Szturcz, P., et al., *Understanding c-MET signalling in squamous cell carcinoma of the head & neck*. Crit Rev Oncol Hematol, 2017. 111: p. 39-51.
23. Ohnishi, T. and Y. Daikuhara, *Hepatocyte growth factor/scatter factor in development, inflammation and carcinogenesis: its expression and role in oral tissues*. Arch Oral Biol, 2003. 48(12): p. 797-804.
24. Delitto, D., et al., *c-Met signaling in the development of tumorigenesis and chemoresistance: potential applications in pancreatic cancer*. World J Gastroenterol, 2014. 20(26): p. 8458-70.
25. Didkowska, J., et al., *Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide*. Ann Transl Med, 2016. 4(8): p. 150.

26. Ferkol, T. and D. Schraufnagel, *The global burden of respiratory disease*. Ann Am Thorac Soc, 2014. 11(3): p. 404-6.
27. Lemjabbar-Alaoui, H., et al., *Lung cancer: Biology and treatment options*. Biochim Biophys Acta, 2015. 1856(2): p. 189-210.
28. Kubo, T., et al., *MET gene amplification or EGFR mutation activate MET in lung cancers untreated with EGFR tyrosine kinase inhibitors*. Int J Cancer, 2009. 124(8): p. 1778-84.
29. Lutterbach, B., et al., *Lung cancer cell lines harboring MET gene amplification are dependent on Met for growth and survival*. Cancer Res, 2007. 67(5): p. 2081-8.
30. Gazdar, A.F., P.A. Bunn, and J.D. Minna, *Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward*. Nat Rev Cancer, 2017. 17(12): p. 725-737.
31. van Meerbeeck, J.P., D.A. Fennell, and D.K. De Ruysscher, *Small-cell lung cancer*. Lancet, 2011. 378(9804): p. 1741-55.
32. Rygaard, K., T. Nakamura, and M. Spang-Thomsen, *Expression of the proto-oncogenes c-met and c-kit and their ligands, hepatocyte growth factor/scatter factor and stem cell factor, in SCLC cell lines and xenografts*. Br J Cancer, 1993. 67(1): p. 37-46.
33. Byers, L.A., et al., *Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer and novel therapeutic targets including PARP1*. Cancer Discov, 2012. 2(9): p. 798-811.
34. Sun, C., et al., *Down-regulation of c-Met and Bcl2 by microRNA-206, activates apoptosis, and inhibits tumor cell proliferation, migration and colony formation*. Oncotarget, 2015. 6(28): p. 25533-74.
35. Corso, S., et al., *Silencing the MET oncogene leads to regression of experimental tumors and metastases*. Oncogene, 2008. 27(5): p. 684-93.
36. Gridelli, C., et al., *Treatment of Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of an International Expert Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology*. Clin Lung Cancer, 2015. 16(5): p. 325-33.
37. Go, H., et al., *High MET gene copy number leads to shorter survival in patients with non-small cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2010. 5(3): p. 305-13.

38. Siegfried, J.M., et al., *Association of immunoreactive hepatocyte growth factor with poor survival in resectable non-small cell lung cancer*. Cancer Res, 1997. 57(3): p. 433-9.
39. Pass, H.I., et al., *Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors*. Ann Surg Oncol, 1997. 4(3): p. 215-22.
40. Jagadeeswaran, R., et al., *Functional analysis of c-Met/hepatocyte growth factor pathway in malignant pleural mesothelioma*. Cancer Res, 2006. 66(1): p. 352-61.
41. Mukohara, T., et al., *Inhibition of the met receptor in mesothelioma*. Clin Cancer Res, 2005. 11(22): p. 8122-30.
42. Eagles, G., et al., *Hepatocyte growth factor/scatter factor is present in most pleural effusion fluids from cancer patients*. Br J Cancer, 1996. 73(3): p. 377-81.
43. Kawaguchi, K., et al., *Combined inhibition of MET and EGFR suppresses proliferation of malignant mesothelioma cells*. Carcinogenesis, 2009. 30(7): p. 1097-105.
44. Cohen, H.T. and F.J. McGovern, *Renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2005. 353(23): p. 2477-90.
45. Gago-Dominguez, M., et al., *Family history and risk of renal cell carcinoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. 10(9): p. 1001-4.
46. McDermott, D.F., et al., *Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2005. 23(1): p. 133-41.
47. Schmidt, L., et al., *Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas*. Nat Genet, 1997. 16(1): p. 68-73.
48. Dharmawardana, P.G., A. Giubellino, and D.P. Bottaro, *Hereditary papillary renal carcinoma type I*. Curr Mol Med, 2004. 4(8): p. 855-68.
49. Schmidt, L., et al., *Two North American families with hereditary papillary renal carcinoma and identical novel mutations in the MET proto-oncogene*. Cancer Res, 1998. 58(8): p. 1719-22.

50. Sweeney, P., et al., *Biological significance of c-met over expression in papillary renal cell carcinoma*. J Urol, 2002. 168(1): p. 51-5.
51. Choi, J.S., et al., *MET expression in sporadic renal cell carcinomas*. J Korean Med Sci, 2006. 21(4): p. 672-7.
52. Andermarcher, E., M.A. Surani, and E. Gherardi, *Co-expression of the HGF/SF and c-met genes during early mouse embryogenesis precedes reciprocal expression in adjacent tissues during organogenesis*. Dev Genet, 1996. 18(3): p. 254-66.
53. Kang, J.Y., et al., *Tissue microarray analysis of hepatocyte growth factor/Met pathway components reveals a role for Met, matriptase, and hepatocyte growth factor activator inhibitor 1 in the progression of node-negative breast cancer*. Cancer Res, 2003. 63(5): p. 1101-5.
54. Kim, Y.J., et al., *MET is a potential target for use in combination therapy with EGFR inhibition in triple-negative/basal-like breast cancer*. Int J Cancer, 2014. 134(10): p. 2424-36.
55. Kessler, T.A., *Cervical Cancer: Prevention and Early Detection*. Semin Oncol Nurs, 2017. 33(2): p. 172-183.
56. Peng, J., et al., *Diagnosis and Prognostic Significance of c-Met in Cervical Cancer: A Meta-Analysis*. Dis Markers, 2016. 2016: p. 6594016.
57. Hamashima, C., *The burden of gastric cancer*. Ann Transl Med, 2020. 8(12): p. 734.
58. Huang, T.J., et al., *Overexpression of the c-met protooncogene in human gastric carcinoma--correlation to clinical features*. Acta Oncol, 2001. 40(5): p. 638-43.
59. Birchmeier, C., et al., *Met, metastasis, motility and more*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003. 4(12): p. 915-25.
60. Bradley, C.A., et al., *Targeting c-MET in gastrointestinal tumours: rationale, opportunities and challenges*. Nat Rev Clin Oncol, 2018. 15(3): p. 150.
61. Anestis, A., I. Zoi, and M.V. Karamouzis, *Current advances of targeting HGF/c-Met pathway in gastric cancer*. Ann Transl Med, 2018. 6(12): p. 247.

62. Parizadeh, S.M., et al., *The potential therapeutic and prognostic impacts of the c-MET/HGF signaling pathway in colorectal cancer*. IUBMB Life, 2019. 71(7): p. 802-811.
63. Liu, C., M. Park, and M.S. Tsao, *Overexpression of c-met proto-oncogene but not epidermal growth factor receptor or c-erbB-2 in primary human colorectal carcinomas*. Oncogene, 1992. 7(1): p. 181-5.
64. Gao, H., et al., *High c-Met expression is a negative prognostic marker for colorectal cancer: a meta-analysis*. Tumour Biol, 2015. 36(2): p. 515-20.
65. Takeuchi, H., et al., *c-MET expression level in primary colon cancer: a predictor of tumor invasion and lymph node metastases*. Clin Cancer Res, 2003. 9(4): p. 1480-8.
66. Lee, S.J., et al., *c-MET Overexpression in Colorectal Cancer: A Poor Prognostic Factor for Survival*. Clin Colorectal Cancer, 2018. 17(3): p. 165-169.
67. Rahbari, M., et al., *Exosomes: novel implications in diagnosis and treatment of gastrointestinal cancer*. Langenbecks Arch Surg, 2016. 401(8): p. 1097-1110.
68. Waddell, N., et al., *Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer*. Nature, 2015. 518(7540): p. 495-501.
69. Di Renzo, M.F., et al., *Expression of the Met/hepatocyte growth factor receptor in human pancreatic cancer*. Cancer Res, 1995. 55(5): p. 1129-38.
70. Li, C., et al., *c-Met is a marker of pancreatic cancer stem cells and therapeutic target*. Gastroenterology, 2011. 141(6): p. 2218-2227 e5.
71. Chen, S.T., et al., *Silencing of MUC20 suppresses the malignant character of pancreatic ductal adenocarcinoma cells through inhibition of the HGF/MET pathway*. Oncogene, 2018. 37(46): p. 6041-6053.
72. Firuzi, O., et al., *Role of c-MET Inhibitors in Overcoming Drug Resistance in Spheroid Models of Primary Human Pancreatic Cancer and Stellate Cells*. Cancers (Basel), 2019. 11(5).
73. Suzuki, K., et al., *Expression of the c-met protooncogene in human hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 1994. 20(5): p. 1231-6.

74. Ueki, T., et al., *Expression of hepatocyte growth factor and its receptor c-met proto-oncogene in hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 1997. 25(4): p. 862-6.
75. Wen, P.Y. and S. Kesari, *Malignant gliomas in adults*. N Engl J Med, 2008. 359(5): p. 492-507.
76. Gao, C.F. and G.F. Vande Woude, *HGF/SF-Met signaling in tumor progression*. Cell Research, 2005. 15(1): p. 49-51.
77. Drenzo, M.F., et al., *Expression of the Met Hgf Receptor in Normal and Neoplastic Human Tissues*. Oncogene, 1991. 6(11): p. 1997-2003.
78. Towner, R.A., et al., *In vivo detection of c-Met expression in a rat C6 glioma model*. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2008. 12(1): p. 174-186.
79. Abounader, R., et al., *Reversion of human glioblastoma malignancy by U1 small nuclear RNA/ribozyme targeting of scatter factor/hepatocyte growth factor and c-met expression*. Journal of the National Cancer Institute, 1999. 91(18): p. 1548-1556.
80. Martens, T., et al., *A novel one-armed anti-c-met antibody inhibits glioblastoma growth in vivo*. Clinical Cancer Research, 2006. 12(20): p. 6144-6152.
81. Lothaire, P., et al., *Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma: Promising signs in need of prospective evaluation*. Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 2006. 28(3): p. 256-269.
82. Marshall, D.D. and L.J. Kornberg, *Overexpression of scatter factor and its receptor (c-met) in oral squamous cell carcinoma*. Laryngoscope, 1998. 108(9): p. 1413-1417.
83. Morello, S., et al., *MET receptor is overexpressed but not mutated in oral squamous cell carcinomas*. Journal of Cellular Physiology, 2001. 189(3): p. 285-290.
84. Fukumoto, I., et al., *The tumor-suppressive microRNA-23b/27b cluster regulates the MET oncogene in oral squamous cell carcinoma*. International Journal of Oncology, 2016. 49(3): p. 1119-1129.
85. Ward, E., et al., *Childhood and adolescent cancer statistics, 2014*. Ca-a Cancer Journal for Clinicians, 2014. 64(2): p. 83-103.

86. Lindsey, B.A., J.E. Markel, and E.S. Kleinerman, *Osteosarcoma Overview*. Rheumatology and Therapy, 2017. 4(1): p. 25-43.
87. Ta, H.T., et al., *Osteosarcoma treatment: state of the art*. Cancer Metastasis Rev, 2009. 28(1-2): p. 247-63.
88. Walters, D.K., et al., *Identification of potential chemoresistance genes in osteosarcoma*. Anticancer Res, 2008. 28(2A): p. 673-9.
89. Ferracini, R., et al., *The Met/HGF receptor is over-expressed in human osteosarcomas and is activated by either a paracrine or an autocrine circuit*. Oncogene, 1995. 10(4): p. 739-49.
90. Patane, S., et al., *MET overexpression turns human primary osteoblasts into osteosarcomas*. Cancer Res, 2006. 66(9): p. 4750-7.
91. Ferracini, R., et al., *MET oncogene aberrant expression in canine osteosarcoma*. J Orthop Res, 2000. 18(2): p. 253-6.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 06



Urogenital System Trauma (Nalan Cavlak Adsız)

Urogenital System Trauma

Nalan Cavlak Adsız

*Department of Emergency Medicine,
Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Elazığ, Turkey,
E-mail: drnalcavlakadsiz@hotmail.com*

1. Bladder Trauma

Bladder injuries are rare and usually result from blunt, penetrating, and iatrogenic trauma. Early diagnosis and treatment are important. Bladder injuries occur in 10% of all abdominal injuries.

The bladder is an abdominal organ in children and it is less protected from trauma. In 2.9% of all pediatric trauma patients, the urogenital system is significantly injured. When the bladder is empty in adults, it hides behind the symphysis pubis and protects itself against trauma. When it is full, it comes out from behind the symphysis and remains unprotected against the force coming from outside. Bladder and urethra trauma occur together in approximately 15% of pelvic fractures. When diagnosed early in bladder injury, treatment is easy. If the diagnosis is delayed, it is observed that serious complications are listed one after the other.

1.1. Classification

Bladder traumas are classified into five groups.

- 1) Bladder contusion
- 2) Interstitial rupture
- 3) Intraperitoneal rupture
- 4) Extraperitoneal rupture
- 5) Combined rupture

Bladder contusion occurs only when the bladder mucosa or bladder muscle is traumatized. The continuity of the bladder wall is intact. It is not seen in urine extravasation. There is microscopic or macroscopic hematuria. Interstitial injury also has a tear in the bladder. But it does not include all layers. Occurs as a result of blunt trauma. It must be differentiated from bladder contusion. Because it is necessary to put a probe for a long time in the treatment.

38-40% of bladder injuries are intraabdominal injuries. A blow to the bony pelvis or the suprapubic region causes a sudden and severe increase in intra-bladder pressure within the bladder. The bladder is a water-filled organ, and the impact of the impact passes to the entire organ wall. The most mobile part of the bladder is its dome. Mostly, intraperitoneal ruptures occur in the dome. Intraperitoneal ruptures are more common in children. Because the bladder is located intraperitoneally in children.

Extraperitoneal bladder injury occurs in open or blunt pelvic-abdominal trauma. Since the anterior surface of the bladder is the non-peritoneal face, the extraperitoneal injury is localized to the anterior face of the bladder. 54-56% of all bladder injuries are extraperitoneal injuries.

If a pelvic fracture is present, a widespread and severe hematoma occurs in the bony pelvic cavity. This hematoma compresses the bladder by pressing it left and right. A “teardrop” bladder image is typical when cystography is performed. The escape of the rayopaque substance from the injury site in the bladder is observed. Appearance is typical. “Candle Flame” view

Pathogenesis and etiological factors are similar in combined injuries. 5-8% of all bladder injuries occur as a combined injury.

1.2. Etiology

Blunt and open traumas play a role in the etiology of bladder trauma. Blunt bladder trauma: The bladder is ruptured as a result of kicking or hitting the lower quadrant of the abdomen with an object during a traffic accident, sportive encounter or fight. Bladder injury is seen in approximately 1.6% of blunt abdominal traumas. As a result of trauma, bone pelvis fracture occurs. Bone fragments separated from the pubis traumatize the bladder regardless of the degree of bladder fullness. Bladder injury alone occurs in 5.7% of injuries with pelvic fractures.

Bladder trauma: It most commonly occurs during abdominopelvic gynecological or surgical operations. Another example of iatrogenic bladder injury is the injury seen during TUR (trans urethral resection).

In cases of bullet or stabbing, the bladder suffers a penetrating type injury. In this type of injuries, intra-abdominal organ injury accompanies bladder injuries. One of the penetrating bladder injuries although it is rare the migration of foreign bodies or traumas due to erosion. Hip prostheses, intrauterine spirals, surgical drains may traumatize the bladder and cause injury. Apart from open and blunt traumas of the bladder, spontaneous bladder ruptures can also be seen. It is quite rare. The bladder may also be traumatized during urological endoscopic procedures. The bladder can be

perforated iatrogenically during transurethral tumor resection, transurethral prostatectomy, or during cystolithotripsy.

1.3. Clinical Findings

Approximately 90% of patients with bladder injuries have a pelvic fracture. During physical examination in the emergency unit, it will be understood that there is a pelvic fracture with lateral compression. Depending on this severe pain is seen. The severity of the pain can sometimes overshadow the bladder injury. In 95% of bladder injuries, there is macroscopic hematuria. Bladder injury should be considered in patients with pelvic injury with hematuria. In addition, there is abdominal and suprapubic tenderness on physical examination.

1.4. Symptoms

Pain is one of the most important symptoms. It is localized in the bony pelvis and lower abdominal quadrant. Another prominent complaint of the patients is the absence of urinary sensation and the inability to urinate spontaneously. Patients with urinary urgency before the event state that if they are not in shock, the feeling of urinary urgency disappears after the accident. If they are able to urinate or if a catheter is placed if they are not able to, it is seen that very little urine comes out of hematuric. Hemorrhagic shock will be present in traffic accidents or injuries with sharp objects. Acute abdomen is present in intraperitoneal type bladder traumas. In open injuries, bullet or knife entry and exit holes, it is seen during physical examination. If it is entered here with a long-tipped instrument, the orientation of the trace towards the bladder should suggest the possibility of bladder injury.

1.5. Diagnosis

Detection of bony pelvis fracture and presence of hematuria in physical examination suggest bladder trauma. Hematuria with or without a catheter without a fracture of the bone pelvis (with a small amount of urine) is sufficient for the use of other definitive diagnostic methods required for bladder trauma. The point that should be kept in mind here is that urethrography should be performed first in patients with urethrography when catheterization is required. If there is no extravasation in the urethrography, a catheter can be placed in the patient's bladder. A radiopaque substance mixed with 350-400 cc saline is given from the probe and cystography is taken from the ascending. Urine extravasation in the form of candle flame will be seen in extraperitoneal ruptures. In intraperitoneal ruptures, radiopaque material diffuses into the peritoneum. Often it is not possible to see the location of the rupture. The bladder is not filled with opaque material enough to form a

bladder capacity. Since the radiopaque substance will mix with the peritoneal fluid, it will be diluted and the ground glass appearance will come to the fore in cystography. The radiopaque substance fills the cul-de sac. In addition, it fills between the intestinal loops. Radiopaque substance sometimes rises to the bottom of the liver.

Pelvic fractures are seen during cystography. If there is a small rupture (this is mostly seen in extraperitoneal injuries), ascending cystography will show the bladder as compressed due to compression by the pelvic hematoma. In some small ruptures, extravasation may not be demonstrated by cystography alone. Mictural cystography is necessary to identify this type of injury.

CT cystography tends to overtake conventional cystography today. Its effectiveness is recognized as much as conventional cystography. Passive and mictural cystography should also be applied in CT cystography.

1.6. Complications

Peritonitis may develop due to extravasated urine in intraperitoneal bladder injuries. Pelvic hematoma or urine leaking into the retroperitoneal area can become infected. It can cause abscess formation. Incontinence may occur due to fibrosis, especially around the bladder neck, if the bladder injury is in the form of involving the bladder neck or if the pelvic hematoma is resorbed.

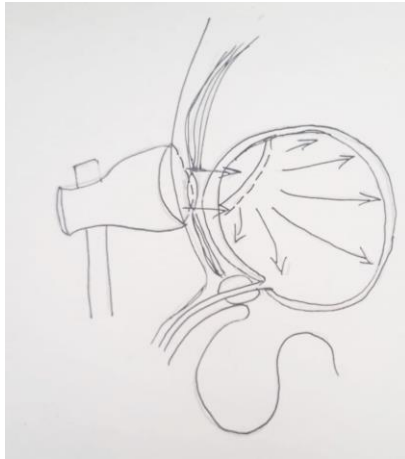
1.7. Treatment

First of all, shock and bleeding should be dealt with. If a small extravasation is found on cystography and the urine is known to be uninfected, a urethral tube can be placed and left to primary healing. Most of the time, in this type of injuries, the bladder is healed with a simple urethral tube drainage without the need for surgery and cystostomy. In bladder contusion, close follow-up is primarily considered as a treatment option. However, in the presence of perivesical hematoma, a catheter may be preferred for a while if the bladder length has lost its normal anatomical structure due to pressure.

If extravasation is excessive and the bladder has ruptured from more than one site, surgical intervention will be required. During the operation, the bladder is explored without touching the pelvic hematoma. In extraperitoneal tears, the extravasated urine is aspirated and emptied. The bladder is closed with a single layer or a double layer of absorbable sutures. Both cystostomy and urethral tube are placed. A drain is left in the wound and the operation is terminated.

Peritoneum should be explored in intra-abdominal or combined traumas. While the trauma number in the bladder is localized, other organs in the abdomen are evaluated in terms of trauma. Urine and blood in the peritoneum are aspirated. A drain is placed into the peritoneum. In intraabdominal iatrogenic injuries, for example; If it is known that there is very little fluid escaping into the peritoneum during perforation during TUR only a catheter should be placed and the patient should be followed up.

Other procedures are the same as for extraperitoneal injuries. Generally, it is sufficient to stay at the end of 7-10 days in simple traumas without defects. In the 2004 study of the International Association of Urology, it is recommended to keep the catheter for 21 days in bladder injuries. However, cystography should be performed before the catheter is taken, and if there is no urinary extravasation, the catheter should be taken. If available, the probe should remain for 3-4 days, and it should be decided to remove the probe with a again cystography.



2. Ureteral Traumas

Ureteral traumas constitute approximately 1% of all urogenital system traumas. Due to its small size and mobility, trauma is much less common than the kidney.

2.1. Etiopathogenesis

Iatrogenic injuries account for 75% of ureteral injuries, blunt trauma 18% and penetrating injuries only 7%. When iatrogenic injuries are examined within themselves, it is seen that gynecological operations cause 71%, intra-

abdominal interventions (general surgery) 15% and urological interventions 14% cause ureteral injuries.

□ Most of the external ureteral injuries are due to gunshot wounds.

□ Penetrating ureteral injuries are almost always associated with multiple intra-abdominal (small intestine, Colon, Liver, and iliac vessels) injuries, and these extra-abdominal injuries may mask ureteral injury as they are much more prominent.

□ Ureteral injury due to blunt trauma is rare. It usually occurs with excessive hyperextension and avulsion of the UPJ (ureteropelvic junction) which develops due to sudden deceleration in childhood. Such patients are usually polytraumatized and present with multiple organ injuries (often liver, spleen and skeletal system).

2.2. Classification

Ureteral trauma rating prepared by the American Association for Trauma Surgery (AATS).

Grade	Yaralanmanın tanımı
1	Sadece hematoma
2	Laserasyon üreter çapının <% 50 olması
3	Laserasyon üreter çapının >% 50 olması
4	Komplet kontüzyonun <2cm olması
5	Komplet kontüzyonun >2cm olması

2.3. Symptoms and signs

There are no clinical signs and symptoms specific to ureteral injury. In delayed cases, signs of lumbar pain, fever, leukocytosis and local peritoneal irritation may be seen.

2.4. Diagnosis

It is often difficult to reach a timely and accurate diagnosis. For this reason, ureteral injuries can only be diagnosed with serious suspicion. Delay in diagnosis is common. It is seen in 57% of patients. Sepsis can cause morbidity and even mortality, such as loss of renal function.

2.5. Treatment

Partial and Complete Transection (Avulsion) Partial contusions can be treated by placing a ureteral stent or placing a Percutaneous Nephrostomy catheter, while primary closure of the ureter with a stent can be applied in

Grade 2-3 injuries due to iatrogenic injury noticed during laparotomy. In the treatment of grade 3-5 ureteral injuries, the following principles are applied.

- Carefully mobilize the ureter (with care to protect the adventitia layer)
- Ureter ends are debrided until they reach the living tissue.
- Ureter ends are spatulated.
- An internal stent is placed.
- Watertight is closed with reconstructed ureter absorbable sutures.
- An external non-vacuum (non-suction) drain is placed.
- Isolation of the injury from the peritoneum and omentum.

The reconstructive repair procedure varies according to the type and localization of the injury.

3. Urogenital traumas

Approximately 10% of all traumas seen in the emergency department involve the urogenital system to some extent. Early diagnosis is essential to prevent serious complications. Initial assessment may require resuscitation along with control of bleeding and shock. The patient history should include a detailed description of the accident.

Approaches at the first admission to the emergency at the scene following a major trauma are very important for survival. The injured are evaluated rapidly according to the first aid order (ABCDE) and their survival is ensured with necessary interventions.

- ☐ A: Airway
- ☐ B: Respiration
- ☐ C: Circulation control and control of external bleeding
- ☐ D: Neurological status and movements
- ☐ E: General body observation and extremity temperature control

4. Urethra trauma

It is seen in men, it is rare in women. Male urethral traumas are divided into two parts.

1. Anterior urethra trauma
2. Posterior urethra trauma

4.1. Etiology

- ☐ Falling on an object astride from a height
- ☐ As a result of bone pelvis fractures in traffic accidents
- ☐ Perineal kick in attack or sports competitions
- ☐ During endoscopic procedures
- ☐ As a result of being shot or stabbed in the perineum
- ☐ As a result of inflation of the Foley catheter balloon in the urethra
- ☐ As a result of foreign body insertion

4.2. Diagnosis

- ☐ Assandan Urethrography
- ☐ Ejection Urethrography

4.3. Treatment

- ☐ Urethralcontusion
- ☐ Nothing can be done
- ☐ Cystostomy (21 days)

- ☐ Partial rupture
- ☐ Cystostomy (21 days)

- ☐ Completerupture
- ☐ Cystostomy (21 days)

- ☐ Penetrating injury
- ☐ Debridement, primary repair, Cystostomy (21 days)

5. Referance

1. Simon, L. V., Sajjad, H., Lopez, R. A., & Burns, B. (2021). Bladder Rupture. In *StatPearls*. StatPearls Publishing..
2. Tullington, J. E., & Blecker, N. (2021). Lower Genitourinary Trauma. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

3. Lynch, D., Martinez-Pineiro, L., Plas, E., Sterafetinidis, E., Turkeri, L., & Hohenfellner, M. (2007). Renal travma. *Ürolojik Travma Kılavuzu; European Association of Urology Kılavuzları*, p6-11.
4. Nelson, Q., Leslie, S. W., & Baker, J. (2021). Urethral Injury. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 07



***Verbascum* Türlerinin Nöroprotektif Etkilerinin İncelenmesi**

(Melike Süda Gümüşçü, Ceren Emir)

***Verbascum* Türlerinin Nöroprotektif Etkilerinin İncelenmesi**

Melike Süda Gümüşçü¹, Ceren Emir^{2*}

¹*Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,*

E-mail: m.suda_gumuscu@hotmail.com

²*Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı,*

E-mail: ceren.acir@ege.edu.tr

1. Giriş

Verbascum türleri içeriğindeki sekonder metabolitler dolayısıyla çok uzun yıllardan beri geleneksel tıpta çeşitli rahatsızlıkların iyileştirilmesinde kullanılmaktadır. Dünya’da ve Anadolu’da özellikle *V. thapsus* olmak üzere birçok *Verbascum* türünün solunum rahatsızlıkları, üriner sistem rahatsızlıkları ve deri hastalıkları için kullanıldığı kayıtlıdır (Süntar ve ark., 2010; Özbilgin, 2006; Türker ve Gürel, 2005). Ancak türün içerisindeki aktif bileşenlerin, bitkinin bilinen kullanımları dışında da etkili olabileceğine dair çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır. Bunun içerisinde bitkinin bazı sekonder metabolitlerinin antioksidan ve antikolinesteraz etkisinden ileri gelen nörodejeneratif hastalıklar için kullanımı da vardır. Türkiye *Verbascum* türleri için gen merkezi olmasına rağmen *Verbascum* türleri üzerine yapılmış çalışmalar kısıtlı sayıdadır (Şen, 2011). Bu çalışmada *Verbascum* türleri üzerinde yapılmış antioksidan ve antikolinesteraz etki çalışmaları derlenip, türün bu etkiler dolayısıyla nöroprotektif potansiyelinin incelenmesi hedeflenmiştir.

1.1. *Verbascum* Cinsinin Genel Özellikleri

Verbascum cinsi Scrophulariaceae familyasının en geniş cinslerinden biridir. Türkiye florası 188’i endemik olmak üzere 246 türe sahiptir. Eskiden beri tıpta kullanılan en önemli türü *Verbascum thapsus* L.’dir. Bu tür Anadolu’da “Sığır Kuyruğu”, “Kral Şamdanı”, “Sığırk Kuyruğu”, “Kuzu Kulağı”, “Yılan Yastığı” ve “Balık Bitkisi” gibi isimlerle bilinmekte olup dünyada ise “Mullein”, “Common Mullein”, “Great Mullein”, “Wooly Mullein”, “Candlewick Plant”, “Velvet Plant”, “Blanket Leaf”, “White Mans Footsteps”, “Aaron’s rod”, “Jacob’s Staff”, “Hedge Taper”, “High Taper”, “Old Man’s Flannel”, “Lady’a Foxplave” ve “Cow’s Tail” gibi farklı isimlerle bilinmektedir (Türker & Güler, 2005). *Verbascum* cinsine ait türler bir, iki ya da çok yıllık bitkiler olup otsu, nadir olarak da küçük çalı şeklindedir. Yaprakları alternan, nadir olarak karşılıklı, basit veya parçalı olup taban yaprakları rozet şeklindedir. Bitki, basit veya dallanmış, salgı veya salgısız tüylü ya da tüysüzdür. Çiçek durumu uçta rasemoz, spika veya panikula şeklindedir. Kaliks çoğunlukla eşittir, nadir olarak eşit

bölünmemiştir. Korolla sarı, nadir olarak menekşe veya mor, kahverengimsi ya da sarımsı veya mavimsi-yeşil renktedir. Korolla, aktinomorfik veya bazen zigomorfik simetridir. Stamenler 4 veya 5 tane olup genellikle 4 tanesi verimli, 1 tanesi ise verimsizdir. Filamentler ince, uzun, yumuşak, sarımsı veya mor-menekşe renkli tüylü veya nadiren tüysüzdür, genellikle hepsi eşit veya öndeki 2 tane daha uzun ve kalındır. Arkadaki 2 veya 3 stamenin anterleri her zaman reniform ve enine ortadan bağlı şeklindedir. Öndeki diğer stamenler ise benzer veya boyu eninden uzun şekilde, uzunlamasına yerleştirilmiş, aşağı doğru ilerleyici ve nadir olarak meyilli bağlıdır. Stilus tek, ipliksi veya neredeyse çomak şeklinde; stigma yarı küremsi, obovat ya da spatül şeklindedir. Kapsül, septumlar boyunca yarılan, küre şeklinde, oblong-ovoid ya da silindirik. Tohumlar küçük ve çok sayıdadır. Türkiye florasındakilerde ters konik-prizmatik şeklinde ve enlemesine oyuktur (Özbilgin, 2006). *Verbascum* türlerinin ayırt edilmesinde kullanılan yaygın olarak kullanılan karakterler ifade numaraları, ercik saç rengi, şekil değişikliği, kapsülün şekli ve boyutu, düğüm başına çiçek sayısı ve brakteol varlığı veya yokluğudur (Riahi & Ghahremaninejad, 2019).

1.2. *Verbascum thapsus* L.'nin Geleneksel Tıpta Kullanılışı

Bazı *Verbascum* türlerinin çiçek ve yapraklarının çeşitli rahatsızlıklar için birçok dahili ve harici kullanımı Asya, Avrupa, Afrika ve Kuzey Amerika'da geleneksel halk tıbbında bildirilmiştir. Kuzey Amerika'daki 18 kabilenin incelendiği bir etnobotanik çalışmada kabilelerin *V. thapsus* yapraklarının dekoksionunu içerek soğuk algınlığı, öksürük, zafiyet, astım benzeri akciğer hastalıklarını tedavi ettikleri belirtilmiştir. Ayrıca antiviral etkilerinden dolayı kabakulak, boğaz enfeksiyonları, ateş gibi hastalıklarda da kullanılmıştır. Başka bir çalışmada İsveçli göçmenlerin kol veya ayak ağrıları olduğunda *V. thapsus* yapraklarını ağrıyan yere bağladıkları, dizanteri için çayını içtikleri, köklerinden elde ettikleri dekoksionu sığır ölüne neden olan kurtların oluşturduğu yaralara enjekte ettikleri bildirilmiştir. İtalya'nın güney bölgesindeki Lucania'da yaşayan bazı toplulukların *V. thapsus* bitkisini antitussif etkisi için kullandığı kayıtlıdır. Türkiye'de Anadolu'nun kuzeyinde *V. sinuatum* türü içerisindeki saponozitten dolayı zehirli olduğu için balık avcılığında kullanılmıştır. İran'ın kuzeyindeki Türkmen Sahra bölgesinde ise *V. grossypinum*'un yılan sokmasına ve ishale karşı kullanıldığı, antiseptik etkisinden de faydalandığı kayıtlıdır. Yine Amerika'daki bazı kabileler astım için *V. thapsus* yapraklarını kurutup sigara şeklinde içmişlerdir (Özbilgin, 2006). *V. thapsus*, *V. thapsiforme* ve *V. phlomoides* türlerinin çiçekleri taşıdıkları müsilağ nedeniyle çay olarak hazırlanıp boğaz tahrişi, bronşit, öksürük gibi solunum hastalıklarında ekspektoran, balgam söktürücü ve yatıştırıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir (Süntar ve ark., 2010). *V. thapsus* çiçeklerinden elde edilen yağ kulak ağrılarında, egzama gibi iltihaplı cilt

hastalıklarında haricen kullanılmaktadır (Özbilgin, 2006). Bitkinin yaprakları ve çiçekleri idrar yolları üzerinde diüretik etkilidir. Üriner sistem hastalıklarında antienflamatuvar etkilidir ve asidik idrarın tahrişine karşı korur (Türker ve Gürel, 2005).

1.3. *Verbascum* Türlerinin Kimyasal Bileşenleri

Verbascum türleri saponinler, iridoit glikozitleri, feniletanoid glikozitleri, monoterpen glikozitleri, neolignan glikozitleri, flavonoidler, steroidler gibi biyolojik olarak aktif sekonder bileşikler içerir (Tatlı ve Akdemir, 2004).

1.3.1. Saponinler

Moleküler yapısında lipofilik karakterli steroid veya triterpenik çekirdek ve etrafında oligosakkarit zinciri/zincirleri bulunan glikozitlerdir. Yapıdaki hidrofobik aglikon ve hidrofilik glukon nedeniyle sulu çözeltileri çalkalandığında kalıcı olarak köpük verirler (Küçükkurt & Fidan, 2008). Saponinlerin antienflamatuvar, antikanser, antipiretik, immünomodülatör, analjezik, antiviral aktivite gibi birçok farmakolojik özelliği vardır (Diker ve ark., 2019).

1.3.2. İridoit Glukozitleri

İridoitler, siklopentano[c]piran halkası içeren monoterpenoid laktonlardır. Yapılarında α -piran ve siklopentan halkaları bulunmaktadır. D-Glikozun anomerik karbonundaki hidroksil grubuyla aglikonun C₁ pozisyonundaki hidroksil grubu arasındaki glikozit bağıyla karakterizedir. Ayrıca C₃ ve C₄ pozisyonundaki atomlar arasında çift bağ vardır (Öztürk, 1997). *Verbascum* türlerinin en yaygın iridoit glikozitleri okubin ve katalpoldür (Özbilgin, 2006). Yapılan çalışmalarda iridoit glikozitlerinin antimikrobiyal, analjezik, antitümör, antiviral, antioksidan, antifungal, tonik etki ve sedatif etki olmak üzere çok sayıda farmakolojik aktivitesi olduğu gösterilmiştir.

1.3.3. Feniletanoid Glikozitleri

Feniletanoid glikozitleri suda çözünebilen, glikozidik bağ aracılığıyla β -glukopiranoz (apioz, galaktoz, ramnoz, ksiloz) ile bağlantılı hidroksifeniletal ile karakterize bileşiklerdir. *Verbascum* türlerinin en önemli feniletanoid glikozidi verbaskozit sayılabilir. Feniletanoid glikozitleri antimikrobiyal, immunomodülatör, nöroprotektif ve hepatoprotektif etkiye sahiptirler (Tatlı, 2004). Feniletanoid glikozitlerinin antioksidan etkisi: aromatik hidroksi gruplarının sayısı, açıl kısmının yapısı ve şeker kısımlarının sayısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Yapı-aktivite çalışmaları da ayrıca *orto*-pozisyonda fenolik hidroksi grubu bulunan bileşiklerin daha güçlü bir antioksidan etkiye

sahip olduğunu göstermiştir. Verbaskozit bileşiğinde de her aromatik halkada *orto* konumunda iki fenolik hidroksi grubu vardır (Kahraman ve ark., 2010).

1.3.4. Neolignan Glikozitleri

Fenilpropan ünitelerinin (C_9H_{10}) β karbonundan bağ kurarak oluşturduğu iskelet yapısına lignan adı verilmektedir. Bitkilerin odun özünde ligninden dönüşerek meydana gelirler. Yapraklarda ve bitkilerin diğer kısımlarında da glikozitleri halinde bulunabilirler. Neolignanlar, 8-3', 8-1', 3-3' ve 8-O-4' gibi farklı şekillerde bağlanmayla oluşmuş; yapısal varyasyonun yüksek olduğu bir alt gruptur (Bruneton, 1999).

1.3.5. Flavonoidler

Flavonoidler kromon türevi bileşikler olup yapılarında benzo- γ -piron iskeleti vardır (Yılmaz, 2010). İki fenil halkası ve heterosiklik bir halkanın 4H-piran bağı ile bağ yapması sonucu oluşan 15 karbonlu bir yapıya sahiptir (Dilek, 2020). Tamamı temel olarak $C_6-C_3-C_6$ konfigürasyonunda dizilmiştir (Yılmaz, 2010). Genellikle bitkilerde glikozillenmiş türevler halinde bulunurlar. Bu glikozidik bağlanma flavon iskeletindeki C_3 veya C_7 'den gerçekleşir (Yılmaz, 2010). Temel yapı aynı kalarak farklı oksidasyonlar ve heterosiklik halkada meydana gelen değişiklikler ile flavonoid alt grupları meydana gelmektedir. Bu alt gruplar arasındaki farklılıklar bağlanan -OH grubu sayısından, doymamışlık seviyesinden veya üçlü karbon bölünmelerinin oksidasyon derecesinden kaynaklanmaktadır (Dilek, 2020). Flavonoidlerin en öne çıkan biyolojik etkinliği antioksidan aktivitesidir. Bunun yanı sıra antienflamatuvar, antiviral, antihiperlipidemik, antialerjik, antibakteriyel ve antikanser etkileri de vardır (Azimi, 2020).

1.4. Nörodejenerasyon

Nörodejenerasyon beyindeki nöronlarda fonksiyon kayıpları ile karakterize olan ve nöron ölümleriyle sonuçlanan patofizyolojik bir süreçtir. Bu süreç ile biliş, işlevsel yetenek kaybı, ruh ve davranış bozukluklarına neden olan çeşitli dejeneratif hastalıklar meydana gelir (Yüksel, 2001). Başlıca nörodejeneratif hastalıklar Alzheimer, Parkinson, Huntington, Lewy cisimcikli demans, multipl skleroz, amiyotrofik lateral skleroz olarak sayılabilir. Bu hastalıkların meydana gelmesinde rol oynayan mekanizmalardan biri oksidatif stresdir.

1.5. Nörodejeneratif Hastalıklar

1.5.1. Alzheimer Hastalığı

Demansın en sık görülen tipi olan Alzheimer Hastalığı (AH) özellikle yaşlı popülasyonu etkileyen, bilişsel işlevlerde bozulma ve günlük aktivitelerde azalma ile kendini gösteren, davranış ve psikoloji bozukluğu ile sonuçlanan bir nörodejeneratif hastalıktır (Parlar, 2012). Risk faktörleri henüz bilinmemekle beraber beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı, genetik ve psikolojik faktörler hastalığın oluşmasında ve ilerlemesinde rol almaktadır (Aslan, 2019). Hastalığın patofizyolojisi de net olarak aydınlatılamamış olup hücre dışı senil plaklar (β -amiloid plaklar), hücre içi nörofibriler yumak oluşumu (NFY) ve korteks ile hipokampüsteki kolinerjik nöronların kaybı hastalıktaki majör patolojik süreçlerdir (Parlar, 2012). Majör süreçler içerisinde hastalığın patogenezi en iyi açıklayan hipotez hücre dışı senil plak oluşumudur. Amiloid Prekürsör Protein (APP), 40-42 aminoasitlik, santral yerleşimli olan ve β -amiloid peptit çekirdeği içeren, 21. kromozomda kodlanan proteinlerdir. Hücre dışı senil plaklar APP'nin nöronal transmembran proteinin endoproteazlar tarafından kesilerek Amiloid Beta Peptid ($A\beta$) adlı metabolizasyon ürününün meydana gelmesiyle oluşur (Parlar, 2012, Bayrakdar, 2012).

1.5.2. Parkinson Hastalığı

Beyindeki dopaminerjik nöronların yaklaşık olarak yarısının dejenerasyon meydana gelmesiyle istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural bozukluk gibi motor semptomlarla kendini gösteren, yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Motor semptomlar ortaya çıkmadan önce hiposmi, REM uykusu, davranış bozukluğu, aşırı gündüz uykuluğu, kabızlık ve depresyon gibi pre-motor belirti gösterebilir (Şen, 2011). Hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber mitokondriyle disfonksiyon, oksidatif stres hasarı, eksitotoksiste, nöroenflamasyon, prion hipotezi nöron ölümüne yol açan hücre içi mekanizmalar olarak sayılabilir (Çınar ve ark., 2019).

1.5.3. Huntington Hastalığı

Otozomal baskın olarak kalıtılan, motor bozukluklar, bilişsel problemler ve psikolojik sorunlar ile kendini gösteren bir hastalıktır. Hastalık 4. Kromozomda bulunan bir genin glutamin kodlayan kodonun fazla tekrar etmesiyle oluşan mutant bir proteinin nörolojik hasar vermesiyle oluşur. Huntington Hastalığını taşımayan insanlarda kodon tekrarı 11 ile 35 arasındadır. Tekrar sayısının 35'ten fazla olması durumunda patolojik durum meydana gelir (Camcı, 2018). İlk semptomlar arasında istemsiz gerçekleşen

kas hareketleri, sendeleme, depresyona meyil ve kısa süreli hafıza kayıpları vardır. İlerleyen seviyelerde ise yürüme, konuşma, düşünme, akıl kabiliyetlerinin kaybı, reflekslerde ve kiloda kayıp meydana gelir (Aslan, 2019).

2. Yöntem

2.1. Antioksidan Aktivite

Serbest radikaller, yörüngelerinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektrona sahip olan, kararsız ve reaktif moleküllerdir. Hücre metabolizmasında besinlerin oksijen kullanarak enerjiye dönüştürülmesi sırasında enzimlerin aktif bölgesinde ara ürün olarak devamlı halde oluşur. Bu ara ürünler enzimin aktif yöresinden sızarak moleküler oksijenle etkileşime girer ve serbest oksijen radikallerini oluştururlar. Kararsız haldeki bu reaktif oksijen radikalleri kararlı hale geçebilmek için hücrelere saldırır, hücrede oksidatif strese ve hasara neden olur. Reaktif oksijen türlerinin fizyolojik şartlarda vücutta oluşturduğu oksidatif hasarı önlemek için görev yapan savunma sistemine ise antioksidan sistem denir. Vücudun yaşamını sağlıklı halde devam ettirebilmesi için serbest radikaller ve antioksidan sistem arasında dengenin korunması gerekmektedir. Bu dengenin bozularak antioksidanlar aleyhine kayması durumuna oksidatif stres denir (Sezer & Keskin, 2014). Oksidatif stres hücre zarının yapısını bozar, enzim etkinliklerinde değişikliğe neden olur, sinir iletisini azaltır, DNA zedelenmesi ve lipid peroksidasyonuna sebep olur. Dolayısıyla yaşlanma, kanser, kalp hastalıkları, diyabet gibi önemli patolojik tabloları oluşturur (Sönmez, 2019).

Antioksidan aktivite birden fazla yöntemle tayin edilebilir. Aşağıda bu tayin için kullanılan başlıca yöntemler listelenmiştir (Hatipoğlu, 2010).

- DPPH serbest radikali giderim aktivitesi yöntemi
- β -Karoten-Linoleik Asit Yöntemi (β -Karoten renk açılım yöntemi)
- ORAC (Oksijen radikal absorbands kapasitesi) yöntemi
- ABTS katyon radikali giderim aktivitesi yöntemi
- Süperoksit anyon radikali giderim aktivitesi yöntemi
- FRAP (Demir (III) iyonu indirgeme antioksidan gücü) yöntemi
- TRAP (Toplam radikal tutma parametresi) yöntemi
- CUPRAC (Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasitesi) yöntemi
- Metal bağlama yöntemi
- Luminol yöntemi

- DCFH-DA (Diklorofloresin-diasetat) yöntemi
- Krosin yöntemi
- TOSC (Toplam oksiradikal süpürme kapasitesi) yöntemi
- Siklik voltametri yöntemi
- Folin Ciocalteu yöntemi
- Alüminyum nitrat yöntemi

2.2. Antikolinesteraz Etki

Asetilkolin (ACh) glikoliz reaksiyonu esnasında asetil koenzim A'dan gelen asetil ve kolinin kolin asetiltransferaz enzimi ile birleştirilmesiyle meydana gelir. Oluşan asetilkolin nöronlarda depolanır ve nörona impuls gelince asetilkolini sinaptik aralığa bırakır. Sinaptik aralıktaki asetilkolin molekülleri yüksek oranda postsinaptik reseptöre bağlanır, bağlanamayan moleküller ise asetilkolinesteraz enzimi ile yıkılır. Alzheimer başta asetilkolin olmak üzere beyindeki nörotransmitterlerin azalması ile karakterizedir (Temel, 2018). Asetilkolinin yıkımını sağlayan asetilkolinesteraz enziminin (AChE) inhibisyonu ile asetilkolinin ortamdaki konsantrasyonu ve bulunma süresi artar (Halis, 2021). Bütirilkinesteraz enzimi (BuChE) de AChE gibi diğer bir kolinesterazdır. BuChE'nin fizyolojik işlevi tam olarak bilinmemekle beraber; organofosfat ve karbamat yapısındaki inhibitör maddelerin AChE'ye ulaşmadan dolaşımdan temizlenmesinde ve AChE'nin eksikliğinde kolinerjik sinir iletiminin kontrolünde rol oynar (Temel, 2018). Antikolinesteraz aktivite aşağıda verilen tayin yöntemleri kullanılarak belirlenebilir (Hatipoğlu, 2010).

- Michel Yöntemi
- Ellman Yöntemi
- De la Huerge Yöntemi

3. Bulgular

3.1. *Verbascum* Türleri ve Çalışılmış Antioksidan Etkileri

Sivas Yıldızeli'nden toplanan *V. wiedemannium* türünün kök ve toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinden videmanniozid A, B, C, D, E, verbaskozit, martinozid, ekinakozit ve lökoseptozit B izole edilmiştir. Bu bileşiklerin DPPH' a karşı radikal süpürücü etkileri olduğu belirlenmiştir. Referans bileşik olarak askorbik asidin kullanıldığı daha ileri yöntemler ile test edildiklerinde ise yalnızca verbaskozit ve ekinakozit bileşiklerinde belirgin aktivite görülmüştür (Abougazar ve ark., 2003).

Burdur Yeşilova'dan toplanan *V. salviifolium* bitkisinin antioksidan etkili flavonoidlerinin incelendiği bir çalışmada, toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinden apigenin-7-O- β -glukopiranozit, luteolin-7-O- β -glukopiranozit, luteolin-3'-O- β -glukopiranozit, krizoeriyol-7-O- β -glukopiranozit olmak üzere 4 çeşit flavonoid izole edilmiştir. Bu 4 bileşikten apigenin-7-O- β -glukopiranozit ve krizoeriyol-7-O- β -glukopiranozitin antioksidan etkileri incelenmiştir. DPPH ile yapılan deneylerde iki bileşiğin de serbest radikal süpürücü etkilerinin olduğu ve önemli antioksidan etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Akdemir ve ark., 2003).

İzmir Urla'dan toplanan *V. lasianthum* bitkisinin iridoit ve feniletanoid glikozitlerinin incelendiği bir çalışmada, bitkinin köklerinin metanollü ekstresinden 6-O-vaniloil ajugol, 8-O-asetil harpajit ve harpagozit olmak üzere 3 çeşit iridoit glikoziti, verbaskozit ve poliumozit olmak üzere 2 çeşit feniletanoid glikozidi izole edilmiştir. Bu bileşiklerden harpagozit ve poliumozitin DPPH' a karşı antioksidan etki gösterdiği belirlenmiştir (Akdemir ve ark., 2004).

Mersin Silifke' den toplanan *V. obtusifolium* türünün farmakognozik etkilerinin incelendiği bir çalışmada, türün toprak üstü kısımlarının metanollü ve diklorometanlı ekstresi ile çiçeklerinin metanollü ekstresinin DPPH' a karşı aktivitesi incelenmiştir. Diklorometanlı ekstrelerin aktivitesinin olmadığı, metanollü ekstrelerde ise antioksidan etkinin bulunduğu belirlenmiştir. Daha sonra tiyobarbitürik asit testinde propil gallat ile yapılan pozitif kontrolde propil gallatın IC₅₀ değeri 0.05 mg/mL, topraküstü kısımların metanollü ekstresinin IC₅₀ değeri 0.11 mg/mL ve çiçeklerin metanollü ekstresinin IC₅₀ değeri 1.86 mg/mL olarak bulunmuştur. Bu değerlere bakarak toprak üstü kısmının yüksek, çiçek kısmının ise belirgin etki gösterdiği gözlemlenmiştir (Özbilgin, 2006).

Hatay Samandağ' dan toplanmış *V. antiochium* türünün antimikrobiyal ve antioksidan etkilerini incelendiği bir çalışmada, türün metanollü ekstresi DPPH ve β -karoten/linoleik asit sistemleri kullanılarak incelenmiştir. *V. antiochium*' un DPPH yöntemiyle radikal süpürücü etkisi 4.80 mg/mL, türün karşılaştırıldığı antioksidanlardan bütildihidroksitoluen için 7.53 mg/mL ve askorbik asit için 0.46 mg/mL olarak bulunmuştur. Bu değerlere bakılarak *V. antiochium*' un daha yüksek antioksidan etki gösterdiği söylenebilir. β -karoten/linoleik asit testi sonucunda ise türün metanollü ekstresi linoleik asit oksidasyonunu % 79.92 oranında önlediği, BHT' nin ise % 92.46 oranında önlediği bulunmuştur (Özcan ve ark., 2010).

İran' dan toplanan *V. nudicaule*, *V. sinuatum* ve *V. speciosum* türlerinin fenolik içerik, antioksidan etki ve antibakteriyel etkilerinin incelendiği bir çalışmada bu üç *Verbascum* türünün metanollü ekstreleri DPPH serbest

radikal süpürücü, metal bağlama aktivitesi ve β -Karoten-Linoleik asit yöntemi ile antioksidan aktivite tayini yapılmıştır. DPPH serbest radikalini süpürücü etki IC_{50} değeri *V. nudicaule* için 93.3, *V. sinuatum* için 89.95, *V. speciosum* için 91.98 mg/mL bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda üç *Verbascum* türünün de DPPH serbest radikal süpürülmesinde sentetik antioksidan olan askorbik asitten daha yüksek etki gösterdiği saptanmıştır (Karamian ve Ghasemlou, 2013).

Sırbistan'ın çeşitli bölgelerinden toplanan *V. nigrum*, *V. thapsus* ve *V. phlomoides* türlerinin kimyasal bileşimleri ve antioksidan etkileri arasındaki ilişki incelenmiştir. İncelenen üç türdeki majör fenolik bileşik olan verbaskozit içeriği ile antioksidan etki arasında ilişki gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre *V. nigrum* türü *V. thapsus* ve *V. phlomoides* türlerinden daha yüksek miktarda verbaskozit içermektedir. Türlerin sudaki ekstreleri, metanollü ekstrelerinden yüksek antioksidan etki göstermekle beraber en yüksek aktiviteyi *V. nigrum* göstermiştir. Üç türün de antioksidan aktivitesi kıyaslandığı doğal antioksidanlar olan askorbik asit ve epigallocateşin gallatın antioksidan aktivitesinden daha yüksektir. Türlerin içeriğindeki luteolin, neoklorojenik, klorojenik asit ve verbaskozit bileşikleri antioksidan aktivite üzerinde etkiye sahiptir ancak yüksek antioksidan etki gösteren türlerin bileşimindeki yüksek verbaskozit içeriği antioksidan etki için temel bileşik sayılabileceği düşünülmüştür (Mihailovic ve ark., 2016).

Eskişehir' den toplanan endemik *V. basivelatum* türünün fenolik bileşikler ve antioksidan etkisi üzerine yapılan çalışmada, *V. basivelatum* özütünün DPPH radikali süpürücü etkisi IC_{50} değeri 0.23 ± 0.02 mg/mL olarak bulunmuştur. Türün antioksidan etkisi değerlendirildiğinde özütün antioksidan kapasitesinin standart kadar yüksek olmadığı belirlenmiştir (Demirezen, 2019).

Bursa çevresinden toplanan *V. bombyciferum* türünün antioksidan etkisi üzerine yapılan çalışmada, türün metanollü ekstresinin DPPH serbest radikalini süpürücü etkisi IC_{50} değeri 95.15 ± 5.14 μ g/mL olarak bulunmuştur. Bu değer diğer bazı *Verbascum* türlerine göre daha düşük IC_{50} değerine sahip olduğu görülmüştür (Erguvan, 2019).

Mersin yakınlarından toplanan *V. pseudoholotrichum* türünün antioksidan etkisinin incelendiği bir çalışmada, türün IC_{50} değeri metanol çözücüsü için 0.775, etanol çözücüsü için 1.254 ve su çözücüsünde 0.539 mg/mL olarak bulunmuştur (Yabalak ve ark., 2020).

Bursa ve Balıkesir' den toplanan *V. mucronatum*, *V. bombyciferum*, *V. vacillans* türlerinin biyolojik aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, türlerin etanollü ekstrelerinin beş farklı konsantrasyondaki DPPH inhibitör aktiviteleri ölçülmüştür. *V. mucronatum* için IC_{50} değeri 35.22 μ g/mL, *V.*

vacillans için 24.84 µg/mL, *V.bombyciform* için 27.84 µg/mL olarak bulunmuştur. Bu değerler sentetik antioksidan olan bütildihidroksitoluen ile karşılaştırıldığında üç türün de bütildihidroksitoluenden daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Hacıoğlu ve ark., 2021).

İstanbul’ dan toplanan *V. bugulifolium*’ un fitokimyasal ve biyolojik incelemeleri yapılmıştır. Türün toprak üstü kısımlarının metanollü ekstrelerinin antioksidan etkilerini belirlemek için DPPH aktiviteleri ölçülmüştür. Sonuçlara göre luteolinin en yüksek aktiviteye sahip olduğu, askorbik asit kadar yüksek DPPH radikal süpürme aktivitesini gösterdiği; speciozid, ajugol, ajugozid, 8-O-asetilharpagit, apigenin-7-O-rutinosid ve β -sitosterolün ise herhangi bir aktivite göstermediği görülmüştür. Verbaskozit ve luteolin-7-glukozit ise luteolinden daha az olmak üzere aynı aktiviteyi göstermiştir. Katalpol, glukopiranozil (1→6) ve martinozid molekülleri en az aktiviteyi göstermiştir. İridoidler ve β -sitosterol DPPH radikal süpürme aktivitesi göstermemiştir (Gökmen ve ark., 2021).

3.2. *Verbascum* Türlerinin Çalışılmış Antikolinesteraz Etkisi

Bir çalışmada Aksaray çevresinden toplanan *V. mucronatum* türünün sekonder metabolitleri, kolinesteraz ve antioksidan etkileri incelenmiştir. Türün içeriğindeki verbaskozitin ve türden hazırlanan fraksiyonların farklı konsantrasyonlarda AChE ve BChE’ ye karşı antikolinesteraz aktiviteleri in vitro olarak test edilmiştir. Fraksiyonlar ve verbaskozit, galantamin ile karşılaştırıldığında AChE’ ye karşı orta derecede bir inhibisyon sağlamış olup verbaskozitin BChE’ ye karşı etkisiz olduğu bulunmuştur. *V. mucronatum*’ un toprak üstü kısımlarının DPPH’ a karşı aktivitesi incelendiğinde, fenilpropanoit glukozitleri açısından zengin fraksiyonların, referans olarak kullanılan E vitamini ile karşılaştırıldığında daha güçlü ve bütildihidroksitoluen kadar güçlü olduğu bulunmuştur (Kahraman ve ark., 2010).

V. xanthophoeniceum Griseb. ve onun feniletanoid glikozitlerinin antioksidan ve kolinesteraz inhibitör aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada, *V. xanthophoeniceum* bitkisinden elde edilen toplam metanol ekstraktları, feniletanoid fraksiyonları ve spesifik aktif bileşenlerinin (forsitozid B, verbaskozit ve lökoseptozit B) AChE ve BChE’ yi inhibe etme yetenekleri incelenmiştir. Lökoseptozit B ve verbaskozit, referans olarak kullanılan galantamininden daha zayıf AChE inhibisyonu göstermiştir. BChE inhibisyonunda ise forsitozid B en yüksek aktiviteyi gösterirken, verbaskozit ve lökoseptozit B çok zayıf BChE inhibitör aktivite göstermiştir. Forsitozid B’ nin bu aktivitesi saf galantamininden daha yüksek olmakla beraber, bu da onun etkili BChE inhibitörü olabileceğini göstermiştir (Georgiev ve ark., 2011).

4. Tartışma ve Sonuç

Verbascum türlerinin nöroprotektif etkisinin incelenmesi amacıyla yaklaşık on beş tane *Verbascum* türü üzerinde yapılan antioksidan etki çalışması ve iki *Verbascum* türünün antikolinesteraz etkisi üzerinde yapılan çalışmalar incelenmiştir. Bu incelemeler sonucunda *Verbascum* türleri içerisindeki sekonder metabolitlerden başta verbaskozit olmak üzere ekinkozit, harpagozit, apigenin-7-O- β -glukopiranozit, krizoeriyol-7-O- β -glukopiranozit, poliumozit ve luteolin, DPPH serbest radikal süpürme testlerinde kıyaslandıkları diğer antioksidanlardan daha belirgin antioksidan etki göstermiştir. Yine sekonder metabolitlerin incelenen antikolinesteraz aktivite çalışmalarında verbaskozit, forsitozit B, lökoseptozit B' nin kıyaslandıkları referans bileşiklere göre değişen inhibitör etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Tüm bu incelenen çalışmalar sonucunda *Verbascum* türlerinin antioksidan ve antikolinesteraz etkilerinin olduğu ancak tedavide nörodejeneratif hastalıklarda kullanılabilmesi için daha kapsamlı araştırmalara gerek olduğu, bu tip derleme çalışmalarının ilerleyen çalışmalara ön basamak oluşturması açısından faydalı olacağı görülmüştür.

5. Referanslar

- Abougazar, H., Bedir, E., Khan, I. A., Çalış, İ. (2003). Wiedemanniosides A-E: New phenylethanoid glycosides from the roots of *Verbascum wiedemannianum*. *Planta Medica* 69(9), 814-819.
- Akdemir, Ş. Z., Tatlı İ. İ., Bedir E, Khan A. I. (2003). Antioxidant flavonoids from *Verbascum salviifolium* Boiss. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28, 71-75.
- Akdemir, Ş. Z., Tatlı İ.İ., Bedir E, Khan A. I. (2004). Iridoid and phenylethanoid glycosides from *Verbascum lasianthum*. *Turkish Journal of Chemistry*, 28, 227-234.
- Aslan, E. S. (2019). Nörodejeneratif Hastalıkların Tedavisinde Fitoterapinin Yeri. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi.
- Azimi, A. (2020) Suda Çözünen Kaliks [4,8] Aren Prolin Türevlerinin Sentezi ve Bazı Antikanser Özelliği Olan Flavonoidlerin (Kuersetin, Morin) Suda Çözünürlüğünün Artırılmasında Kullanılması. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi.
- Bayrakdar, S. E. (2012) Amiloid β -peptid (1-42) ile oluşturulan in vivo ve in vitro nörodejenerasyon deney modellerinde PARP-1 inhibitörlerinin nöroterapötik etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi.

- Bruneton, J. (1999). Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants. Paris: Lavoisier Publishing
- Camcı, H. (2018). Nörodejeneratif Hastalıkların Tedavisi Çalışmalarında Kullanılmak Üzere Huntington Hücre Hattı Modellerinin Üretilmesi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi.
- Çınar, E., Çakmaklı, G. Y., Tel, B. C. (2019). Parkinson Hastalığında Nöroprotektif Tedaviler. Turkish Journal of Neurology, 25, 189-197.
- Demirezen, N. (2019). Endemik *Verbascum basivelatum* türünün morfolojik, anatomik, fenolik Bileşikler ve antioksidan etkisi açısından araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi.
- Diker, N. Y., Kahraman, C., Akkol, E. K., Karaoglu, M. T., Comoglu, T., Akdemir, Z. S., Cankaya, I. I. T. (2019). The evaluation of sterile solutions of Ilwensisaponin A and C from *Verbascum pterocalycinum* var. *mutense* Hub.-Mor. on antiviral, antinociceptive and anti-inflammatory activities. Saudi Pharmaceutical Journal, 27(3), 432-436.
- Dilek, Ü. K. (2020) Bir Flavonoid Olan Hyperoside'in Genotoksik ve Antigenotoksik Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi.
- Erguvan, Ö. (2019). *Verbascum bombyciferum* Boiss. (Scrophulariaceae) türünün morfolojik, anatomik, palinolojik ve antioksidan özellikleri. Doktora Tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi.
- Georgiev, M., Alipieva, K., Orhan, I., Abrashev, R., Denev, P., Angelova, M. (2011). Antioxidant and cholinesterases inhibitory activities of *Verbascum xanthophoeniceum* Griseb. and its phenylethanoid glycosides. Food Chemistry, 128(1), 100-105.
- Gökmen, A., Kúsz, N., Karaca, N., Demirci, F., Hohmann, J., Kırmızıbekmez, H. (2021). Secondary metabolites from *Verbascum bugulifolium* Lam. and their bioactivities. Natural Product Research 35(23), 5294–5298.
- Hacıoğlu, N., Demir, N., Yılmaz, Ö. (2021). Three species of *Verbascum* L. from Northwest Anatolia of Turkey as a source of biological activities. Turkish Journal of Analytical Chemistry, 3(1), 19-26.
- Hatipoğlu, S. D. (2010). *Salvia adenophylla* ve *Salvia verticillata* subsp. *amasiaca* bitkilerindeki sekonder metabolitlerin aktivite odaklı izolasyonu ve yarı sentetik türevlerinin antioksidan ve antikolinesteraz aktivitelerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi.

- Kahraman, C., Tatlı, I. I., Orhan, I. E., Akdemir, Z. S. (2010). Cholinesterase inhibitory and antioxidant properties of *Verbascum mucronatum* Lam. and its secondary metabolites. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 65(11-12), 667-674.
- Karamian, R., Ghasemlou, F. (2013). Total phenolic content, antioxidant and antibacterial activities of three *Verbascum* species from Iran. *Journal of Medicinal Plants and by-Products*, 1, 43-51.
- Mihailović, V., Kreft, S., Benković, E. T., Ivanović, N., Stanković, M. S. (2016). Chemical profile, antioxidant activity and stability in stimulated gastrointestinal tract model system of three *Verbascum* species. *Industrial Crops and Products*, 89, 141-151.
- Ozcan, B., Yilmaz, M., Caliskan, M. (2010). Antimicrobial and antioxidant activities of various extracts of *Verbascum antiochium* Boiss. (Scrophulariaceae). *Journal of Medicinal Food*, 13(5), 1147-1152.
- Özbilgin, B., (2006) *Verbascum obtusifolium* Hub.-Mor. (Scrophulariaceae) Bitkisi Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi.
- Öztürk, N. (1997) *Gentiana lutea* subsp. *symphyandra* (Murb.) Hayek İridoitleri. Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi.
- Parlar, S., (2012) Potansiyel Anti-Alzheimer 1,4-dihidropiridin Türevleri Üzerinde Sentez ve Biyoaktivite Çalışmaları. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi.
- Riahi, M., Ghahremaninejad, F. (2019). The Tribe Scrophularieae (Scrophulariaceae): A Review of Phylogenetic Studies. *Hacquetia*, 18(2).
- Sönmez, E. (2019). Amyotrofik Lateral Skleroz Hastalarında Süperoksit Dismutaz Enziminin Moleküler Düzeyde İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi.
- Süntar, I., Tatlı, I. I., Akkol, E. K., Keleş, H., Kahraman, Ç., Akdemir, Z. (2010). An ethnopharmacological study on *Verbascum* species: from conventional wound healing use to scientific verification. *Journal of Ethnopharmacology*, 132(2), 408-413.
- Şen, B. (2011). Marmara Bölgesinde Bulunan Bazı *Verbascum* Türleri Üzerine Farmakognozik Araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi.

- Tatlı, İ. İ (2004) Bazı *Verbascum* Türleri Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi.
- Tatlı, İ. İ., Akdemir, Ş. Z. (2004). Chemical constituents of *Verbascum* L. species. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29, 93-107.
- Turker, A. U., Gurel, E. (2005). Common mullein (*Verbascum thapsus* L.): recent advances in research. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 19(9), 733-739.
- Yabalak, E., Ibrahim, F., Eliuz, E. A. E., Everest, A., Gizir, A. M. (2020). Evaluation of chemical composition, trace element content, antioxidant and antimicrobial activities of *Verbascum pseudoholotrichum*. *Plant Biosystems-An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*, 1-10.
- Yılmaz, D. (2010). Flavonoidlerin ve metal komplekslerinin yüksek basınçlı sıvı Kromatografisi yöntemiyle yan yana belirlenmesi. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi.
- Yüksel, M. (2001). Nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde serbest radikallerin rolünün incelenmesi. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 08



***Hypericum perforatum* L. Bitkisinin Kozmetikte Kullanımı ve Yeri**

(Ceylin Apaydın, Ceren Emir)

***Hypericum perforatum* L. Bitkisinin Kozmetikte Kullanımı ve Yeri**

Ceylin Apaydın¹, Ceren Emir^{2*}

¹Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,

E-mail: ceylinapaydin97@gmail.com

²Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı,

E-mail: ceren.acir@ege.edu.tr

1. Giriş

Hypericum perforatum L., Hypericaceae familyasında yer alan bir türdür. Hypericaceae aynı zamanda Clusiaceae ya da Guttiferae olarak da isimlendirilir (WHO, 2010). Bu familyanın 9 cins ve yaklaşık 540 tür içerdiği bilinmektedir (Aslan, 2018). Asya, Afrika, Avrupa, Amerika ve Avustralya kıtalarında yayılış göstermektedir (WHO, 2010). Dünya geneline bakıldığında ılıman iklim koşullarının görüldüğü geniş bir coğrafyaya dağılmıştır (Aslan, 2018). Ülkemizin de içinde bulunduğu Anadolu toprakları *Hypericum* cinsinin birçok türüne ev sahipliği yapmaktadır. Türkiye’de ‘kantaron, binbirdelik otu, kan otu, kılıç otu, yaraotu, kuzukıran’ isimleriyle tanınan *H. perforatum* L. dünya genelinde Saint John’ s Wort olarak bilinmektedir (Baytop, 1999). *Hypericum* cinsinin otsu veya odunsu yakın zamana kadar kayıtlara geçen 482’nin üzerinde türü keşfedilmiştir. Bitkinin çiçek açtığı dönem olan haziran ayı aynı zamanda Müslümanlar arasında Hz. Yahya olarak bilinen Baptist Aziz John’un doğum zamanıdır (24 Haziran). Milattan önceki yüzyıllarda antik Yunan ve Romalılar, bitkinin tıbbi özelliklerine ek olarak kötü ruhlardan koruduğu düşüncesiyle de kullanımını sağlamışlardır (Galeotti, 2017). Yüzyıllardır depresyon, anksiyete, grip, soğuk algınlığı, hemoroid, menstrüasyon ağrıları, gastrointestinal problemler, yaralar, yanıklar, cilt enfeksiyonları/irritasyonları, siyatik gibi çeşitli sebeplerle kullanılmıştır ve çoğu kullanım tarih içinde Dioscorides, Plenius, Hippocrates, Galen ve Paracelsus tarafından yazılmıştır (Istikoglou vd., 2016). Çiçekli topraküstü kısımlarının medikal kullanımından ilk olarak Hippocrates’ in Corpus Hippocraticum, Theophrastus’ un De Historia Plantarum, Dioscorides’ in De Materia Medica kitaplarında, Galen’ in ve Nikolaos Myrepsos’ un çalışmalarında bahsedilmiştir (Galeotti, 2017; Grafakou vd., 2020). Avrupa İlaç Kurumu’ nun 2009’da yayınladığı bir rapora göre Hyperici herba için belirlenmiş olan iyi bilinen medikal kullanımlar; hafif ve orta şiddetli depresif vakaların tedavisi, hafif seyreden depresif bozuklukta semptom tedavisidir. Geleneksel kullanımlar ise geçici mental yorgunluğun azaltılması, güneş yanığı gibi minör inflamasyonların

semptomatik tedavisi, minör yaraların iyileşmesi, hafif gastrointestinal şikayetlerin giderilmesi şeklindedir.

H. perforatum çiçekli toprak üstü kısımları (*Hyperici herba*) drog olarak seçilerek tasarlanan bir etnofarmakoloji çalışmasında, halk arasında kullanımları araştırılmış ve antiekimotik olarak morluklarda, antipiretik olarak yanıklarda, antitoksik, irritasyon giderici ve yara iyileştirici olarak; çay, dekoksion, yağ, tentür ve ekstre gibi çeşitli farmasötik formlarda kullanıldığı görülmüştür. Çalışma verilerine göre en çok antiekomotik olarak ve liniment formda kullanımıyla karşılaşılmıştır (Rigat vd., 2015).

Aromatik bir bitki olan *H. perforatum*, çok yıllık ve otsu yapıdadır. Saçak köklüdür, bitki yüzeyi tüsüzdür ve bitki boyu 1 metreye kadar uzayabilir. Gövdesi yuvarlak, dik şekilde uzayan, çoğunlukla ikiye ayrılan ve bitkiden yükseldikçe toplu saplar haline gelen bir yapıdadır (WHO, 2010). Tam yaprak yapısındadır, yapraklar gövdede karşılıklı olarak dizilmiştir (Çırak ve Kurt, 2014). Yapraklar üzerinde saydam noktacıklar bulunur, bazen de koyu kahverengi veya siyah renkli benekler vardır (WHO, 2010). Yaprak tipi oval, oblong-oval, lanceolat, eliptik, subcordat, düz şekillerinde olabilir ve genellikle 15-30 mm uzunluğundadır. Kimoz yapıda çiçeklenir. Çiçekleri çoklu gruplar halinde dal uçlarında bulunur. Petalleri oblong, oblong-eliptik yapılarında olabilir ve üzerlerinde çokça salgı bezi noktacıkları bulunur. Tohum ise 1-1,3 mm boyunda, silindirik veya üç köşeli, kahverengidir. Üzerinde uzunlamasına çok hafif çukurlar bulunur.

Çiçek ve yaprakların sıklıkla kenarlarında bulunan koyu renkli noktacıklar hiperisin maddesi içerir ve bu bitki kısımlarının ezilmesiyle kırmızı renkli bir sıvı açığa çıkar. Bu renklenmenin sebebi hiperisindir. Hiperisin, hassas cilt üzerinde fazla maruziyette ışığa duyarlılığa neden olur. Yine Türkçe isimlerinden olan "Kanotu" da bu renklenme sebebiyle verilmiştir (Çırak ve Kurt, 2014).

1.1. *Hyperici oleum*

H. perforatum yağı Türkiye başta olmak üzere Avrupa'da da kullanılan en eski tedavilerden biridir ve Şekil 1E'de gösterilmiştir. Geleneksel olarak topikal kullanım sebepleri içinde cilt yaraları, diyabet yaraları, cilt ülserleri, kesikler, yanıklar, güneş yanıkları, morluklar, çürükler, hemoroid ve kas ağrıları vardır. Antiseptik olarak da kullanılır (Arsici vd., 2012).

H. perforatum bitkisinin topikal olarak kullanılan preparatının en yaygın hazırlanış şekli, bitkinin taze veya kurutulmuş olan çiçekli toprak üstü kısımlarının maserasyonudur. Hazırlanan preparat uçucu yağ değildir, ham bitkinin yağlı ekstresidir. Bitki materyali; çözücü olarak seçilecek zeytinyağı, ayçiçek yağı, keten tohumu yağı veya buğday tohumu yağı gibi bitkisel

yağların içinde 1:4 oranında şeffaf cam şişede hazırlanır. Fermantasyon için oda sıcaklığında bir ortamda gün ışığı altında 4 haftadan 60 güne kadar saklanır. Saklandığı zaman içinde yağ parlak kırmızı bir renk alır. Bu rengin sebebi olarak fermantasyon sürecinde parçalanan hiperisinden geriye kalanlar gösterilmektedir. Bu geleneksel hazırlama yöntemine ek olarak fermantasyona bırakıldıktan bir süre sonra bitki materyalinin parçalanıp süzülüp daha sonra da sodyum sülfat eklenerek sulu kısmının uzaklaştırılması işlemleri de sıklıkla uygulanmaktadır. Bu işlemler uygulandığında cam mühürlenir ve gün ışığı altında kırmızı renk alana kadar 4-6 hafta bekletilir. Sonuç ürün gün ışığından korunmak için amber şişeye doldurulur fakat stabilitesi konusunda kesin bir bilgi yoktur. Yara iyileştirici, yara izi iyi edici, cildi güneş ışığından koruyucu etkileri üzerine bazı çalışmalar da vardır (Gangemi vd., 2015; Miraldi, Biagi, ve Giachetti, 2006; Wölflle, Seelinger, ve Schempp, 2014; Yücel vd., 2017). Söz konusu yağlı ürünün hazırlanış şekli, günışığı maserasyon metodu olarak Alman Farmakopesi DAB6'nın bir ekinde geçmektedir (Süntar vd., 2010).

1.2. Kozmetik Kullanımı

Deri, vücudumuzdaki yüzey alanı en geniş ve en ağır olan organdır. Çevredeki etkenlerle vücut arasında bir sınır çizer ve önemli birçok fizyolojik olayı kontrol eder. Temelde epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç katmandan meydana gelir. Epidermis, vücudun en önemli savunma ve koruma hattıdır. Keratinleşen çok katlı yassı epitelyum hücrelerinden oluşur ve dermise komşu kısım hariç canlı değildir. Kan damarları içermez ve melanin pigmenti bulundurarak cilt rengini oluşturur. Dıştan içe doğru; stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum ve stratum germinativum tabakalarından oluşur. Dermis, derinin esnekliğinden ve gücünden sorumlu tabakadır ve ekstraselüler matriks proteinlerini içerir. Ek olarak dermiste kılcıl kan damarları, ter ve yağ bezleri, kıl kökleri de bulunur. Hipodermis ise çoğunlukla yağ tabakasından ve deriyi besleyen temel kan damarlarından oluşur (Ng ve Lau, 2015). Zaman içinde derinin yapısı bozulur, nemini kaybeder ve yüzeyinde lekeler ile kırışıklıklar görülmeye başlanır. Derinin yaşlanmasında iç ve dış faktörler etkilidir. Dış faktörlerden en önemlisi UV ışığa maruziyet ve beraberinde gelişen ciltte kırışma ve kollajen yıkımıdır. UV ışık maruziyeti, genetik faktörler ve çevre kirliliği gibi durumlar glikasyona neden olur. Glikasyon ise yaşlılık sürecinde özellikle dermal elastin ve kollajende olmak üzere ciltte biriken ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumuna neden olur. Söz konusu ürünler keratinosit hücrelerinde matriks metalloproteinaz enzimlerinin ekspresyonunu arttırabilirler (Huang ve Liaw, 2017).

Cilt yaşlanması günümüzün en çok şikâyet edilen problemlerinden biri haline gelmiştir. Endüstrinin fazla büyümesiyle gelişen hava kirliliğinin oluşturduğu stres etkenleri ve incelen ozon tabakası yüzünden yeryüzüne ulaşan zararlı ışınların artmasıyla oluşumu hızlanan ve derinleşen foto-yaşlanma git gide dikkat çekmektedir. Kronolojik yaşlanmanın yanına çevresel bu problemler de eklenince kozmetik ürün piyasasında en çok talep gören ürünlerin arasında, yaşlanmanın geciktirilmesini veya bazı etkilerini ortadan kaldırılmasını hedefleyen preparatlar bulunmaktadır.

Günümüzde kozmetik ürün, "insan vücudunun dış kısımlarına; epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlarına veya dişler ile ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek, bunları korumak, iyi bir durumda tutmak veya vücut kokularını düzeltmek olan bütün madde veya karışımlar" olarak tanımlanır ve kozmetik ürünlerin insanlar üzerinde dekoratif, psikolojik, sosyal ve klinik etkileri bulunmaktadır (TİTCK, 2005b). Kozmetik ürünlerin deriye nüfuz etme derinliği epiderminin üst tabakaları ile sınırlıdır. Bu ürünler temelde; renkli kozmetikler, parfümler, cilt bakımı, vücut bakımı, bebek bakımı ürünleri, saça uygulanan preparatlar, dişin yapısına ve dişlere uygulanan preparatlar olmak üzere sınıflandırılırlar. Günümüzde sık tercih edilen cilt bakım kategorisindeki ürün grupları ise nemlendiriciler, güneş koruyucular, yaşlanma karşıtı preparatları, leke görünümünü azaltarak cilt rengini açmaya yardımcı olan preparatlar şeklindedir. Canlı epidermise veya derminin üst kısımlarına ulaşabilen ve fizyolojik birtakım etkiye sebep olabilen ürünler kozmetik tanımından uzaklaşıp "kozmesötik" adını alırlar (Koluman ve Süzgeç-Selçuk, 2016).

Son yıllarda insanlar birçok konuda olduğu gibi kozmetik ürünlerde de sentetik kimyasallar yerine doğal kaynaklardan elde edilen preparatları ve kimyasalları tercih etmektedirler (Koluman ve Süzgeç-Selçuk, 2016). Doğal kozmetik ürünlerin içeriğinde bitkisel, hayvansal veya mineraller gibi organik ve inorganik bileşenleri bulundurlar. Organik kozmetik ürünler ise doğal ürün tanımına uyan ve içerdiği bileşenlerin en az %95'inin organik tanım faaliyetleri esaslarına uygun olarak elde edildiği bilinen prreparatlardır (TİTCK, 2005a). Bu tanımlar göz önünde bulundurulduğunda yine güncel olarak kozmetik ürün pazarında kullanıcılar tarafından sıklıkla talep edilen bir diğer ürün grubu da "fitokozmetik"lerdir. Sadece bitkiler veya bitkisel bileşenler kullanılarak üretilen bu ürün grubu başlıca; bitki, bitki ekstraktları, yağlar, uçucu yağlar, aromatik sular ve tentürler içerir. Antioksidan, antimikrobiyal ve antitirozinaz aktiviteler fitokozmetiklerden beklenen önemli biyolojik etkilerdir (Algın Yapar, 2018).

1.3. İçerik

H. perforatum bitkisinin çeşitli ekstreleri ve uçucu yağı değerlendirildiğinde içerdiği biyoaktif madde grupları başlıca şu şekildedir; naftodiantronlar, flavonoidler, floroglusinoller, fenolik asitler, diğer biyoaktif moleküllerdir. Naftodiantronlar, on karbonlu antrasen halkasının indirgenme ve yükseltgenme reaksiyonları sonucu oluşan üç tipteki (oksantron, antrakınon, antron) moleküllerinden biri olan antron halkasının dimerleşerek oluşturduğu bir gruptur. Antronlar, kimyasal yapısı gereği kuvvetli indirgeyiciler (redüktör) maddelerdir. Bu sebeple bazı deri hastalıklarında antiseptik olarak kullanılır. Psöriazis, kuru egzama, bazı fungal deri hastalıkları bunlara örnek olarak verilebilir.

Hyperici herba droğunda bulunan karakteristik kırmızı renge sahip olan naftodiantron grubuna ait bileşenler hiperisin, psödohiperisin ve bu moleküllerin öncülleri olan protohiperisin ile psödoprototyperisindir. Özellikle çiçeklerinde, en çok rastlanan molekül heksahidroksi dimetil heterodiantron yapısındaki hiperisindir. Hiperisin hem biyolojik olarak aktif olup birçok etkiden sorumludur hem de aşırı miktarda oral kullanımda fotosensitiviteye neden olur.

Floroglusinol grubu bileşenler, hiperforin başta olmak üzere adhiperforin ve furanohiperforindir. Hiperforin temel bileşen olmakla beraber yara iyileşmesi, antibakteriyel özellik gibi birçok etkiden sorumludur ve Şekil 1(iii)'de gösterilmiştir. Flavonoidler de *H. perforatum*'da birçok molekül bulunan bir diğer gruptur. Temelde benzo- γ -piron halkası taşıyıp bunun fenil türevlerinin hidroksillenmiş ve çeşitli bağlarla pek çok alt sınıfı bulunan geniş bir sekonder metabolit grubudur. Kersetin, kersitrin, izokersitrin, kemferol, kateşin, apigenin, hiperosid ve rutin gibi moleküller bu gruba örnek olarak verilebilir.

1.4. Antioksidan Aktivite

Yaşlanmanın etkenlerinden olan UV ışığa maruziyet deride fiziksel değişiklikler oluşturur. Reaktif oksijen türleri ve oksijen temelli serbest radikaller doku hasarına ve ardından lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksitlenmesine yol açan hücre ölümüne neden olur (Eruygur vd., 2019). Bu hasarın azaltılmasını sağlayan ve cildi koruyan antioksidan etkili mekanizma, vücudumuzda doğal olarak bulunur ve bu mekanizmada süperoksit dismutaz enzimi görevlidir. Epiderminin canlı olan kısmında daha yüksek konsantrasyonlardadır. Bu enzim, süperoksit radikalini moleküler oksijen ve hidrojen peroksit dönüştürerek etkisiz kılar fakat serbest radikallerin aşırı artışı ve söz konusu enzimin plazma yarı ömrü kısa olduğu için antioksidan mekanizmanın dışarıdan desteklenmesi gerektirmektedir (Thring, Hili, ve Naughton, 2009). Antioksidan moleküller reaktif oksijen türlerinin üretimini

azaltabilirler, serbest radikalleri direkt olarak nötralize edebilirler, okside olmuş membrandaki peroksit konsantrasyonunu azaltarak onarım sağlayabilirler veya lipid mekanizması üzerinden reaktif oksijen türlerini nötralize edebilirler. Bunların yanısıra, dokulardaki serbest radikal konsantrasyonunu düşürerek kollajen degradasyonunu da azaltırlar (Alğın Yapar ve Tuncay Tanrıverdi, 2016).

Bitkilerden elde edilen fenolik yapıli bileşenlerin, vücudu serbest radikallerin yarattığı oksidatif streten koruyarak antioksidan etki gösterdiği uzun yıllardır bilinmektedir (Eruygur vd., 2019). Fenolik yapıya sahip ve güçlü antioksidan moleküller olan flavonoidler, glikasyon sürecinde inhibitör etkilidir ve matriks metalloproteinaz enzim ekspresyonunda azalma sağlar. Örneğin; kersetinin daha kolay absorplanan bir biflavonoid türevi olan kersitrin molekülü antioksidan özellik gösterir ve ileri glikasyon ürünlerinin formasyonu üzerinde güçlü inhibitör etkisi ve diğeri bir deyişle anti-glikasyon aktivitesi bilinmektedir (Huang ve Liaw, 2017).

Literatürde geçen bir çalışmada antioksidan özelliklerini öğrenmek için on bir *Hypericum* türü araştırılmıştır. FCR testinde standart olarak antioksidan aktivitesi bilinen gallik asit kullanılmış ve sonuçlar gallik asit ekivalanı eşdeğeri cinsinden belirtilmiştir. Sonuçlar, ORAC VE DPPH testlerinde ise trolox ekivalanı eşdeğeri şeklindedir. FCR, ORAC, DPPH tayinleri yapılan bitkilerden *H. perforatum*, FCR (322,74 µg GaE/mg) ve ORAC (1,03 mmol TE/g) testlerinde içlerinden en yüksek değeri vermiş, DPPH' de (2,72 mmol TE/g) ise üst sıralarda yer almıştır. *H. perforfoliatum* ise *H. perforatum*'dan düşük fakat tümüyle kıyaslandığında ortalama değerlere sahiptir. Bu iki bitki temelde benzer polifenollere sahip olsalar da *H. perforatum* kersetin glikozitleri içerirken, *H. perforfoliatum* biapigenin ve myricetinirsetin-3-O-ramnosid içermektedir. Bu çalışmaya göre *Hypericum* cinsinin antioksidan kapasiteleri apigenin, amentoflavon, kersetin-3-O-glukozit, kersetin-3-O-galaktozit, kersitrin ve kersetin gibi polifenolik bileşenlerden kaynaklanmaktadır (Napoli vd., 2018).

H. perforfoliatum üzerinde yapılan bir çalışmada standart olarak (5µg/mL) askorbik asit kullanılmıştır. Metanollü (% 73.07±8.48), kloroform-metanollü (9:1, % 77,23±2,45) ve kloroformlu ekstreleri hazırlanmış ve kloroform ekstresi hariç çok yüksek antioksidan aktivite görülmüştür. Kersetin, hiperosid, klorojenik asit, kafeik asit, p-kumarik asit, rutin ve kateşin maddelerinin antioksidan özellik ile bağlantılı oldukları düşünülmektedir. Hiperosidin ayrıca oksidatif strese karşı sitoprotektif olduğu da bilinmektedir (Monte vd., 2015).

DPPH ile yapılan bir çalışmada *H. perforatum*'un uçucu yağı test edilmiştir. IC₅₀ için bulunan değerler *H. perforatum* (311.7 ± 21.6) *H.*

helianthemoides (253.4 ± 7.7) ve *H. scabrum* (93.9 ± 16.1) için bu şekildedir ve arasında en iyi aktivite *H. scabrum* bitkisinin uçucu yağında hesaplanmıştır görülmüştür. Bunun sebebi olarak uçucu yağda majör bileşenlerden biri olan α -pinen gösterilmiştir (Pirbalouti vd., 2014).

H. perforatum' un metanol, etil asetat ve sulu ekstreleriyle yapılan bir çalışmada hiçbir ekstre metal şelasyonu yapmamıştır. Ek olarak en yüksek DPPH ve DMPD değerlerini 2000 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon ile metanol ekstresi göstermiştir ($\% 92,48 \pm 0,24$) ve sonrasında etil asetat ekstresi gelmiştir. En iyi nitrik oksit inhibisyon aktivitesini 2000 $\mu\text{g/mL}$ değeri ile sulu ekstresi göstermiştir ($\% 69,32 \pm 2,21$) ve bunu metanol ekstresi takip eder etmiştir ($\% 63,04 \pm 0,03$). FRAP ve PRAP tayinlerinde ise en yüksek aktiviteyi metanol ekstresi göstermiştir. PRAP tayininde pozitif referans olan kersetinden daha aktif değerler hesaplanmıştır. Ek olarak benzer bir çalışmada DPPH yöntemine göre klorojenik asidin çok yüksek antioksidan özellik gösterdiği de bilinmektedir (Altun vd., 2013).

Özdemir ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, üç *Hypericum* türünde (*H. montbretii*, *H. orientale*, *H. perforatum*) antioksidan aktivite tayini için DPPH ve ABTS testleri yapılmıştır (Özdemir vd., 2020). Yaprak ekstrelerinin, çiçek ekstrelerinden daha yüksek aktivite gösterdiği bulunmuştur. ABTS tayinine göre 255.07-480.02 mg troloks ekivalan/g kuru ağırlık değer aralığında olarak yüksek etkinlik göstermiştir. DPPH yöntemine göre ise değerler 12.61 ve 35.64 mg troloks ekivalan/g kuru ağırlık arasındadır. Yaprak kısmının genellikle çiçeklerden daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu bilinir, bunun nedeni olarak da fenolik bileşenlerinin daha fazla olması gösterilir.

Hypericum türleri üzerinde yapılan bir başka araştırmada tokoferollerin çoklu doymamış açıl gruplarla etkileşerek lipitleri oksidatif strese karşı korudukları belirtilmiştir. Çalışılan materyallerden, *H. ericoides* bitkisinde bulunan yüksek δ -tokoferol miktarıyla antioksidan etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Hosni vd., 2017).

İtalya'nın farklı bölgelerinden toplanan *H. perforatum* bitkilerinin çalışıldığı bir araştırmada DPPH ve β -karoten yöntemleri kullanılarak antioksidan aktivite tayini yapılmıştır. Test edilen örneklerin hepsi yüksek aktivite göstermiştir. Ortalama değerler DPPH yöntemi için $\% 23.76$ (10 mg/mL örnek), β -karoten yöntemi için 0.84/60dk şeklindedir (Conforti vd., 2005).

Kelebek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *H. perforatum* bitkisinin infüzyonlarının polifenol temelli antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiştir (Kelebek, Sevindik ve Selli, 2019). Sonucuna göre

infüzyon süresi uzadıkça açığa çıkan hiperosid ve klorojenik asit miktarı artmış ve antioksidan miktarındaki artış da bu durumla ilişkilendirilmiştir.

1.5. Anti-tirozinaz Aktivite

İnsanlar, güzellik ve estetik anlayışları geliştikçe lekesiz ve açık renkli bir cildin izini sürmektedirler. Son zamanlarda cilt rengi açıcı kozmetik ürünlerin talebi fazlaca artmıştır (Dai, Gu ve Maeda, 2021). Asya başta olmak üzere dünya popülasyonunun yaklaşık % 15' i cilt rengi açıcı ürünlere yatırım yapmaktadır (Pillaiyar, Manickam, ve Namasivayam, 2017). Çin, Japonya ve Hindistan' daki marketlerce reklamı yapılan bu ürünlere yatırımda yıllık artış olmaktadır (Qian vd., 2020).

Cilt rengi, genetik profil ve cilt tipi birçok intrinsik faktörden; çevre kirliliği ve güneş ışığına maruziyet gibi birçok ekstrinsik faktörden etkilenmektedir. Rengin belirlenmesi ise melanozomların miktarı ve bunların ciltte dağıldığı alan ile orantılıdır (Qian vd., 2020).

Tirozinaz enzimi, polifenol oksidaz (PPO) olarak da bilinen bakır içerikli bir enzimdir. Melanin biyosentezinin hız kısıtlayıcı ilk iki basamağını katalize ettiği için biyosentezin temel enzimidir. Bu iki basamak sırasıyla L-tirozin' in L-DOPA'ya hidroksilasyonu ve L-DOPA' nın L-dopakinon'a oksidasyonu şeklindedir. Bu basamaklar her iki melanin tipinin oluşumu için ortaktır. Melanin seviyelerinin artması melazma oluşturabilir veya cilt kanserine sebep olabilir. Tirozinaz enziminin düzensiz ekspresyonu ve/veya aktivitesi lentigo senilis, urticaria pigmentosa, yaşla bağlantılı cilt hiperpigmentasyonları oluşturabilir. Tirozinaz enziminin inhibitörleri, gereksiz melanin sentezini azaltarak sağlıklı bir cilt için kilit rol oynamaktadır (Sarıkurkcu vd., 2020; Chiocchio vd., 2018). Aynı zamanda zararlı ultraviyole ışınlarından koruyucu etkisi ve toksik kimyasalları temizlemesiyle deri homeostazında önemli bir yere sahiptir (Lee, Baek, ve Nam, 2016).

Tirozinaz enzimi, hayvan, bitki ve mikroorganizmalar dahil olmak üzere birçok organizmada yaygın olarak görülür. Biyosentezinde rol oynadığı melaninler saç, cilt ve göz renginin belirleyici faktördür. Aynı zamanda, ultraviyole ışınlarını absorplayarak güneş ışığı hasarına karşı önemli bir rol oynar fakat fazla birikmesi yaşlılık belirtileri ya da kötü huylu melanoma gibi hiperpigmentasyon temelli cilt hasarlarına sebep olabilir. Tirozinaz enzimi, sebze ve meyvelerde kahverengileşmeyle ilişkili olan fenolik bileşen oksidasyonunu katalize eder. Ayrıca karides ve istakozda da siyah oksidasyon noktacılarına sebep olur. Bunların dışında, tarımsal zararlıların yaşam döngülerinde de yer almaktadır. Bunlara ek olarak, nörodejeneratif bir hastalık olan Parkinson rahatsızlığıyla da bağlantılı olan bir enzimdir

(Guillen Quispe vd., 2017; Hridya vd., 2015). Tüm bunların ışığında değerlendirildiğinde, doğal bitkisel kaynaklı tirozinaz enziminin inhibitörleri kozmetik, medikal ve gıda endüstrilerinde önemli bir yere sahiptir.

Ciltteki derinin ana bileşeni olan melanin pigmenti, melanositler tarafından melanozomlarda üretilir ve bu olaya melanogenez denir. Melanositler endokrin, immün, enflamatuvar ve merkezi sinir sistemiyle etkileşim içindedir. Melanositlerin aktivitesi bunlara ek olarak ilaveten UV radyasyon ve kimyasallar tarafından düzenlenir (Lee vd., 2016). Tüy, kürk, deride gördüğümüz renkler genel olarak melanositler tarafından belirlenir. Melanositlerden yakındaki keratinositlere gönderilen melanozomların farklı sayısı, büyüklük, dağılım ve yapıda olması pigmentasyon varyasyonlarına neden olur (Lin ve Fisher, 2007). Sarı/kırmızı olan feomelanin ve kahverengi/siyah olan ömelanin olmak üzere iki tip melanin vardır. Renk başta olmak üzere boyut, şekil ve taneciklerin paketlenmesiyle farklılaşırlar (Lee vd., 2016).

Kateşin, kersetin, ramnetin, kemferol gibi flavonoidler, hidrokinonlar ve türevleri, kalkonlar ile sentetik türevleri, stilbenler ile sentetik türevleri, kojik asit ile türevleri, aloesin, kumarin türevleri (esuletin), *p*-kumarik asit, kafeik asit, doğal oluşan benzaldehit ve benzoat türevleri gibi birçok doğal bileşenin tirozinaz enzim inhibitörü etkileri bilinmektedir (Lee vd., 2016).

Literatürde yer alan bir çalışmada Hindistan, Afrika ve Akdeniz bölgelerinden toplanan yüz tane bitkiye ait ekstraktlar, elastaz ve tirozinaz enzim inhibitörü etkileri yönünden taranmıştır. Sonucunda her iki enzimi de inhibe eden on yedi bitki seçilmiştir. Taranan bitkilerin içinde *H. perforatum* bitkisi de yer almaktadır fakat her iki enzim inhibisyonu da zayıf bulunmuştur. 50 µg/mL konsantrasyonunda hazırlanan ekstraktlar ile elastaz enzimini % 19 ve tirozinaz enzimini % 21 oranlarında inhibe etmiştir. Diğer yandan *H. hircinum* (toprak üstü kısımları), her iki enzimi de inhibe eden ve en aktif seçilen bitkiler arasındadır. *H. scruglii* türünün toprak üstü kısımları ise seçici olarak güçlü elastaz inhibitörü etki göstermiştir ve kozmetik alanında kırışıklık karşıtı olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Chiocchio vd., 2018). Bir başka çalışmada anti-tirozinaz aktivite için *H. laricifolium* bitkisi test edilmiş ve kersetin hariç diğer bileşenleri aktivite göstermemiştir. Güçlü tirozinaz enzim inhibisyonu yapan kersetinin, $14.29 \pm 0.3 \mu\text{M}$ IC_{50} değeriyle arbutinden (IC_{50} : $110.4 \pm 1.9 \mu\text{M}$) yüksek, kojik asitten (IC_{50} : $8.0 \pm 0.5 \mu\text{M}$) düşük etki gösterdiği bulunmuştur. Kersetinin aktivitesinin araştırıldığı bir başka deneyde, farklı konsantrasyonlarda kersetin içeren ve farklı alkol yüzdeleriyle hazırlanmış ekstraktlar kıyaslandığında, %70' lik metanol ekstresi 12,5 µg/mL kersetin miktarıyla en güçlü inhibitör etkiyi gösterdiği bulunmuştur (Guillen Quispe vd., 2017).

Sonuçları kojik asit eşdeğeri olarak ifade edilen bir çalışmada, Manisa'dan toplanmış olan *H. perforatum*'un anti-tirozinaz aktivitesi diğer bitkilere göre yüksek çıkmıştır. Sonuç; 28,89 mg KAEs/g ekstre şeklinde ifade edilmiş ve kersetinin bu sonuca pozitif olarak katkı sağladığı tahmin edilmiştir yorumu yapılmıştır (Sarıkurkcü vd., 2020). Uludağ'dan toplanan üç *Hypericum* türü üzerinde yapılan bir araştırmada anti-tirozinaz aktivite deneyinde kojik asit standart olarak kullanılmıştır. *H. perforatum*' un metanol ekstresinin enzim inhibisyon oranı % 48.22 olarak hesaplanırken bitkilerin içerdiği majör metabolitlerden olan fenolik moleküllerin bu etkiden sorumlu olabileceği savunulmuştur (Ersoy vd., 2019). Farklı bir lokasyonda yapılan çalışmada, İzmir'den toplanmış *H. perforatum*' un metanol, su ve etil asetat ekstreleri üzerinde anti-tirozinaz aktivite için çalışılmış ve sadece metanol ekstresi düşük oranlarda (% 19.21) etkili bulunmuştur (Altun vd., 2013).

*H. lydiu*m için yapılan bir çalışmada, anti-tirozinaz aktivite referans olarak kullanılan kojik asitten yüksek bulunmuş ve yine önceki makalelerde belirtildiği gibi bunun metanol ekstresindeki polifenollerden kaynaklandığı tartışılmıştır. Eruygur ve arkadaşlarına göre, fenolik bileşenler enzim aktivitesini inhibe ederken kendi yapılarındaki hidroksil grupları aracılığıyla tirozinaz enziminin aktif yoresiyle hidrojen bağları oluşturmaları ve böylelikle konformasyon değişikliklerine ya da sterik engele neden olurlar (Eruygur vd., 2019).

H. perforatum' un kökleri, çiçeksiz filizleri ve çiçekli filizleri üzerinde yapılan bir çalışmada, çiçekli/çiçeksiz filizlerin tirozinaz inhibisyon özellikleri kökten daha yüksek çıkmıştır. Çalışmada, ekstreler farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış ve kojik asitle kıyaslanmıştır. Minimum ve maksimum inhibisyon değerlerinin aralığı; çiçekli filizler % 83-87, çiçeksiz filizler % 80-90, kökler % 59-%69, kojik asit % 94-97 şeklindedir. Anti-tirozinaz aktivitenin klorojenik asit, flavonoller, oligomerik prosiyanidinlerin varlığıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Spesifik olarak kersetin, rutin, hiperosid, kersitrin, kemferol-3-O-rutinosid, prosiyanidin türevlerinin etkili olduğu anlaşılmıştır. Bu bulgular, kersetin ve kemferolün enzimin aktif bölgesinde 3-hidroksi-4-keto kısmının bakır ile şelat oluşturarak geri dönüşü olmayan tirozinaz inaktivasyonuna yol açtığını desteklemektedir (Tusevski vd., 2018).

Bir önceki araştırmayla paralel olacak şekilde, kersetinin doz bağımlı olarak asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimlerini yarışmalı olarak inhibe ettiğinin bulunduğu bir araştırmada, söz konusu molekülün tirozinaz enziminin monofenolaz ve difenolaz aktivitelerini de inhibe ettiği görülmüştür. Difenolaz inhibisyon etkisi geri dönüşümlü ve yarışmalı şeklindedir. Moleküler modelleme tekniği kullanılarak bu etkinin, kersetinin yapısındaki 3',4'-dihidroksi gruplarının enzimin aktif bölgesine bağlanarak

bakır ile şelat oluşturmamasından kaynaklandığı bulunmuştur. Bilinen başka bir fenolik olan 4,5-*O*-dikafeoilkinik asidin de melanositlerdeki tirozinaz aktivitesini ve melanin sentezini doza bağımlı inhibe ettiği, ayrıca tirozinaz ilişkili protein-1' in ekspresyonunu negatif olarak etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonunda ise tirozinaz enzimini inhibe eden en iyi doking pozu 3-*O*-kafeoilkinik aside ait olarak bulunmuştur (Mahomoodally vd., 2019)

3. Sonuç

Hypericum perforatum bitkisi çok uzun zamandır depresif bozuklukların giderilmesinde, yara ve yanıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Lisans bitirme tezi olarak planlanan bu derlemede medikal kullanımlarına ek olarak *H. perforatum* bitkisinin kozmetik olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. Derleme, bitkide görülen hakim bileşenleri ve sebep oldukları etkilerini incelemektedir. Kozmetik bileşen veya ürün olarak kullanılmasını sağlayan antioksidan ve anti-tirozinaz enzim aktiviteleri üzerine yapılan çalışmaları içermektedir. Kozmetik kullanımda veya sistemik kullanımda görülebilecek yan etkiler üzerinde durulmuştur.

4. Referanslar

- Alğın Yapar, E. (2018). “Fitokozmetikler”. *Türk Farmakope Dergisi* 3(1):110–16.
- Alğın Yapar, E., Tanrıverdi, S.T. (2016). “Anti-Aging Cosmetics Approaches and Components in Products”. *Balıkesir Health Sciences Journal* 5(2):99–109. <https://doi.org/10.5505/bsbd.2016.04696>.
- Altun, M. L., Sever Yılmaz, B., Erdogan Orhan, I., Saltan Citoglu, G. (2013). “Assessment of cholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant effects of *Hypericum perforatum* L. (St. John’s wort)”. *Industrial Crops and Products* 43(1):87–92. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.07.017>.
- Aršić, I., Žugić, A., Tadić, V., Tasić-Kostov, M., Mišić, D., Primorac, M., Runjaić-Antić, D. (2012). “Estimation of Dermatological Application of Creams with St. John’s Wort Oil Extracts”. *Molecules* 17:275–94. <https://doi.org/10.3390/molecules17010275>.
- Aslan, S. (2018). “HYPERICACEAE”. Ss. 368–74 içinde Türkiye’nin Doğal-Egzotik Ağaç ve Çalıları, editör Akkemik, Ü. Ankara: T.C. Orman ve Su İşleri Bakanlığı Orman Genel Müdürlüğü.
- Baytop, T. (1999). “*Hypericum perforatum*”. S. 256 içinde Türkiye’de Bitkilerle Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

- Chiocchio, I., M. Mandrone, C., Sanna, A., Maxia, M., Tacchini, F. P. (2018). "Screening of a hundred plant extracts as tyrosinase and elastase inhibitors, two enzymatic targets of cosmetic interest". *Industrial Crops and Products* 122(February):498–505. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.06.029>.
- Çırak, C., Kurt, D. (2014). "Hypericum species as important medicinal plants and their usage." *Anadolu* 24(1):38–52.
- Conforti, F., Statti, G. A., Tundis, R., Bianchi, A., Agrimonti, C., Sacchetti, G., Andreotti, E., Menichini, F., Poli, F. (2005). "Comparative chemical composition and variability of biological activity of methanolic extracts from *Hypericum perforatum* L." *Natural Product Research* 19(3):295–303. <https://doi.org/10.1080/14786410410001715596>.
- Liyun, D., Gu, L., Maeda, K. (2021). "Inhibitory Effect and Mechanism of Scutellarein on Melanogenesis". *Cosmetics* 8(15):1-12. <https://doi.org/10.3390/cosmetics8010015>.
- Eruygur, N., Ucar, E., Akpulat, H.A., Shahsavari, K., Safavi, S.M., Kahrizi, D. (2019). "In vitro antioxidant assessment, screening of enzyme inhibitory activities of methanol and water extracts and gene expression in *Hypericum lydiu*m". *Molecular Biology Reports* 46(2):2121–29. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04664-3>.
- Galeotti, N. (2017). "*Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions". *Journal of Ethnopharmacology* 200(February):136–46. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.016>.
- Gangemi, S., Minciullo, P.L., Miroddi, M., Chinou, I., Calapai, G., Schmidt, R.J. (2015). "Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products- Part 2: *Echinacea purpurea-Lavandula angustifolia*". *Contact Dermatitis* 72(4):193–205. <https://doi.org/10.1111/cod.12328>.
- Grafakou, M.E., Diamanti, A., Antaloudaki, E., Kyriotakis, Z., Ćirić, A., Soković, M., Skaltsa, H. (2020). "Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of three closely related *Hypericum* species growing wild on the island of Crete, Greece". *Applied Sciences* 10(8): 2823. <https://doi.org/10.3390/AP10082823>.

- Quispe, G., Nimesia, Y., Hwang, S.H., Wang, Z., Lim, S.S. (2017). "Screening of Peruvian medicinal plants for tyrosinase inhibitory properties: Identification of tyrosinase inhibitors in *Hypericum laricifolium* juss". *Molecules* 22(3): 402. <https://doi.org/10.3390/molecules22030402>.
- Karim, H., Msaâda, K., Taârit, M.B. Marzouk, B. (2017). "Fatty acid composition and tocopherol content in four Tunisian *Hypericum* species: *Hypericum perforatum*, *Hypericum tomentosum*, *Hypericum perforiatum* and *Hypericum ericoides* ssp. *roberti*". *Arabian Journal of Chemistry* 10: 2736–41. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.10.019>.
- Hemachandran, H., Amrita, A., Sankari, M., Doss, C.G.P., Gopalakrishnan, M., Gopalakrishnan, C., Siva, R. (2015). "Inhibitory effect of brazilein on tyrosinase and melanin synthesis: Kinetics and in silico approach". *International Journal of Biological Macromolecules* 81: 228–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.07.064>.
- Huang, H.S., Liaw, E.T. (2017). "Extraction optimization of flavonoids from *Hypericum formosanum* and matrix metalloproteinase-1 inhibitory activity". *Molecules* 22(12): 2172. <https://doi.org/10.3390/molecules22122172>.
- Istikoglou, C.I., Mavreas, V., Geroulanos, G. (2010). "History and therapeutic properties of *Hypericum perforatum* from antiquity until today." *Psychiatriki* 21(4): 332–36.
- Kelebek, H., Sevindik, O., Selli, S. (2019). "LC-DAD-ESI-MS/MS-based phenolic profiling of St John's Wort teas and their antioxidant activity: Eliciting infusion induced changes". *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies* 42(1–2): 9–15. <https://doi.org/10.1080/10826076.2019.1568257>.
- Koluman, A., Süzgeç-Selçuk, S. (2016). "Eczaneler'de Fitokozmetikler". *Marmara Pharmaceutical Journal* 20: 7–20. <https://doi.org/10.12991/mpj.201620774965>.
- Lee, S.Y., Baek, N., Nam, T-G. (2016). "Natural, Semisynthetic and Synthetic Tyrosinase Inhibitors". *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 31(1): 1–13. <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1004058>.
- Lin, J.Y., Fisher, D.E. (2007). "Melanocyte biology and skin pigmentation". *Nature* 445(22) :843–50. <https://doi.org/10.1038/nature05660>.

- Mahomoodally, M.F., Zengin, G., Zheleva-Dimitrova, D., Mollica, A., Stefanucci, A., Sinan, K.I., Aumeeruddy, M.Z. (2019). "Metabolomics profiling, bio-pharmaceutical properties of *Hypericum lanuginosum* extracts by *in vitro* and *in silico* approaches". *Industrial Crops and Products* 133: 373–82. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.03.033>.
- Miraldi, E., Biagi, M., Giachetti, D. (2006). "Chemical constituents and effect of topical application of Oleum Hyperici on skin sensitivity to simulated sun exposure". *Natural Product Communications* 1(3): 209–13. <https://doi.org/10.1177/1934578x0600100307>.
- Monte, D.D., Martino, L.D., Marandino, A., Fratianni, F., Nazzaro, F., Feo, V.D. (2015). "Phenolic content, antimicrobial and antioxidant activities of *Hypericum perforatum* L". *Industrial Crops and Products* 74: 342–47. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.04.036>.
- Napoli, E., Siracusa, L., Ruberto, G., Carrubba, A., Lazzara, S., Speciale, A., Cimino, F., Saija, A., Cristani, M. (2018). "Phytochemical profiles, phototoxic and antioxidant properties of eleven *Hypericum* species – A comparative study". *Phytochemistry* 152: 162–73. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.05.003>.
- Ng, K.W., Lau, W.M. (2015). "Skin Deep: The Basics of Human Skin Structure and Drug Penetration". Ss. 1–341 içinde *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement*, editör Dragicevic, N., Maibach, H.I. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Özdemir, N., Uzun, F., Gül, L.B., Gül, O., Çon, A.H. (2020). "Assessment of Phenolic Content, Antioxidant Properties and Antimicrobial Activity of Flower and Leaf Extracts from Some *Hypericum* Species Affected by Wild Habitat Altitude". *Alinteri Journal of Agriculture Sciences* 35(1): 62–68. <https://doi.org/10.28955/alinterizbd.739372>.
- Pirbalouti, A.G., Fatahi-Vanani, M., Craker, L., Shirmardi, H. (2014). "Chemical composition and bioactivity of essential oils of *Hypericum helianthemoides*, *Hypericum perforatum* and *Hypericum scabrum*". *Pharmaceutical Biology* 52(2): 175–81. <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.821663>.
- Qian, W., Liu, W., Zhu, D., Cao, Y., Tang, A., Gong, G., Su, H. (2020). "Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis (Review)". *Experimental and Therapeutic Medicine* 20(1): 173–85. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8687>.

- Rigat, M., Vallès, J., D'ambrosio, U., Gras, A., Iglésias, J., Garnatje, T. (2015). "Plants with topical uses in the Ripollès district (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula): Ethnobotanical survey and pharmacological validation in the literature". *Journal of Ethnopharmacology* 164: 162-179. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.01.055>
- Sarikurkcü, C., Locatelli, M., Tartaglia, A., Ferrone, V., Juszczak, A.M., Ozer, M.S., Tepe, B., Tomczyk, M. (2020). "Enzyme and biological activities of the water extracts from the plants *Aesculus hippocastanum*, *Olea europaea* and *Hypericum perforatum* that are used as folk remedies in Turkey". *Molecules* 25(5): 1202. <https://doi.org/10.3390/molecules25051202>.
- Süntar, I., Oyardı, O., Küpeli Akkol, E., Özçelik, B. (2016). "Antimicrobial effect of the extracts from *Hypericum perforatum* against oral bacteria and biofilm formation". *Pharmaceutical Biology* 54(6): 1065–70. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1102948>.
- Süntar, I., Küpeli Akkol, E., Yilmazer, D., Baykal, T., Kirmizibekmez, H., Alper, M., Yeşilada, E. (2010). "Investigations on the *in vivo* wound healing potential of *Hypericum perforatum* L." *Journal of Ethnopharmacology* 127(2): 468–77. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.10.011>.
- Thring, T.S.A., Hili, P., Naughton, D.P. (2009). "Anti-collagenase, anti-elastase and anti-oxidant activities of extracts from 21 plants". *BMC Complementary and Alternative Medicine* 9: 27. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-9-27>.
- Titck. 2005a. Doğal Ve Organik Kozmetik Bileşen Ve Ürün İddialarına İlişkin Kılavuz Sürüm 2.0.
- Titck. 2005b. Kozmetik Ürünler İle Sınır Teşkil Eden Ürünlere İlişkin Kılavuz Sürüm 3.0.
- Tusevski, O., Krstikj, M., Stanoeva, J.P., Stefova, M., Gadzovska Simic, S. (2018). "Phenolic profile and biological activity of *Hypericum perforatum* L.: Can roots be considered as a new source of natural compounds?" *South African Journal of Botany* 117: 301–10. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.05.030>.
- WHO. 2010. "Herba Hyperici". Ss. 201–27 içinde WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). Geneva: WHO Press.

- Wölflle, U., Seelinger, G., Schempp, C.M. (2014). “Topical application of St John’s wort (*Hypericum perforatum*)”. *Planta Medica* 80(2–3): 109–20. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351019>
- Yücel, A., Kan, Y., Yesilada, E., Akın, O. (2017). “Effect of St.John’s wort (*Hypericum perforatum*) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report”. *Journal of Ethnopharmacology* 196: 236–41. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.12.030>.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 09



Hemşirelik Eğitiminde Simülasyon
(Eda Ünal, Aysel Özdemir)

Hemşirelik Eğitiminde Simülasyon

Eda Ünal¹, Aysel Özdemir²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü,
E-mail: edaunal@uludag.edu.tr

² Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü,
E-mail: ayoazdemir@uludag.edu.tr

1. Giriş

Günümüzde bilim ve teknoloji alanındaki gelişmeler, küreselleşme, demografik yapının değişimi sağlık bakım hizmetini etkiledi (Meum ve ark., 2020). Sağlık bakım hizmeti içinde büyük bir çoğunluğu oluşturan hemşirelik disiplini de bu değişimden etkilendi. Bu değişim, hemşirelik uygulamalarında nitelikli hemşirelerin yetiştirilmesini zorunlu kılarken eğitim sisteminin de bu yönde şekillenmesini sağladı. Bu süreçte farklı eğitim yöntemleri kullanılmaya başlandı. Bu yöntemlerden olan Simülasyon etkili bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır (Raman ve ark., 2020). Simülasyonun aktif öğrenmeyi içeren pedagojik yapısı öğrencilerin bilişsel, duyuşsal ve psikomotor öğrenme alanlarında etkili olarak teknik ve teknik olmayan bilgi, beceri ve tutumların öğretilmesinde giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır (Kim ve ark., 2016).

2. Tanım

Simülasyon bir şeyin benzeri anlamına gelen “similis” kökünden gelir. Bir diğer anlamı benzetimdir. Gaba’ ya göre simülasyon deneyimleri değiştirmek veya geliştirmek için bir rehber eşliğinde gerçek bir dünyanın var olan yönlerini anımsatma ya da taklit etmektir (Gaba, 2004). Jeffries’na göre ise simülasyon hastanın klinik durumuna uygun bakım için manken, aktör ya da standardize hasta kullanan bir öğretim stratejisidir (Jeffries, 2005). Simülasyon, eğitimler tarafından hazırlanan güvenli bir ortamda öğrencilerin bilişsel bilgi, prosedürel ve tutumsal alanlarda bilgi ve beceri geliştirmelerini sağlayan onları klinik uygulamaya hazırlayan aktif bir öğretme-öğrenme stratejisidir (Kim ve ark., 2016). Ayrıca, öğrencilere gerçeğe yakın tekrarlanabilir klinik ortamlar sunarak deneyimlerle öğrenmesini sağlayan yenilikçi pedagojik bir öğretim stratejisidir (Cook ve ark., 2011).

3. Tarihçe

Simülasyonun tarihi 5000 yıl öncesine dayanmaktadır. Simülasyonlar ilk olarak “Weich” olarak bilinen Çin savaş oyunlarında kullanılmıştır (Yıldırım

ve ark., 2019). Sonraki yıllarda bu oyunlar ordu ve donanma stratejilerinin gelişimi için kullanılmıştır. Simülasyon 1800’lü yıllardan itibaren ordu planlarının düzenlenmesine yardımcı olmuştur (Cunningham ve ark., 2018).

Simülasyon tarihindeki önemli bir diğer gelişme 1929 yılında Edward Link tarafından geliştirilen ilk uçak simülatörüdür. Amerika’da 1934 yılında kötü hava şartlarının ölümcül kazalara neden olması sonrasında önem kazanmıştır.

Tıp eğitiminde simülasyonun kullanımı 1950 yıllarda başlamıştır. İlk tıp simülatörleri 16-17. yüzyılda bebek ve anne ölümlerini azaltmak amacı ile obstetrik becerilerin eğitimi ve sınanmasında kullanılan “phantom” isimli mankenlerdir (Yıldırım ve ark., 2019). Daha sonra 20. yüzyılda resüsitasyon eğitimi için geliştirilen Ressusi-Anni isimli maketler eğitimde kullanılmıştır. Bu maketler hava yolu açılması, temel yaşam desteğini öğretmek için kullanılmıştır. Günümüzde yeni geliştirilen Ressusi-Anni bilgisayar sürücülü modelleri kullanılmaktadır (Karabacak & Çekingen, 2019).

Bu alandaki önemli bir gelişme 1960 yıllarda üretilen ilk insan simülatörü Sim One’dır. Sim One insan hareketlerini taklit etmekte, cevap vermekte, ağzını açıp kapatmakta, gözlerini kırpmaktadır. Ayrıca bu simülatörden kalp atımı ve senkronize karotis nabız alınabilmekte, damar içi ilaç uygulanabilmekte ve kan basıncı ölçülebilmektedir (Yıldırım ve ark., 2019).

1990’larda ise gerçekliği yüksek simülatör kullanımı başlamıştır. 1980’lerden sonra fizyolojik tepkileri taklit edebilen ve gerçek geri bildirim sağlayabilen bilgisayar sistemleri üretilmiştir. Stanford ve Florida Üniversitelerinden iki grup araştırmacı üst düzey simülatör üretimi için çalışmış ve ilk Kapsamlı Anestezi Simülasyon Ortamı’nı ve Anestezi Simülatörünü geliştirmişlerdir (Yıldırım ve ark., 2019).

2000 yıllarında Leardal, SimMan mankenini, Medical Education Technologies Inc Acil Bakım Simülasyon mankenini (METI) üretmiştir. 2005 yılında her iki üretici de bilgisayarlı bebek mankenlerini üretmiştir (Rosen ve ark., 2008).

4. Simülasyonun Sınıflandırılması

Simülasyon eğitimleri kullanılan simülatörlere, teknolojik simülasyon seviyesine ve gerçeklik durumuna göre farklı sınıflandırılmaktadır.

1.Canlı Simülasyon: Katılımcıların gerçek sistemler veya insanlarla etkileşime girdiği simülasyonlardır. Standardize hasta rolünün canlandırılması örnektir (Kocatepe & Ocaktan, 2019).

2.Sanal Simülasyon: Katılımcıların simüle edilmiş sanal sistemler ile etkileşime girdiği simülasyonlardır. Örnek olarak bilgisayar tabanlı sanal

gerçekliğe dayalı ameliyat simülasyonu verilebilir(Kocatepe & Ocaktan, 2019).

3.Yapısal Simülasyon: Simüle sistemler ve simüle bireylerin etkileşimi şeklinde yapılandırılmış simülasyon uygulamalarıdır. Örnek olarak simüle ameliyathanede katılımcıların sanal gerçekliği kullanarak yaptıkları simülasyon eğitimleridir (Kocatepe & Ocaktan, 2019).

4.Hibrid: Canlı, sanal, yapısal modellerin farklı kombinasyonlarla aynı simülasyon oturumu içinde bir arada kullanıldığı simülasyondur (Kocatepe & Ocaktan, 2019; Yılmaz & Sarı, 2021).

5. Simülasyon Çeşitleri

5.1. Düşük ve Orta Düzey Teknolojik Özelliklere Sahip Manken veya Maketler ile Simülasyon: Kısmi görev simülatörleri, insan vücudunun yalnız bir anatomik bölümünü temsil eden manken ve ekipmanlardır. Temel psikomotor becerilerin öğrenilmesine olanak sağlar(Bradley, 2006). Düşük düzey bu maketlerin bazı çeşitleri temel becerilerde yetkinliği artırır ve ustalaşmayı sağlar. Orta düzey teknolojik özelliklere sahip manken ya da maketler ise çeşitli kalp, akciğer, bağırsak seslerinin öğrenilmesinde kullanılan entegre araçlardır.

5.2. Bilgisayar ve İnternet Tabanlı Simülasyonlar: Bilgisayar destekli simülasyonlar insan fizyolojisini, belirli görevleri veya ortamları çeşitli yönleriyle modellemek için tasarlanmıştır. Bu simülasyon türü katılımcılara karşılaştıkları bir durum ile ilgili klinik karar verme ve eylemlerine ilişkin geri bildirim alabilecekleri bir öğrenme fırsatı sunar. Bilgisayar destekli sanal eğitimler yerinde simülasyonun maliyetlerini ortadan kaldırır (Bediang ve ark., 2011). Bağımsız veya gruplar halinde öğrenime izin verir. Her bir eğitim modülü öğrencilerin istediği zaman, istediği yer de katılımına olanak sağlar. Kolay olması, katılımcı ve kolaylaştırıcıya daha az stres yaratması nedeniyle tercih edilirken, gerçek ortamı sağlayamaması nedeniyle sorunlar oluşturmaktadır.

5.3. Sanal Gerçeklik ve Haptik Sistemler: Sanal gerçeklik sürükleyici bir yapay ortamdır. İnsan ve makine arasındaki iletişimi artırmak için geliştirilen insan duygularına hitap eden, etkileşimli, öğrenmede etkili bilgisayara dayalı çoklu ortam teknolojisidir (Bayram & Çalışkan, 2021) Haptik sistem bilgisayar tarafından oluşturulan sanal ortamda yapılan girişimlerin simülasyon programı tarafından duyuşsal uyarana karşı mekanik etkiyi ve fizyolojik tepkiyi canlandıran elektronik sistemlerdir (Doğan ve ark., 2021; Everson ve ark., 2021).

5.4. Standardize/Simüle Hasta: Ücret karşılığı bir aktörün, hastanın ya da gönüllü bireylerin gerçek bir hastanın rolünü canlandığı simülasyon

yöntemidir. Katılımcıların hasta yönetimi, klinik tanı, öykü alma, iletişim, profesyonel beceri eğitimleri için kullanılır (Brown & Tortorella, 2020).

5.5. Yüksek Gerçeklik Simülasyon: Katılımcı müdahalelerine gerçekçi fizyolojik yanıt sağlayan bilgisayar tabanlı tam vücut mankenini kullanan simülasyondur. Bu mankenlerden kalp, akciğer, nabız, bağırsak sesleri alınabilmekte, pulse oksimetre ve elektrokardiyogram ile sonuçlar moniterize edilmektedir. Yüksek gerçeklik simülasyonları öğrencilere sözel yanıtlar vermektedir. Yüksek gerçeklikli simülasyonlar katılımcılara iletişimi, önceliklendirmeyi, ekip çalışmasını, teknik becerileri ve eleştirel düşünme yetkinlikleri sağlar (Kocatepe & Ocaktan, 2019).

6. Simülasyonun Sağlık Alanında Kullanımı

Modern sağlık simülasyonu son 20 yılda hızla genişledi, gelişti, büyüdü ve önemli ölçüde değişti (Eppich & Reedy, 2022) Resüsitasyon eğitimi (Cheng ve ark., 2018), anestezi ve acil tıp kökenli sağlık simülasyonu diğer uzmanlıklara, disiplinlere ve mesleklere genişledi. COVID-19 pandemisiyle giderek artan bir şekilde klinik pratiğin yerine simülasyon benimsenmiştir. Son zamanlarda yüksek kaliteli manken tabanlı simülasyon modalitelerine ilgi arttı. Simüle edilmiş hasta metodolojisi ve çeşitli simülasyon modalitelerini entegre eden hibrit simülasyonlar kullanılmaktadır. Simülasyon ruh sağlığı ve sosyal hizmet ve hasta güvenliği alanında kullanılmaya başlandı (Kameg ve ark., 2022).

7. Hemşirelik Eğitiminde Kullanımı

Hemşirelik eğitimi süreci bilişsel, duyuşsal ve psikomotor öğrenme alanlarını kapsayan bir eğitim sistemini gerektirir. Hemşirelik eğitimin temel amaçlarından biri hemşirelik öğrencilerinin bilgilerini pratiğe aktarmalarını sağlamak ve klinik uygulama yetkinliği kazandırmaktır (Kim ve ark., 2016). Simülasyon hemşirelik öğrencilerine gerekli klinik becerileri kazandırmak için uygun pratik ortamlar ve fırsatlar sunar. Simülasyon, bilişsel(bilme), psikomotor(yapma) ve duyuşsal (hissetme) alanların öğrenilmesine olanak sağlar (Parry ve ark., 2019). Simülasyonun hemşirelik eğitiminde kullanılmaya başlaması 1960'lara dayanır (Karabacak & Kaniğ, 2019). Günümüzde hemşirelik simülasyonlarının klinik uygulamaların bir parçası olarak benimsenmesi hızla artmaktadır. Özellikle COVID-19 pandemisinden kaynaklanan sosyal mesafe önlemleri nedeniyle klinik uygulamaların zorunlu bir yardımcısı haline gelmiştir (Cha & Jeong, 2022).Hem COVID-19 salgını ve hem de teknolojinin gelişmesi bu süreci hızlandırmıştır.

Yapılan çalışmalar hemşirelik eğitiminde simülasyon kullanımının öğrencilerin çeşitli konularda bilgi, beceri ve tutum geliştirdiğini göstermiştir (Meakim ve ark., 2013). Lapkin ve ark. tarafından yapılan sistematik

incelemede simülasyon kullanımının öğrencilerin bilgi, eleştirel düşünme ve kritik hastaları fark edebilme becerilerini geliştirdiğini bulmuştur (Lapkin ve ark., 2010). Benzer bir çalışma simülasyonun, öğrencilerin eleştirel düşünme, klinik muhakeme, özgüven, ekip çalışması, bakım ve güvenlik becerilerinin geliştirdiğini saptamıştır (Fonseca ve ark., 2022). Başka bir çalışma ise öğrencilerin empati becerilerinin gelişiminde etkili olduğunu saptamıştır (Eost-Telling ve ark., 2021). Bir diğer çalışma ise simülasyonun öğrencilerin kaygısını azalttığı, öz güvenini artırdığı fakat stres üzerinde etkisinin net olmadığını bulmuştur (Silva ve ark., 2022). Simülasyon çeşitlerinden hibrit simülasyon kullanımının öğrencilerin iletişim, empati becerilerin öğrenilmesinde etkili olduğunu saptamıştır (Arabpur ve ark., 2021; Dunbar-Reid ve ark., 2015). Ülkemizde yapılan başka bir çalışma hibrit tabanlı simülasyon eğitiminin öğrencilerin kendi kendine meme muayenesi bilgi, becerisi, patolojileri doğru değerlendirme becerilerini geliştirdiğini ve öğrenci motivasyonunu, heyecanını artırdığı, kaygılarını azalttığını bulmuştur (Özdemir & Ünal, 2022). Yine benzer olarak hibrit simülasyon yönteminin hemşirelik öğrencilerinin intramüsküler enjeksiyon becerisini geliştirdiğini saptamıştır (Zeyrek, 2020). Yüksek gerçeklik simülatörlü yanık eğitiminin öğrencilerin yanığı olan hastaya bakım planlama becerisini geliştirdiğini saptamıştır (Onarıcı & Karadağ, 2021). Benzer başka bir çalışma yüksek gerçeklikli insan simülasyonunun öğrencilerin foley kateter becerilerini geliştirdiği, öğrenci memnuniyetini, özgüven düzeyini artırdığını saptamıştır (Özdemir, 2021). Simülasyonun temel şartlarına uyulduğunda hemşirelik öğrencilerinin öğrenme konusundaki güvenlerini, memnuniyetlerini ve öz yeterliliklerini geliştirdi bulunmuştur (Lei ve ark., 2022).

Yüksek gerçekliğe sahip simülasyonlarla yapılan çalışmalar, öğrencilerde eleştirel düşünmeyi (Goodstone ve ark., 2013) bilgiyi (Yuan ve ark., 2012), klinik akıl yürütmeyi (Lapkin ve ark., 2010) ve özgüveni (Labrague ve ark., 2019) arttırdığı, kaygıyı (Labrague ve ark., 2019) azalttığını saptamıştır.

8. Avantajları

Simülasyon eğitimcilerin ilgili senaryoları sistematik olarak tasvir ederek gerçekçi ve güvenli klinik ortamlar sağlamak için mankenleri simülatörleri, standardize hastaları kullandığı yenilikçi bir hemşirelik eğitimi yöntemidir. Simülasyonun çeşitli avantajları vardır. Simülasyon teorik bilgilerini simülasyonda uygulayarak öğrencilerin klinik becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur. Hastaya zarar vermeden güvenli bir öğrenme ortamı sağlar (Silva ve ark., 2022). Bu aynı zamanda olası hata riskini ve gerçek hastalar üzerindeki zararlı etkileri azaltır (Medley & Horne, 2005). Simülasyonun deneyime dayalı öğrenme imkanı sunması öğrencilerin kendilerine güvenini

arttırır ve klinik karar verme becerilerinin gelişimini sağlar (Zieber & Sedgewick, 2018). İnsan vücudundaki fizyolojik etkileri gözlemleme, aktif öğrenme imkanı sunar. Tekrarlanan simülasyon tabanlı eğitim yoluyla, hemşirelik öğrencileri klinik becerilerini geliştirebilir (Stayt ve ark., 2015 ; Torkshavand ve ark., 2020). Simülasyon aynı zamanda öğrencilere güvenli bir ortamda iletişim, işbirliği ve temel hemşirelik becerilerini uygulama fırsatı sunar (McEwing ve ark., 2021).

9. Zorlukları

Simülasyonun çeşitli zorlukları vardır. Bunlar: maliyetli olması; simülasyon öncesi eğitimcilerin senaryoları geliştirebilmesi, planlayabilmesi ve uygunluğunu değerlendirebilmesi için çok fazla zamana ihtiyaç olması, öğrencinin simülasyona karşı anksiyete geliştirmesi, öğrencinin klinik ortamın yapaylığını algılaması, kaliteli bir eğitim için az sayıda öğrenciyle çalışılabilmesidir (Öztürk, 2022).

10. Halk Sağlığı Hemşireliğinde Kullanımı

Amerikan Halk Sağlığı Derneği (APHA) halk sağlığı hemşireliğini, hemşirelik ile sosyal ve halk sağlığı bilimlerinden gelen bilgileri kullanarak popülasyonların sağlığını geliştirme ve koruma uygulaması olarak tanımlanmaktadır (APHA, 2021). Halk sağlığı hemşireleri, toplum sağlığının korunması, geliştirilmesi, hastalıkların erken tanınması için makro düzeyde uygulamalar yapar. Bunun yanında genellikle savunmasız nüfuslarda doğrudan hasta bakımını sağlar (McEwing ve ark., 2021).

Simülasyon etkinlikleri hemşirelik eğitimi ve deneysel öğrenme fırsatları sağlamak için değerlidir. Simülasyon senaryoları klinik hemşirelik uzmanlığına odaklanmıştır. Hemşirelik öğrencileri tedavi alanları gibi akut bakım ortamları dışında evde bakım, okullar ve diğer ayaktan hemşirelik bakım uygulamalarının yapılmasını sağlayan alanlarda da yaygınlaşmaktadır. Simülasyonu toplum sağlığında kullanmak, sağlık hizmeti ortamındaki akuttan toplum temelli ortamlara geçişlere yanıt olarak ihtiyaç duyulan eleştirel düşünme, kültürel bakabilme ve hasta merkezli bakım becerilerinin kazanılmasına olanak tanır (Distelhorst & Wyss, 2013). Literatürde toplum sağlığı ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Genellikle çalışmalarda rol play ve standardize hasta kullanılmıştır. Ev ziyaretlerinin ve iletişim becerilerinin öğretilmesinde kullanılan simülasyon öğrencilerin iletişim becerilerini geliştirdiği ve kaygılarını azalttığını saptamıştır (Eaton ve ark., 2012). Başka bir çalışmada bulaşıcı hastalık salgılarına yönelik acil durum hazırlığının öğretilmesinde simülasyon kullanılmıştır (Morrison & Catanzaro, 2010). Halk sağlığı hemşireliğinde simülasyon kullanımı öğrencilerin eleştirel düşünme, iletişim, kültürel farkındalık, ev ortamında bireyi ve aileyi

değerlendirme, aktif öğrenme ve iş birliği yeterlilikleri için önemlidir (Aslan, 2021).

11. Sonuç

Simülasyon çeşitli türleriyle hemşirelik eğitiminde mesleki bilgi ve beceriler yanında iletişim, eleştirel düşünme gibi profesyonel becerilerin gelişiminde önemli bir yere sahiptir.. Hemşirelik eğitiminde basit simülasyon modellerinden günümüz teknolojisine uygun modelleriyle gelişerek kullanılmaya devam etmektedir. Simülasyon klinik eğitim yanında toplum sağlığı becerilerinin gelişiminde kullanılmaktadır. Hemşirelik eğitiminde kullanımı daha da yaygınlaştırılmalıdır.

12. Referanslar

- American Public Health Association (APHA). 2021. About public health nursing. 01.12.2022 tarihinde <https://www.apha.org/apha-communities/member-sections/public-health-nursing/who-we-are> adresinden erişildi.
- Arabpur, A., Farsi, Z., Butler, S., & Habibi, H. (2022). Comparative effectiveness of demonstration using hybrid simulation versus task-trainer for training nursing students in using pulse-oximeter and suction: A randomized control trial. *Nurse Education Today*, 110, 105204.
- Aslan, F. (2021). Use of simulation practices in public or community health nursing: findings from mixed-methods systematic review. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 35, 1050-1056.
- Bayram, Ş. B., & Çalışkan, N. (2021). An Innovative Approach in Psychomotor Skill Teaching for Nurses: Virtual Reality Applications. *Journal of Education and Research in Nursing*, 18, 356-362.
- Bediang, G. W., Bagayoko, C. O., Raetzo, M. A. E., & Geissbuhler, A. (2011). Relevance and usability of a computerized patient simulator for continuous medical education of isolated care professionals in sub-saharan Africa. *Studies in Health Technology and Informatics*, 169, 666-670.
- Bradley, P. (2006). The history of simulation in medical education and possible future directions. *Medical Education*, 40(3), 254-262.
- Brown, W. J., & Tortorella, R. A. (2020). Hybrid medical simulation—a systematic literature review. *Smart Learning Environments*, 7, 1-16.

- Cha, C., & Jeong, S. (2022). Nursing simulation practicum for delivery care: A scoping review. *Nurse Education Today*, 114, 105391. doi: 10.1016/j.nedt.2022.105391.
- Cheng, A., Nadkarni, V. M., Mancini, M. B., Hunt, E. A., Sinz, E. H., Merchant, R. M., ... & Bhanji, F. (2018). Resuscitation education science: educational strategies to improve outcomes from cardiac arrest: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 138, e82-e122.
- Cook, D. A., Hatala, R., Brydges, R., Zendejas, B., Szostek, J. H., Wang, A. T., ... & Hamstra, S. J. (2011). Technology-enhanced simulation for health professions education: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 306, 978-988.
- Cunningham, S., Foote, L., Sowder, M., & Cunningham, C. (2018). Interprofessional education and collaboration: A simulation-based learning experience focused on common and complementary skills in an acute care environment. *Journal of Interprofessional Care*, 32, 395-398.
- Distelhorst, K. S., & Wyss, L. L. (2013). Simulation in community health nursing: A conceptual approach. *Clinical Simulation in Nursing*, 9, e445-e451.
- Doğan, D., Erol, T., & Mendi, A. F. (2021). Sağlık Alanında Karma Gerçeklik. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 29, 11-18.
- Dunbar-Reid, K., Sinclair, P. M., & Hudson, D. (2015). Advancing renal education: hybrid simulation, using simulated patients to enhance realism in haemodialysis education. *Journal of Renal Care*, 41, 134-139.
- Eaton, M. K., Floyd, K., & Brooks, S. (2012). Student perceptions of simulation's influence on home health and hospice practicum learning. *Clinical Simulation in Nursing*, 8, e239-e247.
- Eost-Telling, C., Kingston, P., Taylor, L., & Emmerson, L. (2021). Ageing simulation in health and social care education: A mixed methods systematic review. *Journal of Advanced Nursing*, 77, 23-46.
- Eppich, W., & Reedy, G. (2022). Advancing healthcare simulation research: innovations in theory, methodology, and method. *Advances in Simulation*, 7, 1-4.

- Everson, T., Joordens, M., Forbes, H., & Horan, B. (2022). Virtual reality and haptic cardiopulmonary resuscitation training approaches: A review. *IEEE Systems Journal*, 16, 1391-1399.
- Fonseca, L. M. M., Siqueira, K. M., de Góes, F. D. S. N., Ribeiro, L. M., & Aredes, N. D. A. (2022). The simulation design in health and nursing: A scoping review. *Nursing Open*. doi: 10.1002/nop2.1466.
- Gaba, D.M. (2004). The future vision of simulation in helath care. *Qual Saf Health Care*, 13, i2-i10.
- Goodstone, L., Goodstone, M. S., Cino, K., Glaser, C. A., Kupferman, K., & Dember-Neal, T. (2013). Effect of simulation on the development of critical thinking in associate degree nursing students. *Nursing Education Perspectives*, 34, 159-162.
- Jeffries, P.R. (2005). A framework for designing, implementing, and evaluating: Simulations used as teaching strategies in nursing. *Nursing Education Perspectives*, 26,96-103.
- Kameg, K., Kaufmann, J., Cline, T., & Kameg, B. (2022). Incorporation of Child & Adolescent Mental Health Standardized Patient Simulations to Provide Interprofessional Education for Graduate Students. *Issues in Mental Health Nursing*, 43,1-6. doi: 10.1080/01612840.2022.2072031.
- Karabacak, Ü., & Çekingen, Y.Ş. (2019). Simülasyonun tarihçesi. Karabacak, Ü., Uğur,E. (Ed). *Sağlık Bilimlerinde Simülasyon Kavramdan Uygulamaya*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,35-43.
- Karabacak, Ü., & Kaniğ, M. (2019). Hemşirelik Eğitiminde Simülasyon Kullanımı. Karabacak, Ü., Uğur,E. (Ed). *Sağlık Bilimlerinde Simülasyon Kavramdan Uygulamaya*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,35-43.
- Kocatepe, V., & Ocaktan, N. (2019). Simülasyon türleri. Karabacak, Ü., Uğur,E. (Ed). *Sağlık Bilimlerinde Simülasyon Kavramdan Uygulamaya*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,35-43.
- Kim, J., Park, J. H., & Shin, S. (2016). Effectiveness of simulation-based nursing education depending on fidelity: a meta-analysis. *BMC Medical Education*, 16, 1-8.
- Labrague, L. J., McEnroe-Petitte, D. M., Bowling, A. M., Nwafor, C. E., & Tsaras, K. (2019). High-fidelity simulation and nursing students' anxiety and self-confidence: A systematic review. In *Nursing Forum*, 54, 358-368.

- Lapkin, S., Levett-Jones, T., Bellchambers, H., & Fernandez, R. (2010). Effectiveness of patient simulation manikins in teaching clinical reasoning skills to undergraduate nursing students: A systematic review. *Clinical Simulation in Nursing*, 6, e207-e222.
- Lei, Y. Y., Zhu, L., Sa, Y. T. R., & Cui, X. S. (2022). Effects of High-Fidelity Simulation teaching on nursing nursing students' knowledge, professional skills and clinical ability: A Meta-analysis and systematic review. *Nurse Education in Practice*, 60, 103306.
- McEwing, E., Placide-Reaves, R., Matsuda, Y., Prather, S., & Everett-Thomas, R. (2021). Assessing Undergraduate Student Nurses' Performance in Various Public Health Roles Using Simulation. *Journal of community health nursing*, 38, 139-150.
- Meakim, C., Boese, T., Decker, S., Franklin, A. E., Gloe, D., Lioce, L., ... & Borum, J. C. (2013). Standards of best practice: Simulation standard I: Terminology. *Clinical Simulation in Nursing*, 9, S3-S11.
- Medley, C. F., & Horne, C. (2005). Using simulation technology for undergraduate nursing education. *Journal of Nursing Education*, 44, 31-34.
- Meum, T. T., Slettebø, Å., & Fossum, M. (2020). Improving the use of simulation in nursing education: Protocol for a realist review. *JMIR Research Protocols*, 9, e16363.
- Morrison, A. M., & Catanzaro, A. M. (2010). High-fidelity simulation and emergency preparedness. *Public Health Nursing*, 27, 164-173.
- Önarıcı, M., & Karadağ, M. (2021). The Effect of Simulation Method on Nursing Students' Burn Patient Care Planning: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Burn Care & Research*, 42, 1011-1016.
- Özdemir, A., & Ünal, E. (2022). The effect of breast self-examination training on nursing students by using hybrid-based simulation on knowledge, skills, and ability to correctly evaluate pathological findings: Randomized Controlled Study. *Nurse Education in Practice*, 66, 103530.
- Özdemir, N.G. (2021). Hemşirelik eğitiminde foley kateter uygulama becerisinin kazandırılmasında gerçekliği yüksek simülasyon yönteminin etkinliği. (Doktora Tezi). <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp.684145>.

- Öztürk, M.H. (2022). Hemşirelikte simülasyon eğitimi için göz takip cihazının geliştirilmesi ve etkinliğinin incelenmesi: Çift kör randomize kontrollü bir çalışma (Doktora Tezi). <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>. (748875).
- Raman, S., Labrague, L. J., Arulappan, J., Al-Zaabi, O. A. M., Natarajan, J., & Cyril Vincent, S. (2020). Experiences of Arab male nursing students during high fidelity maternity simulation training. In *Nursing Forum*, 55, 92-98.
- Rosen, K. R. (2008). The history of medical simulation. *Journal of Critical Care*, 23, 157-166.
- Silva, G. O., e Oliveira, F. S., Coelho, A. S. G., Cavalcante, A. M. R. Z., Vieira, F. V. M., Fonseca, L. M. M., ... & Aredes, N. D. A. (2022). Effect of simulation on stress, anxiety, and self-confidence in nursing students: Systematic review with meta-analysis and meta-regression. *International Journal of Nursing Studies*, 133, 104282.
- Stayt, L. C., Merriman, C., Ricketts, B., Morton, S., & Simpson, T. (2015). Recognizing and managing a deteriorating patient: a randomized controlled trial investigating the effectiveness of clinical simulation in improving clinical performance in undergraduate nursing students. *Journal of Advanced Nursing*, 71, 2563-2574.
- Torkshavand, G., Khatiban, M., & Soltanian, A. R. (2020). Simulation-based learning to enhance students' knowledge and skills in educating older patients. *Nurse Education in Practice*, 42, 102678.
- Yıldırım, D., Özer, Z., Kocaağalar, E., & Bölüktaş, R. P. (2019). Eğitimde inovasyon: sağlık eğitiminde simülasyon kullanımı. *Bilgi Ekonomisi ve Yönetimi Dergisi*, 14,33-41.
- Yılmaz, D. U., Sarı, D. 2021. Examining the effect of simulation-based learning on intravenous therapy administration'knowledge, performance, and clinical assessment skills of first-year nursing students. *Nurse Education Today*, 102, 104924.
- Yuan, H. B., Williams, B. A., Fang, J. B., & Ye, Q. H. (2012). A systematic review of selected evidence on improving knowledge and skills through high-fidelity simulation. *Nurse Education Today*, 32, 294-298.
- Zeyrek, A.Ş. (2020). Hemşirelik öğrencilerinin intramüsküler enjeksiyon becerisinin geliştirilmesinde hibrit simülasyonun etkisi. (Doktora Tezi). <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>. (605978).

Zieber, M., & Sedgewick, M. (2018). Competence, confidence and knowledge retention in undergraduate nursing students—A mixed method study. *Nurse Education Today*, 62, 16-21.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 10



Topographic Variation in Chondrocytes Volume in the Bovine Articular Cartilage

(Ekrem Çiçek)

Topographic Variation in Chondrocytes Volume in the Bovine Articular Cartilage

Ekrem Çiçek

*Department of Physics, Faculty of Art and Science,
Mehmet Akif Ersoy University, Burdur, Turkey
E-mail: ekremcicek85@gmail.com*

1. Introduction

Articular cartilage is a hypoxic and avascular connective tissue. Articular cartilage acts as a surface layer enabling load transmission. (Goodwin et al., 2010). Articular cartilage develops topographically heterogeneous during growth under influence of mechanical loading (Barbero et al., 2004). So, cartilage thickness varies over the joint surface. The molecular components can vary in their interactions at different surface locations. They can have complex topographical variations in even small differences (Goodwin et al., 2010; Akkiraju & Nohe, 2015).

The chondrocytes are the only cell type in cartilage. They contain just 10% of the volume of cartilage (Helminen et al., 2000). Chondrocytes main roles are to maintain the integrity of articular cartilage (Findlay & Atkins, 2014). The chondrocytes are delicate to their mechanical surroundings. So, the metabolism of the chondrocytes is influenced by local loading conditions. Changes in the articular cartilage are mediated by the chondrocytes (Helminen et al., 2000; Willey et al., 2013). The metabolism of proteoglycans by chondrocytes varies with weight-bearing region (Ramakrishnan et al., 2011).

The injury response of the cartilage is inefficient since it is an avascular tissue (Lee et al., 2016). Chondrocyte death after injury may contribute to the pathogenesis of osteoarthritis. The dead chondrocytes are not easily replaced since they have poor proliferative capacity. This capacity further diminishes with age (Rogers et al., 2006; Sophia et al., 2009).

Chondrocyte shapes are different in different zones in articular cartilage. The applied force reduces chondrocyte volume. Mechanical load results in chondrocyte compression in articular cartilage (Little & Ghosh, 1997). They are flat in the superficial, spherical in the middle zone and elongated in the radial zone (Abusara et al., 2011).

Chondrocytes are receiving more attention since articular cartilage is inadequate for self-repair (Hamann et al., 2014; Lee et al., 2014). The aim of this study is to determine topographical differences in the chondrocyte volume in the articular cartilage of the bovine lateral tibial plateau.

2. Materials and Method

2.1. Explant Harvest

Bovine joints were obtained from a local abattoir (Bud's Custom Meats, Riverside, IA). The samples (25 mm x 25 mm) were harvested from mature bovine lateral tibial plateaus of the joints under sterile conditions. The explants were harvested from six different regions of the lateral tibial plateau (Fig. 1). They were transported immediately in Hanks balanced salt solution (HBSS) maintaining in vivo joint osmolarity. This solution supplemented with penicillin/ streptomycin and amphotericin B. In order to maintain tissue viability explants were incubated in culture medium during the whole study (Martin et al., 2012; Findlay & Atkins, 2014; Kotelsky et al., 2020; Cicek & Arikanoglu, 2014).

2.2. Confocal Imaging

The explants were stained with dihydroethidium and calcein AM (Invitrogen) for 30 min. The stained explants were imaged on a BioRad 1024 Confocal Microscope (BioRad, CA). The sites were scanned to a depth of 280 μm at 20 μm intervals, using wavelengths of 568 nm and 488 nm. 20 $\times$ image stacks were acquired and utilized for chondrocyte volume analysis (Martin et al., 2012; Findlay & Atkins, 2014; Kotelsky et al., 2020; Cicek & Arikanoglu, 2014).

2.3. Image Analysis

The ImageJ version 1.53 was employed to analyze live cells from confocal image stacks. We measured area of the chondrocyte and depth of the chondrocyte. The 3D viewer plugin was used to measure chondrocyte depth. Each single chondrocyte depth and area was measured manually. ImageJ version 1.53 for Windows was obtained from the NIH website.

3. Results

The measured number of cells were 30 for each region and depth. The highest chondrocyte mean volumes were obtained at the surface (0 μm depth) for lower 1 and middle 1 regions. The highest mean volume values were 2106 μm^3 and 1648 μm^3 for lower 1 and middle 1 regions, respectively. For all the other regions, the highest chondrocyte mean volumes were obtained at

-160 μm depth. At this depth, the highest mean volume values were 1807 μm^3 , 1948 μm^3 , 2251 μm^3 and 1838 μm^3 for lower 2, middle 2, upper 1 and upper 2 regions, respectively (Table 1).

Table 1: The mean values of volume and standard errors of chondrocytes for each depth

	Volume (μm^3) mean values and standard errors (For each depth, measured number of cells:30)					
Depth (μm)	Regions from lateral tibial plateau					
	Lower 1	Lower 2	Middle 1	Middle 2	Upper 1	Upper 2
0	2106.0 $\pm$ 64.7	1694.3 $\pm$ 80.7	1647.8 $\pm$ 74.1	1739.4 $\pm$ 68.7	1956.6 $\pm$ 100.4	1600.4 $\pm$ 58.5
-40	2069.0 $\pm$ 69.3	1580.1 $\pm$ 84.4	1518.5 $\pm$ 60.2	1605.8 $\pm$ 79.7	2065.1 $\pm$ 112.4	1428.8 $\pm$ 81.3
-80	1783.7 $\pm$ 101.0	1595.4 $\pm$ 81.3	1577.7 $\pm$ 80.5	1746.1 $\pm$ 62.2	2038.3 $\pm$ 84.4	1530.3 $\pm$ 48.9
-120	1694.5 $\pm$ 71.0	1608.2 $\pm$ 71.5	1594.5 $\pm$ 73.0	1577.6 $\pm$ 73.2	2017.1 $\pm$ 134.3	1607.9 $\pm$ 65.3
-160		1807.4 $\pm$ 87.5	1552.7 $\pm$ 84.0	1948.1 $\pm$ 184.0	2250.9 $\pm$ 158.3	1838.4 $\pm$ 134.0
-200		1737.4 $\pm$ 138.5	1516.1 $\pm$ 129.2		1701.3 $\pm$ 314.8	1548.9 $\pm$ 123.3

Table 2: The mean values of volume and standard errors of chondrocytes for each region

Volume (μm^3) mean values and standard errors					
Regions from lateral tibial plateau					
Lower 1	Lower 2	Middle 1	Middle 2	Upper 1	Upper 2
1913.3 $\pm$ 76.5	1915.7 $\pm$ 120.3	1567.9 $\pm$ 83.5	1723.4 $\pm$ 93.6	2004.9 $\pm$ 150.8	1592.5 $\pm$ 85.2
Lower		Middle		Upper	
1914.5 $\pm$ 98.4		1645.6 $\pm$ 88.5		1798.7 $\pm$ 118.0	

The lowest chondrocyte mean volumes were observed at -40 μm depth for lower 2 and upper 2 regions. The depth was -120 μm for lower 1 and middle 2 regions for the lowest mean volume value. For the middle 1 and upper 1 region, the lowest mean volume value was gained at -200 μm depth (Table 1). The highest (2005 μm^3) and lowest (1568 μm^3) mean volume values were through the tissue for upper 1, middle 1, respectively (Table 2). The mean volume values for lower, middle and upper regions are (1915 μm^3), (1646 μm^3) and (1799 μm^3), respectively (Table 2).

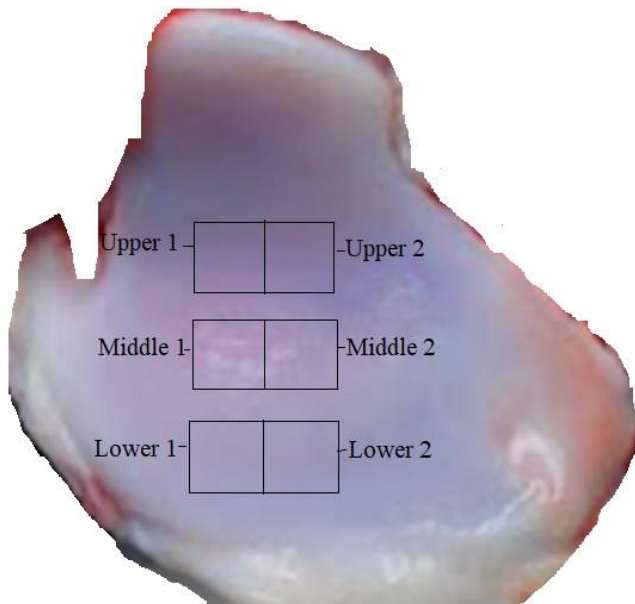


Figure 1: Six different regions of the lateral tibial plateau

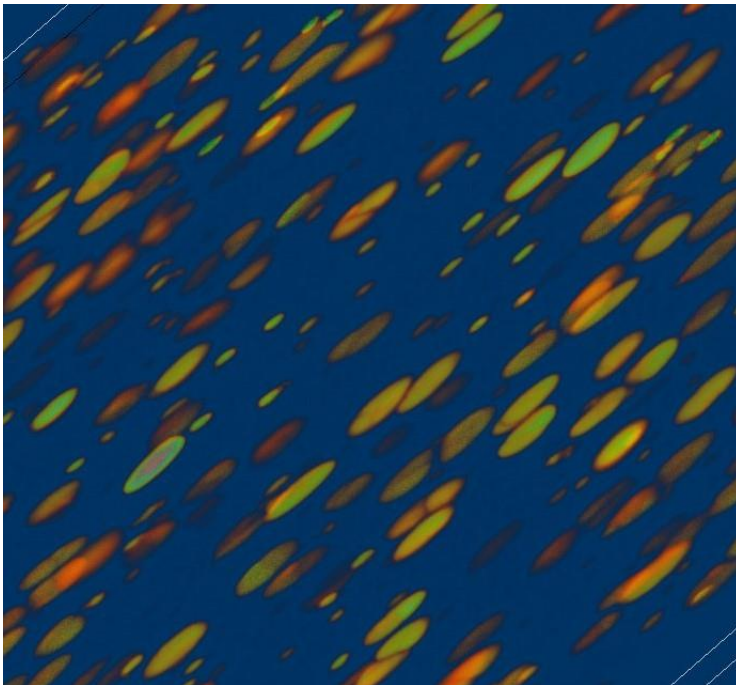


Figure 2: Confocal image from bovine articular cartilage lateral tibial plateau

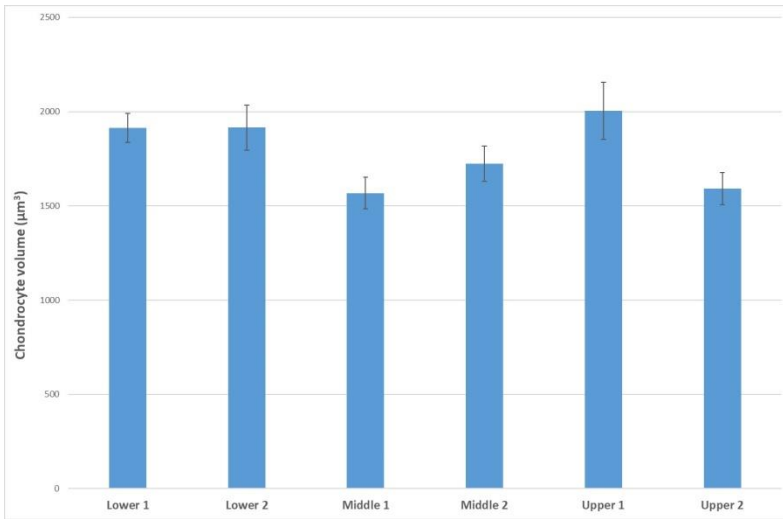


Figure 3: The mean chondrocyte volume for six different regions

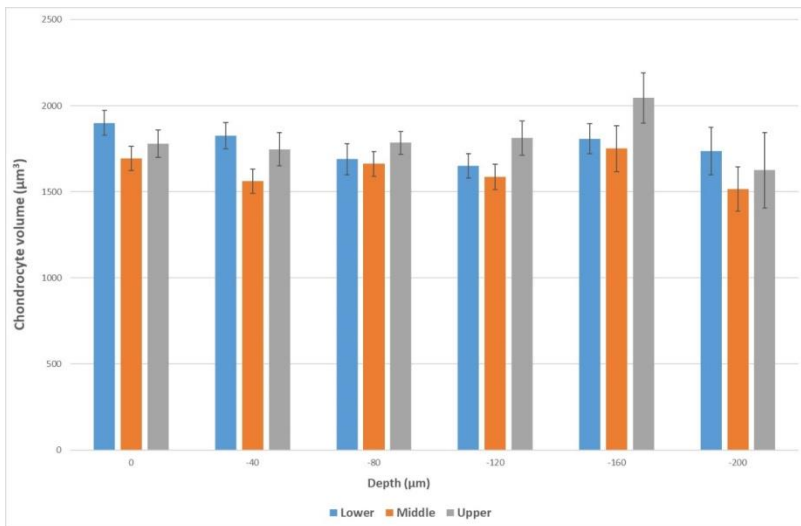


Figure 4: The mean chondrocyte volume depending on depth for different regions

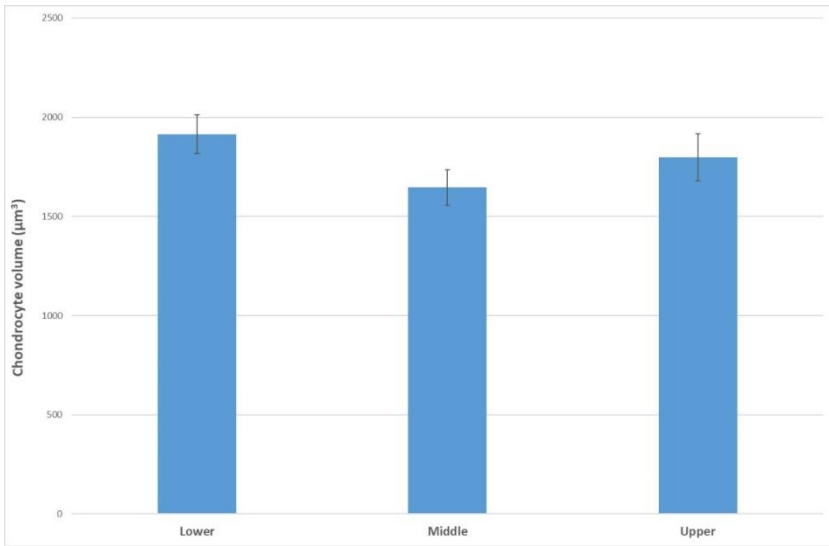


Figure 5: The mean chondrocyte volume for lower, middle and upper regions

Figure 1 shows the samples taken from six different regions of the lateral tibial plateau. Each region might have a different loading history. Figure 2 presents confocal image from bovine articular cartilage lateral tibial plateau. Figure 3 shows the chondrocyte mean volume for six different regions. As seen from the image, the mean volume values are low in the middle regions when compared with other regions. Figure 4 demonstrates the mean chondrocyte volume depending on depth for different regions. It is clear from the image that volume values are lower in the middle region for all depth values.

Figure 5 shows the mean chondrocyte volume for three regions. The highest value was observed in the lower region while lowest was in the middle region.

One-way analysis of variance (ANOVA) was employed for statistical analysis. A p-value less than 0.05 was considered significant. For the chondrocyte volume, $p < 0.01$ was observed between the groups.

4. Discussion

The interactions of molecular components can have complex topographical variations at different surface locations. The thickness variations of articular cartilage are correlated with biomechanical function (Goodwin et al., 2010). Articular cartilage is modified into a topographical dissimilar tissue during growth. Owing to differences in loading history,

cartilage from various places varies in biomechanical properties (Barbero et al., 2004; Cicek et al., 2010).

The main function of chondrocytes is to produce and maintain the extracellular matrix (Helminen et al., 2000). Chondrocytes display increased volume in the early stages of osteoarthritis. Chondrocyte behavior can change by load induced injury. These changes can affect matrix integrity in long term consequences (Willey et al., 2013). The chondrocytes are inability to respond to stimuli since cartilage is avascular tissue (Helminen et al., 2000). It is known that mechanical forces decrease chondrocyte volume. The reduced chondrocyte volume previous to the loading may be chondroprotective (Moger et al., 2007; Sophia et al., 2009).

The biochemical properties are different at different locations in healthy cartilage. Therefore, osteoarthritis must differ topographically and depth dependently (Bajic et al., 2020). It was reported that proteoglycan content was higher in high weight-bearing stress regions of cartilage than regions experiencing lesser stress (Ramakrishnan et al., 2011). The cell's function is different in the changed mechanical environment of a diseased tissue (Willey et al., 2013).

In conclusion, we used confocal microscopy and Fiji to determine topographical variations in chondrocyte volume in bovine lateral tibial plateau. It was reported previously that the middle zone has more loading history than the lower and upper zones. Our results are correlated with literature since chondrocyte volume is lowest in the middle zone.

Previous studies show that chondrocytes were squeezed after loading. So, the aspect ratio of the cells increases when cartilage is loaded. The present study result supports those previous studies. The highest volume value was observed in the lower part while lowest was obtained in the middle part of cartilage in this study. The higher mechanical loading history changes chondrocyte volume. The chondrocyte volume is inversely proportional with amount of load. Chondrocyte volume can present tissue loading amount. We concluded that the middle part of tissue might have a higher loading history and result in a lower volume of chondrocyte.

5. References

- Abusara, Z., Seerattan, R., Leumann, A., Thompson, R. & Herzog, W. (2011). A novel method for determining articular cartilage chondrocyte mechanics in vivo. *Journal of Biomechanics*, 44(5), 930–934.

- Akkiraju, H. & Nohe, A. (2015). Role of Chondrocytes in Cartilage Formation, Progression of Osteoarthritis and Cartilage Regeneration. *International Journal of Developmental Biology*, 3(4), 177–192.
- Bajic, A., Tarantino, R., Chiu, L. L. Y., Duever, T. & Waldman, S. D. (2020). Optimization of culture media to enhance the growth of tissue engineered cartilage. *Biotechnology Progress*, e3017, 1-12.
- Barbero, A., Grogan, S., Schafer, D., Heberer, M., Mainil-Varlet, P. & Martin, I. (2004). Age related changes in human articular chondrocyte yield, proliferation and post-expansion chondrogenic capacity. *Osteoarthritis and Cartilage*, 12(6), 476–484.
- Cicek, E. & Arikanoglu, A. (2014). Morphological Variations of Chondrocytes in Bovine Articular Cartilage Using Confocal Laser Scanning Microscopy. *Acta Physica Polonica A*, 125(4), 898-901.
- Cicek, E., Badar, F., Li, J., Tian, X. & Xia, Y. Morphological changes of chondrocytes in compressed articular cartilage using polarized light microscopy. 2010 4th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering 2010 Chengdu, China, pp. 1-4.
- Findlay, D. M. & Atkins, G. J. (2014). Osteoblast-chondrocyte interactions in osteoarthritis. *Current Osteoporosis Reports*, 12(1), 127-134.
- Goodwin, W., McCabe, D., Sauter, E., Reese, E., Walter, M., Buckwalter, J. A. & Martin, J. A. (2010). Rotenone prevents impact-induced chondrocyte death. *Journal of Orthopaedic Research*, 28(8), 1057-1063.
- Hamann, N., Brüggemann, G. P. & Niehoff, A. (2014). Topographical variations in articular cartilage and subchondral bone of the normal rat knee are age-related. *Annals of Anatomy*, 196(5), 278-285.
- Helminen, H. J., Hyttinen, M. M., Lammi, M. J., Arokoski, J. P., Lapveteläinen, T., Jurvelin, J., Kiviranta, I. & Tammi, M. I. (2000). Regular joint loading in youth assists in the establishment and strengthening of the collagen network of articular cartilage and contributes to the prevention of osteoarthrosis later in life: a hypothesis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 18, 245-257.
- Kotelsky, A., Carrier, J. S., Aggouras, A., Richards, M. S. & Buckley, M. R. (2020). Evidence that reduction in volume protects in situ articular chondrocytes from mechanical impact. *Connective Tissue Research*, 61(3-4), 360-374.

- Lee, J. H., Badar, F., Kahn, D., Matyas, J., Qu, X., Chen, C. T. & Xia, Y. (2014). Topographical variations of the strain-dependent zonal properties of tibial articular cartilage by microscopic MRI. *Connective Tissue Research*, 55(3), 205-216.
- Lee, J. H., Badar, F., Matyas, J., Qu, X. & Xia, Y. (2016). Topographical variations in zonal properties of canine tibial articular cartilage due to early osteoarthritis: a study using 7-T magnetic resonance imaging at microscopic resolution. *Magma*, 29(4), 681-690.
- Little, C. B. & Ghosh, P. (1997). Variation in proteoglycan metabolism by articular chondrocytes in different joint regions is determined by post-natal mechanical loading. *Osteoarthritis and Cartilage*, 5(1), 49-62.
- Martin, J. A., Martini, A., Molinari, A., Morgan, W. & Ramalingam, W. (2012). Mitochondrial electron transport and glycolysis are coupled in articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(4), 323-329.
- Moger, C. J., Barrett, R., Bleuet, P., Bradley, D. A., Ellis, R. E., Green, E. M., Knapp, K. M., Muthuvelu, P. & Winlove, C. P. (2007). Regional variations of collagen orientation in normal and diseased articular cartilage and subchondral bone determined using small angle X-ray scattering (SAXS). *Osteoarthritis and Cartilage*, 15(6), 682-687.
- Ramakrishnan, P. S., Pedersen, D. R., Stroud, N. J., McCabe, D. J. & Martin, J. A. (2011). Repeated measurement of mechanical properties in viable osteochondral explants following a single blunt impact injury. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 225(10), 993-1002.
- Rogers, B. A., Murphy, C. L., Cannon, S. R. & Briggs, T. W. (2006). Topographical variation in glycosaminoglycan content in human articular cartilage. *The Journal of Bone and Joint Surgery British*, 88(12), 1670-16744.
- Sophia, F. A. J., Bedi, A. & Rodeo, S. A. (2009). The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health*, 1(6), 461-468.
- Wiley, J. S., Long, D. L., Vanderman, K. S. & Loeser, R. F. (2013). Ionizing radiation causes active degradation and reduces matrix synthesis in articular cartilage. *International Journal of Radiation Biology*, 89(4), 268-277.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 11



**Türkiye’de Hemşireler Üzerinde Yapılan
Çalışmalardan İletişim Becerisini Ölçen Ölçeklerin
Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme**
(Gamze Dalay, Birgül Özkan)

Türkiye’de Hemşireler Üzerinde Yapılan Çalışmalardan İletişim Becerisini Ölçen Ölçeklerin Değerlendirilmesi: Sistematiik Derleme

Gamze Dalay¹, Doç. Dr. Birgül Özkan²

¹ *SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi,*

E-mail: gamdam_1655@hotmail.com

² *Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,*

E-mail: ozkanbirgul7@gmail.com

Öz

Amaç: Bu çalışmanın yapılma amacı Türkiye’de yapılan hemşirelerin dahil olduğu çalışmalarda iletişim becerilerini ölçen ölçekler ile iletişim becerilerin değerlendirmektir.

Yöntem: Google Scholar, TR Dizin, Dergipark, Ulakbim veritabanları taranmıştır. Değerlendirmeye yayın dili Türkçe ve İngilizce olan, Türkiye’de çalışan hemşireler üzerinde yapılan, “İletişim Becerileri Ölçeği”, “İletişim Becerileri Değerlendirme Ölçeği”, “İletişim Becerileri Envanteri”, “İletişim Yeterlilik Ölçeği (Communicative Competence Scale)” ve “Etkili İletişim Becerileri Ölçeği” kullanılan çalışmalar dahil edilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmanın bulguları incelendiğinde iletişim becerilerinin hemşirelerin bakımlarını etkilediği gözlenmektedir. Bulgular kısmı “Çalışmaların Örneklem Özellikleri”, “Çalışmalarda Kullanılan Ölçekler ve Özellikleri”, “İletişim Becerisi ile İlgili Bulgular” ve “Ölçeklerin Alt Boyutları ve “Sosyo-demografik Faktörlerin İncelenmesi” başlıkları üzerinden incelenmektedir.

Tartışma: Bu sistematik derlemede bütün çalışmalar incelendiğinde hemşirelerin iletişim becerilerini etkileyen birçok faktör olduğu gözlemlenmektedir. Genel olarak incelenen çalışmalarda bireylerin yaşları, cinsiyetleri, eğitim seviyeleri, bulundukları medeni durumları ve iletişim eğitimi alma gibi faktörlerin etkilediği görülmüştür. Bununla beraber iletişim becerilerinin hemşirelerde başka yetileri de etkilediği gözlemlenmektedir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda hemşirelerin iletişim becerilerini geliştirmek için hemşirelik fakültelerinde iletişim becerilerini geliştirmeye yönelik derslerin planlanması ve hemşireler için ise hizmet içi iletişim becerilerine yönelik eğitimler önerilmektedir. Bununla beraber hemşirelerin iletişim becerilerine yönelik eğitim sonrasında iletişim becerilerinin gelişimi hakkında çalışma yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemşirelik (Nursing), Bakım (Care), İletişim (Communication), Beceri (Skill), Yeterlilik (Competence), Ölçek (Scale)

1. Giriş

Türk Dil Kurumu (TDK) sözlüğünün 2020 tanımına göre iletişim kavramı, duygu ve düşüncelerin, mantığa uygun şekilde diğer insanlara aktarılması ve haberleşme olarak tanımlanmaktadır. İletişimin İngilizce karşılığı “Communication” olup bu kelime Latince “Communicare” fiilinden türetilmiş ve “anlamları ortak hale getirme” anlamına gelmektedir.^[17] İletişim kavramı en tümel tanımıyla, duygu-düşünce, haber, bilgi ve becerilerin paylaşılması, bir diğer deyişle bireyler arasında ortak bir payda oluşturma sürecidir.^[19] Kavram olarak iletişim, en az iki kişinin duygu, düşünce, tecrübe ve birikimlerini paylaşması ile başlayan ve birbirlerini anlaması sonlanan süreçler olarak tanımlanmaktadır.^[22] İnsanların başkalarıyla ilişki kurmaya yönelik yerleşik bir ihtiyacı vardır ve başkalarıyla ileri düzeyde iletişim kurma yeteneğimiz, yaşamlarımıza madde ve anlam katar.^[13]

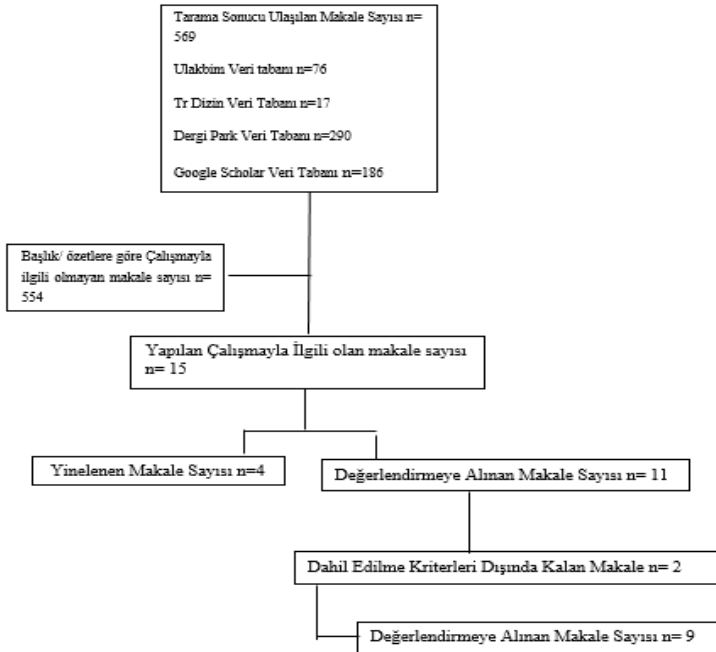
Herhangi bir hastalığa sahip birey ya da sağlık hizmetlerine sağlığı ilgilendiren konular ile gereksinim duyan birey ile bu yardım ihtiyacını karşılamak üzere eğitilmiş meslek gruplarındaki insanlara hemşire denilmektedir.^[10] Hemşirelik esasları, ihtiyacı olan insanlara yardım etmeye dayanmaktadır. Buradaki yardım etmek kavramı, güvene dayalı bir ortam kurarak, etkileşim ve iletişim içinde hizmet sunularak bireyi tanımak, bakıma yönelik gereksinimleri tanımlamaktır. Bu şekilde bireyler sorunları ile daha etkin baş edebilir, gereksinimlerini karşılayabilir hale gelmesini sağlamaktır.^[21] Sağlık meslek grupları içinde ise hasta ile en uzun yüz yüze iletişim kuran üyelerin hemşireler olduğu görülmektedir.^[10] Bu durumda sağlık ekibinde hastalar ile en uzun süre iletişim kuran grup da hemşirelerdir.

Bakım kavramı, hemşirelik mesleğinde ve alanında üzerinde en çok tartışılan, tanımlanan ve hemşirelik uygulamalarında kullanımı sıklık gösteren bir terimdir.^[10] Hemşirelik bakımda, hemşirelerin iletişimine dair bilgi ve becerisi hastaya ulaşması ve gereksinimlerini tahallül etmesi açısından bir araç konumundadır.^[1] İletişim kuramlarda da vurgulanan bir kavramdır. Peplau, hemşirelik müdahalelerini, kaliteli hasta bakımı ve yaşam kalitesini iletişimin önemini savunmuştur. Bununla beraber hastanın olumlu, güvende ve umutlu hissetmesi için hemşirenin etkili iletişim kurmasının önemini vurgulamıştır.^[13] Bireylerin holistik yaklaşım içinde psikososyal bütünlüğünün sağlanması ve başarılı bir hemşirelik bakımının sürdürülmesini sağlamak için etkili ve doğru iletişim şarttır.^[5]

Bilimsel araştırmalar sistematik olarak toplanan türlü nitelikteki girdilerin işlenmesi ve sınanması ile erişilen sonuçlardan oluşmaktadır. "llebilirlik" bilimsel çalışmalarda önkoşuldur. Bu durum ise bir araştırmada girdilerin toplanma sürecinde kullanılacak "veri toplama (lme) araçlarını" n plana çıkarmaktadır. ^[4] İletişim Becerilerini ölçmek için birçok ölçek bulunmaktadır. Türkiye’de Türkiye lme Araçları Dizini (TOAD) zerinde iletişim becerilerini ölçen 8 ölçek yer almaktadır. Literatürde yapılan araştırmada bu ölçeklerden hemşirelik bakımını değerlendirebilmek için bu çalışmada kullanılabilecek 5 ölçek belirlenmiştir. Bu çalışmada amaç iletişim becerilerinin hemşirelik bakımındaki önemini değerlendirmektir.

2. Yöntem

Bu alışma 2015-2021 yılları arasında Türkiye’de yapılmış, hemşireler üzerinde yapılan çalışmalarda iletişim becerilerini ölçeklerle ölçen çalışmaların sistematik derlemesi yapılmaktadır. Bu araştırmaların sonuncusu Ocak 2021 ‘de yapılmıştır. Bu alışma için yapılan aramada kullanılan veri tabanları Google Scholar, TR Dizin, Dergipark, Ulakbim veri tabanlarıdır. Tarama sürecinde ‘‘Hemşirelik (Nursing) , Bakım (Care), İletişim (Communication), Beceri (Skill), Yeterlilik (Competence) ’’ terimleri kombinasyonlar yaparak araştırma srdrlmştir.



şekil 1. Araştırmaya Dahil Etme Süreci Akış şeması

Bu çalışmada Türkçe ve İngilizce yazılmış tam metnine ulaşılmış makaleler araştırmaya dahil edilme kriterlerini oluşturmaktadır. Diğer dahil edilme kriterleri PICO (P (Patient/Population/Problem), I (Intervention/Indicator), C (Comparison of Intervention), O (Outcome of Interest)) kriterlerine uygun makaleler ile oluşturulmuştur. Dahil edilen çalışmalar 2015-2021 seneleri arasında Türkiye’de yapılan çalışmalarda hemşireler üzerinde, “İletişim Becerileri Ölçeği”, “İletişim Becerileri Değerlendirme Ölçeği”, “İletişim Becerileri Envanteri”, “İletişim Yeterlilik Ölçeği (Communicative Competence Scale)” ve “Etkili İletişim Becerileri Ölçeği” kullanılan çalışmalardır.

Tablo 1. PICO Araştırmasında Kullanılan Arama Terimler

PICO Terimleri	Aramaları Terimleri
P (Patient/Population/Problem)	Hemşireler
I (Intervention/Indicator)	İletişim Becerilerinin Ölçülmesi
C(Comparison of Intervention)	Hemşirelerde İletişim Becerilerinin Ölçülmesi
O (Outcome of Interest)	İletişim becerileri İletişim Becerileri Ölçeği İletişim Becerileri Değerlendirme Ölçeği İletişim Becerileri Envanteri İletişim Yeterlilik Ölçeği İletişimin Hasta Bakımına Etkisi

3. Bulgular

Bu çalışmada 9 tane makale araştırmaya dahil edilmektedir. Makaleler Türkçe ve İngilizce olarak iki dilde seçilmektedir. Araştırmaların tümünü Türkiye’de yapılan çalışmalar oluşturmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda hemşirelik mesleğinde iletişim becerilerinin etkili olduğu gözlemlenmektedir. Çalışmalardan elde edilen bulgular “Çalışmaların Örneklem Özellikleri”, “Çalışmalarda Kullanılan Ölçekler ve Özellikleri”, “İletişim Becerisi ile İlgili Bulgular” ve “Ölçeklerin Alt Boyutları ve Sosyo-demografik Faktörlerin İncelenmesi” başlıkları ile incelenmektedir.

3.1. Çalışmaların Evren ve Örneklem Özellikleri

Şahin ve Özdemir (2015) Mart-Mayıs 2013 tarihinde yaptığı çalışmanın evrenini Kars İlçe’simde bulunan bir üniversite bir devlet hastanesinde çalışan 620 kişi ile oluşturmuşlardır. Çalışmanın evreninin tamamı örneklem olarak kabul edilmiştir. Çalışmada belirtilen tarihler arasında hastanede aktif

olarak çalışmayı sürdüren, izin veya rapor hakkını kullanmamış, araştırmaya katılmayı kabul eden 578 klinik hemşiresi ve sorumlu hemşireleri ile araştırma yapılmıştır. Hemşirelere anket formları dağıtılarak ve ertesi gün geri alınarak veri toplanmıştır.

Karadağ ve ark. (2015) araştırmasında Gülhane Askeri Tıp Fakültesi (GATF) Eğitim Hastanesi'nin 63 biriminde bulunan toplam 750 hekim, 670 hemşire; toplamda 1420 personel ile araştırma evrenini oluşturmuştur.

Erci ve ark. (2017) çalışmasında ise araştırmanın evrenini Kahramanmaraş İl'inde bulunan yirmi beş Aile Sağlığı Merkezinde aktif olarak çalışmayı sürdüren ebe ve hemşirelerin tamamı oluşturmuştur. Çalışmanın örneklemini ise araştırmaya katılım sağlamayı kabul eden 96 ebe ve 14 hemşire olmak üzere toplam 110 kişi oluşturmuştur.

Atasay ve Yıldız (2018) Eylül 2016- Ocak 2017 tarihleri arasında yapılan çalışmanın evrenini Erzurum İl'inin merkez ilçelerinde (Palandöken, Aziziye ve Yakutiye) bulunan Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) ve bu merkezlerle bağlı Aile Sağlığı Merkezlerinde (ASM) çalışan 158 hemşire oluşturmuştur. Çalışmanın örneklemini sadece araştırmayı kabul etme koşulu ile 111 hemşire ile oluşturulmuştur.

Kırca ve Bademli (2019) da yaptıkları çalışmada Mart- Mayıs 2018 Antalya'da yapılmıştır. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi iç hastalıkları klinikleri, cerrahi klinikleri, yoğun bakım üniteleri ve çocuk kliniğinde çalışan hemşireler çalışmaya dahil edilmiştir. Nihai örneklem büyüklüğünü belirlemek için hemşirelere toplam 300 anket verilmiştir. Dokuz hemşire anketlerini tam olarak tamamlamadığı için çalışma 262 örneklem büyüklüğünde gerçekleştirilmiştir.

Sarı ve Özkan'ın (2019) Aralık-Mayıs 2016 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi ve Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan çalışmanın evrenini, yoğun bakım ünitelerinde çalışan (Dahiliye-nöroloji yoğun bakım, genel cerrahi yoğun bakım, kardiyoloji yoğun bakım, KVC yoğun bakım, anestezi yoğun bakım, ve göğüs yoğun bakım) 120 hemşire oluşturmuştur. Çalışmada örneklem seçilmemiştir. Araştırmanın yapıldığı tarihte 15 hemşire çalışmanın dışında kalmış ve çalışmanın örneklemini yoğun bakım ünitelerinde çalışan 100 hemşire oluşturmuştur

Çalışkan ve Özkan (2020) Gazi Hastanesi, Hacettepe Üniversite Hastanesi, Ankara Hastanesi ve Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde ve Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi yapılmıştır. Bu hastanelerde Hematoloji kliniğinde çalışan 100 hemşire çalışmaya dahil edilmiştir fakat çeşitli sebeplerden 76 hemşire ile çalışma tamamlanmıştır.

Aydoğan ve Özkan (2020), Mart – Haziran 2017 tarihleri arasında Ankara ilinde yapılan çalışmasının evrenini bir eğitim-araştırma hastanesinde bulunan cerrahi ve dâhiliye kliniklerinde çalışan toplam 385 hemşire oluşturmuştur fakat çalışmaya katılmayı kabul eden 144 hemşire çalışmaya dâhil edilmiştir.

Kıymaz ve Mıdık (2020), araştırmasını Mayıs- Ağustos 2018’de Samsun ilinde bulunan kamu ve özel hastanelerin acillerinde çalışan çalışmayı kabul eden hemşireler ile yürütmüşlerdir. Çalışmaya 310 hemşire dâhil edilmiştir fakat 232 hemşire ile sürdürülmüştür.

Tablo 2. İncelenen Çalışmaların Özellikleri

Makale	Amaç	Örneklem	Ölçüm Araçları	Ölçüm Bulguları
Şahin ve Özdemir (2015)	Hemşirelerin iletişim ve empati beceri seviyelerini belirlemek için yapılmıştır.	n=578	Tanıtıcı bilgi formu Empati Beceri Ölçeği İletişim Becerileri Envanteri	Hemşirelerin iletişim becerileri ve alt boyutları ile empati becerileri arasında olumlu yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.
Karadağ ve ark. (2015)	Hekim ve hemşirelerin iletişim becerilerinin değerlendirilmesi ve iletişim becerilerinin sosyo-kültürel özelliklere göre farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesidir.	n=1420 çalışmaya katılan hekim=750 çalışmaya katılan hemşire n=670	Sosyo-demografik Bilgi Formu İletişim Becerisi Envanteri	Hemşirelerin iletişim becerisi düzeylerinin hem genel iletişim bazında, hem de davranışsal iletişim alt boyutunda hekimlerden istatistiksel anlamda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
Erci ve ark. (2017)	Ebe ve hemşirelerin iletişim beceri düzeylerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.	n=110 ebe=96 hemşire= 14	Tanıtıcı Anket Formu İletişim Becerilerini Değerlendirme Ölçeği	Ebelerin hemşirelere göre iletişim becerileri istatistiksel olarak daha yüksek seviyede olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda 18-23 yaş aralığı ve bekârların da iletişim becerilerinin istatistiksel olarak daha yüksek seviyede olduğu saptanmıştır
Atasayı ve Yıldız (2018)	Birinci basamakta çalışan hemşirelerin iletişim becerileri ile mesleki doyumları arasında ilişkinin incelenmesi amacı gütmektedir.	n=111	Soru Formu Mesleki Doyum Ölçeği (MDÖ) İletişim Becerileri Envanteri (İBE)	Araştırma sonuçlarına göre mesleki iş doyumu ile iletişim becerileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
Kırca ve Bademli (2019)	Hemşirelerin iletişim yeterliliği ile hasta bakım davranışları arasındaki ilişkiyi belirlemek	n=262	Kişisel Bilgi Formu (Personal Information Form) İletişim Yeterlilik Ölçeği (Communicative Competence Scale) Bakım Davranışları Envanteri (Care Behaviors Inventory)	Hemşirelerin iletişimsel yeterliliği ile bakım davranışları arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Makale	Amaç	Örneklem	Ölçüm Araçları	Ölçüm Bulguları
Sarı ve Özkan (2019)	Yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin iletişim becerileri ile bakım verdikleri hastalarda zorlandıkları durumlara yaklaşımları arasındaki ilişkiyi belirlemek	n= 100	Kişisel Bilgi Formu İletişim Becerileri Envanteri (İBE)	Hemşirelerin büyük çoğunluğunun hasta iletişiminde güçlük yaşadıkları saptanmıştır.
Çalışkan ve Özkan (2020)	Hematoloji hemşirelerin iletişim ve empati becerilerini ölçmek.	n= 70	Hemşire Bilgi Formu, İletişim Becerileri Ölçeği (İBÖ) Empatik Beceri Ölçeği (EBÖ)	Hematoloji hemşirelerin kullanılan ölçekler ile pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
Aydoğan ve Özkan (2020)	Hemşirelerin iletişim becerileri ve öfke yönetimleri arasındaki ilişkinin belirlemek.	n=144	Sosyo-demografik özellikler veri toplama formu Sürekli Öfke ve Öfke İfade Tarzı Ölçeği(SÖÖTÖ) İletişim Becerileri Envanteri (İBE)	Hemşirelerin iletişim becerileri seviyelerinin ortalamanın üzerinde olduğu belirlenmiştir.
Kıymaz ve Mıdık (2020)	Acil serviste çalışan hemşirelerin iletişim becerileri ile agresyon algıları düzeyleri ve hemşirelerin maruz kaldığı şiddet arasında ilişkisel bir bağ olup olmadığını belirlemek.	n=232	Tanıtıcı Bilgi Formu Etkili İletişim Becerileri Ölçeği Agresyon Algılamaları Ölçeği (POAS)	Etkili İletişim Becerileri Ölçeğinin alt boyutları ile Agresyon Algılamaları Ölçeğinin kabul edilmeyen alt boyutu arasında hafif bir pozitif korelasyon bulunmuştur

3.2. Çalışmada Kullanılan Ölçekler ve Özellikleri

Şahin ve Özdemir (2015) çalışmasında kullanılan veri toplama envanterleri hemşireleri tanıtıcı bilgi formu, “Empati Beceri Ölçeği (EBÖ)” ve “İletişim Becerileri Envanteri (İBE)” kullanılarak toplanmıştır. Karadağ ve ark. (2015) araştırmasında veri toplamak amacıyla İletişim Becerileri Envanteri kullanılmıştır. Bir diğer çalışma olan Erci ve ark. (2017) çalışmasında ise “Tanıtıcı Anket Formu” ve “İletişim Becerilerini Değerlendirme Ölçeği” kullanılmıştır. Atasayı ve Yıldız (2018) çalışmasında da soru formu, “Mesleki Doyum Ölçeği” ve “İletişim Becerileri Envanteri” kullanılmıştır. Kırca ve Bademli (2019) çalışmasında “İletişim Yeterlilik Ölçeği” ve “Bakım Davranışları Envanteri (Care Behaviors Inventory)” kullanmıştır. Sarı ve Özkan (2019) çalışmasında “Veri toplama Formu” ve “İletişim Beceri Envanteri” kullanılmıştır. Çalışkan ve Özkan (2020) çalışmasında ise “İletişim Becerileri Ölçeği (İBÖ)” kullanılmıştır. Aydoğan ve Özkan (2020) ise “İletişim Becerileri Envanteri” kullanırken Kıymaz ve Mıdık (2020) çalışmasında “Etkili İletişim Becerileri Ölçeği” kullanmıştır.

İletişim Becerileri Ölçeği (İBÖ): 1966 da Balcı tarafından geliştirilmiştir. Beşli Likert tipi bir ölçektir. İlk sürümü 70 soruyken daha sonra 45 soruya düşürülmüştür. Zihinsel, Duygusal ve Davranışsal olarak üç alt boyuttan

oluşmaktadır. Alt boyutların güvenirlik katsayıları sırasıyla $a = 0,441$, $a = 0,340$ ve $a = 0,462$ olarak hesaplanmıştır.

İletişim Becerileri Envanteri (İBE): Bu ölçek bireylerin iletişim becerilerinin seviyelerini değerlendirmek için Ersanlı ve Balcı (1998) tarafından geliştirilmiştir. Beşli likert tip ile oluşturulan ölçek 45 sorudan oluşmaktadır ve alınabilecek en yüksek puan 225 iken en düşük puan 45'tir. Ölçek üç alt boyuttan oluşur: bilişsel, duyuşsal ve davranışsal... Bu ölçekte alt boyutlar tek başına değerlendirilebilirken bununla beraber bütün başlıklar ortak değerlendirilerek genel iletişim düzeyi değerlendirilmektedir. Aynı çalışmacılar tarafından yapılan geçerlik ve güvenirlik amaçlı çalışmalarında ise ölçeğin test yarılama analizinde $r = 0.64$ ve test tekrar test sonucunda ise $r = 0.68$ olarak hesaplanmıştır.. Envanterin iç tutarlılığını belirlemek amacıyla hesaplanan Cronbach Alpha katsayısı 0.72'dir^[20]

İletişim Becerilerini Değerlendirme Ölçeği (İBDÖ): Korkut (1996) geliştirilen çalışmada bireylerin iletişim becerilerini nasıl değerlendirdiklerini ölçmek amaçlanmıştır. Beşli likert tipi olan ölçekte toplam 25 sorudan oluşmaktadır ve bu ölçekte ulaşılabilecek en yüksek puan 125'ken, en düşük puan ise 25'dir. Bu ölçekte ulaşılan puan ile iletişim becerileri doğru orantı göstermektedir. Yapılan geçerlilik-güvenirlik çalışmasında alfa iç tutarlılık katsayısı 0.80 olan çalışmanın çalışması yine aynı çalışmacı tarafından yapılmıştır.^[12]

İletişim Yeterlilik Ölçeği (İYÖ)(CCS): Wiemann tarafından geliştirilen İletişim Yeterlilik Ölçeği 30 maddeden ve 5 alt boyuttan oluşmuştur. Bu alt boyutlar arasında Genel İletişim Yeterliliği (yedi öge), Empati (yedi öge), İlişki / Destek (altı öge), Davranışsal Esneklik (beş öge) ve Sosyal Gevşeme (beş öge). Geçerlilik ve güvenirliği Koca ve Erigüç tarafından yapılmıştır. "İletişim Yeterlilik Ölçeği"nin iç tutarlılık katsayısı 0.87 olarak bulunmuştur.^[15]

Etkili İletişim Becerileri Ölçeği (EİBÖ): Buluş ve diğerleri tarafından geliştirilen beşli likert tipi bir ölçektir. (2017) Ölçek toplam 34 maddeden ve 5 alt boyuttan oluşmaktadır. Etkili İletişim Becerileri Ölçeği Cronbach's alfa katsayı değeri 0,96 olarak bulunmuştur.^[16]

3.3. İletişim Becerisi İle İlgili Bulgular

Şahin ve Özdemir (2015), çalışmasında hemşirelerin demografik özellikleri ve iletişim becerisi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışmanın demografik bulguları incelendiğinde çalışmaya katılanların %46,3'nün 28-35 yaş aralığında olduğu, % 56,3'nün lisans ve üstü eğitim gördükleri, % 67,4'nün haftalık 40-45 saat aralığında çalıştığının, %43,2'sinin 11-15 yıllık çalışma yılı olduğu ve %50,7'sinin Cerrahi bilimlerde çalıştığı bulguları yer

almaktadır. Çalışmada demografik verilere ve mesleki deneyimlerine göre iletişim becerileri değerlendirildiğinde eğitim durumu, yaş, ve haftalık mesai süresinin iletişim becerilerini etkilediği bulgusuna yer verilmektedir. Bu çalışmada hemşirelerin yaşı arttıkça iletişim becerilerinin arttığına dair bulgu ve çalışmaya katılan hemşirelerin eğitim seviyeleri arttıkça iletişim becerilerinin arttığı bulgusu yer almaktadır. Bulgulara göre hemşirelerin çalışma saati arttıkça iletişim becerilerinin azaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu görülmektedir ($p < 0.05$) Bununla beraber yapılan araştırmada ölçek puan ortalamaları değerlendirildiğinde hemşirelerin iletişim becerilerinin yüksek olduğu saptanmaktadır. Bu çalışmanın bulguları incelendiğinde hemşirelerin iletişim becerilerine sahip olduğu gözlemlenirken iletişim becerilerini bazı unsurların pozitif ya da negatif yönde etkilediği gözlemlenmektedir. Çalışma saatinin artmasının iletişim becerileri üzerinde önemli bir etkisi olduğu da göze çarpmaktadır.

Karadağ ve ark. (2015) araştırmasında hem hekim (tabip) ve hemşirelerin iletişim beceri karşılaştırılmış hem de hemşirelerin demografik özellikleri ve iletişim becerilerini incelemiştir. Çalışmaya katılan hemşirelerin %52,6'sı 31-40 yaş aralığında, %100'ü kadın, %59,1' evli medeni duruma sahip, %58,5'i Cerrahi alanında çalışmış ve %28,7'si 5'yıldan az çalıştığı bulgusu yer almaktadır. İletişim Becerileri Düzeyi incelendiğinde ise hekim ve hemşirelerin iletişim becerileri konusunda anlamlı bir fark olduğu bulgusu yer almaktadır. ($p = 0,019 < 0.05$) Çalışmada hemşirelerin genel iletişim becerisi seviyesinin tabiplerden daha yüksek olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Bu çalışmanın bulguları incelendiğinde genel olarak hemşirelerin iletişim becerisinin hekimlere göre istatistiksel anlamlı bir yükseklik olduğu saptanmakla beraber hemşirelerin yaş, çalışma süresi ve eğitim seviyesinin iletişim becerilerini etkilediği görülmektedir. Bu konularda hemşirelerin iletişim becerileri alt boyutlarında istatistiksel farklılıklar gösterdiği saptanmaktadır.

Erci ve ark. (2017), çalışmasında ebe ve hemşireleri beraber değerlendirmiştir. Bu çalışmaya katılanların %29'u 30-35 yaş aralığında, %46,4 'ü önlisans seviyesinde eğitim düzeyine sahip, %84,5'inin medeni hali evli, %28,2 'sinin çalışma süresi 6-10 yıl aralığında ve yüzde %12,5'i hemşiredir. Bulgulara göre hemşirelerin iletişim becerileri ebeler göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmektedir. Aynı zamanda yaş, medeni durum, çalışma yılı, eğitim düzeyi ve meslek gibi değişkenlerle iletişim becerileri alt boyutları arasında önemli bir fark olmadığı gözlemlenmektedir. ($p > 0.05$)

Atasay ve Yıldız (2018), çalışmasında iletişim becerileri ve mesleki doyum incelenmiştir. Bu çalışmaya katılanların %38,7'si 26-30 yaş aralığında olduğu, %76,6'sı kadın olduğu, %44,1'i lisans mezunu olduğu,

%58,6'sının geliri 3001 liranın üstünde, %55'i bekâr, %23,4'nün 2 çocuğu var, %48,6'sı 1-5 yıl arası çalışma aralığında olduğu, %67,6'sının mevcut çalışma yılı ise 1-5 yıl aralığında olduğu, %89,2 yaptığı iş eğitime uygun olduğu ve %64'ü iletişim becerileri ile ilgili eğitim aldığı bulguları yer almaktadır. Hemşirelerin cinsiyet, yaş, medeni durum, aylık gelir, toplam mesai süresi, mevcut işindeki çalışma süresi, çocuk sayısı, yaptığı işin eğitime uygunluğu ve iletişim becerileri konusunda eğitimi alma durumu ile “İletişim Becerileri Envanteri”nin toplam boyutları arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir. ($p>0.05$) “Mesleki Doyum Ölçeği” ile “İletişim Becerileri Envanteri” arasındaki ilişki alt boyutlarla incelendiğinde anlamlı bir fark olduğu gözlemlenmektedir. ($p>0.05$)

Kırca ve Bademli (2019) çalışmasında iletişim becerileri ve bakım davranışları incelenmiştir. Bu araştırmaya katılanların % 96,6'sı üniversite mezunu, % 62, 6'sı evli, %98,1 'i çekirdek aile tipi aileler sahip, %35,1'i 1-5 yıl arası çalışmamış, %62,5'i iletişim eğitimi almamış olduğu bulguları görölmektedir. Çalışmaya katılanların hemşirelerin iletişimde yaşanan sorunları incelendiğinde %32,2'sinin kendini tanıtmada, %37,7'sinin bilgi verirken, %37,7'sinin bakım verirken ve %78,4'nün iyi-kötü haber verirken zorlandığı saptanmaktadır. ($p <0.05$)

Sarı ve Özkan (2019), araştırmasında hemşirelerin %68'i 26 – 30 yaş grubunda, %23'ü 18 – 25 yaş grubunda, %54'ü de evli, eğitim durumu incelendiğinde; %71'i lisans ve lisansüstü seviyesinde eğitim aldığı, %75'inin 1 – 5 yıl arasında çalıştığı, %68' i hastalarıyla iletişim konusunda problem yaşadıklarını belirttikleri bulguları yer almaktadır. Katılımcı hemşirelerin sahip olduğu iletişim beceri puanları davran arasında anlamlı seviyede farklılıklar bulunmadığı gözlemlenmektedir ($p<0.05$).

Çalışkan ve Özkan (2020) çalışmasında hematoloji hemşirelerin iletişim ve empati becerileri ölçölmüştür. Katılımcıların %28, 12 'si 26-35 yaş aralığında, %30,34'ü bekar, %15,96'sı C hastanesinde çalışmakta, %30,4 ü 1-4 yıl arası çalışmakta, %41, 04 'ü 12-36 ay aralığında hematoloji kliniğinde çalışmakta, %35,72 si sürekli gündüze çalışmakta, %25,84'ü kısmen memnun olduğuna dair bulgular yer almaktadır. Bu çalışmada 36 yaş grubu ($p= 0,013$) ve servis sorumlu hemşirelerin ($p=0,016$) iletişim becerilerini daha etkili kullandığı saptanmaktadır.

Aydoğan ve Özkan (2020), araştırmasında hemşirelerin iletişim becerilerini ve öfke yönetimi arasında bağlantı olup olmadığını ölçmüşlerdir. Çalışmaya katılanların %100'ü kadın, %44, 4'ü 30-39 yaş aralığında, %66,7'si evli ve %35,4'ünün 2 çocuğu var, %59,7 hemşirenin gelirleri ile giderlerinin eşit, %72,9 'u lisans, %70,8 hemşire hem gece nöbetinde hem gündüz mesaisinde çalışmakta, , %44,4'ü ayda 24 saat ve üzeri nöbet

tutmakta ve %67,4 'ü çalıştıkları klinikten memnun olduklarını belirtmiş olduğu bulgularına ulaşılmaktadır.

Kıymaz ve Mıdık (2020), çalışmasında 232 hemşirenin % 40,5'i 19-28 yaş aralığında ve % 37,1'i bekârdır. Hemşirelerin %67,7'sinin mesleğini sevdiği, % 46,1'inin çalıştığı hizmetten memnun olduğu, %82,8'inin gece vardiyasında çalıştığı, % 67,7'sinin iş yaşamının kalitesini iyi olarak nitelendirdiği bulgularına ulaşılmaktadır.

3.4. Ölçeklerin Alt Boyutları ve Sosyo-demografik Faktörlerin İncelenmesi

Yaş faktörü incelendiğinde Şahin ve Özdemir (2015)'in çalışmasında yaş unsurunun iletişim becerilerini etkilediği saptanmaktadır. Bu çalışmaya göre yaş arttıkça iletişim becerilerinin arttığı düşüncesi savunulmaktadır. Karadağ ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında yaş unsurunun ile iletişim becerileri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamaktadır. Alt boyutlar incelendiğinde ise hemşirelerin sosyo-demografik özellikleri ve iletişim becerileri incelendiğinde hemşirelerin yaş grupları arasında “Duygusal İletişim Becerisi” alt boyutu incelendiğinde 41-50 grubu hemşirelerin, 20-30 yaş grubu hemşirelerden daha yüksek seviyede olduğu saptanmaktadır. (p=0,003). Karakaş ve ark. (2017) araştırmasında ise yaş ile iletişim becerileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamaktadır. Alt boyutlar açısından farklılıklara rastlanmamaktadır. Erci ve arkadaşları (2017) Alt boyutlar incelendiğinde ise 30-35 yaş aralığında olanların “İletişim Kurmaya İsteklilik” alt boyutunun istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmaktadır. Atasay ve Yıldız'ın (2018) çalışmasında da yaş faktörünün etkinliği istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmemektedir. Alt boyutlar incelendiğinde de sonucun değişmediği saptanmaktadır. Kırca ve Bademli (2019) çalışmasına yaş faktörünü dahil etmezken Sarı ve Özkan, (2019) araştırmasında hemşirelerin 26-30 yaş grubundan olanların, 18-25 yaş grubundan olanlara göre genel iletişim beceri puanı istatistiksel olarak yüksek seviyede olduğu gözlemlenmektedir. Bununla birlikte “İletişim Becerileri Envanteri”nin bütün alt boyutunda anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlenmektedir. Çalışkan ve Özkan (2020) çalışmasında ise yaş faktörü ve “İletişim Becerileri Ölçeği”nin (İBÖ) Zihinsel alt boyutunda anlamlı pozitif bir farklılık bulunurken (p=0,017) Kıymaz ve Mıdık (2020) çalışmasında ise yaş unsuru ile “İletişim Becerileri Envanteri” arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı görülmektedir. Dokuz çalışma incelendiğinde yaş faktörünün hemşirelerin iletişim becerilerine etki etmediği, alt boyutlarınca etkilediği saptanmaktadır.

Eğitim düzeyi faktörü incelendiğinde Şahin ve Özdemir (2015)'in çalışmasında iletişim becerilerini etkilediği saptanmıştır. “İletişim Becerisi

Envanteri'nin alt boyutları incelendiğinde ‘‘Bilişsel’’, ‘‘Duyusal’’ ve ‘‘Davranışsal’’ boyutlarında anlamlı bulunduğu saptanmaktadır. Karadağ ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında herhangi bir farklılığa rastlanmadığı bulgusuna ulaşılmaktadır. İletişim becerileri envanterinin alt boyutları incelendiğinde ise ön lisans mezunu hemşirelerin ‘‘Duygusal İletişim’’ becerisi düzeyinin lisans mezunlarından daha yüksek olduğu tespit edilmektedir. Diğer iki alt boyutlarında ise anlamlı bir farklılık olmadığı bulgusu saptanmaktadır. Erci ve ark. (2017) çalışmasında eğitim durumu ile ‘‘İletişim Becerilerini Değerlendirme Ölçeği’’ arasında ilişki saptanmamaktadır. Alt boyutlara bakıldığında ise eğitim; düzeyi lisans olanların ‘‘Kendini İfade Etme’’ alt boyutunda, yüksek lisans olanların ‘‘İletişim Becerileri ve Teknik Beceriler’’ alt boyutunda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulgusu yer almaktadır. Atasayı ve Yıldız (2018) çalışmasında alt boyutlar incelendiğinde eğitimi lisans olan hemşirelerin, ‘‘Duygusal boyut’’ puanlarının daha yüksek seviyede olduğu bulgusu gözlemlenmektedir. Sarı ve Özkan, (2019) araştırmasında lisans derecesinde olan hemşirelerin, sağlık meslek lisesi mezunu olan hemşirelere göre iletişim puan ortalamaları yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bir sonuç olduğu bulgusu saptanmaktadır. ($p=0.001$) İletişim Becerileri Envanteri'nin alt boyutlarında anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmaktadır ($p<0,05$) Kırca ve Bademli (2019) araştırmasında ve Çalışkan ve Özkan'ın (2020) çalışmasında eğitim düzeylerinden bahsedilmemektedir. Aydoğan ve Özkan (2020) çalışmasının sonuçlarında hemşirelerin ‘‘İletişim Becerileri Envanteri’’ üzerinden aldıkları toplam puanların, diğer meslek grupları ile yapılan çalışma bulgularına göre daha yüksek olduğu bulgusu yer almaktadır. Bunun hemşirelerin lisans ve üzeri eğitimlere sahip olmasına bağlandığı gözlemlenmektedir. Kıymaz ve Mıdık (2020) çalışmasında ise eğitim durumu ile ‘‘İletişim Becerileri Envanteri’’ ve alt boyutları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptanmaktadır. ($p> 0.01$) Çalışmalar incelendiğinde eğitim düzeyi etmeninin iletişim becerilerini etkilediği bazı çalışmalarda görülürken bazı çalışmalarda anlamlı farklılık bulunamadığı gözlemlenmektedir.

Medeni Durum faktörü incelendiğinde Şahin ve Özdemir (2015)'in çalışmasında ele alınmamaktadır. Karadağ ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında ‘‘İletişim Becerileri Envanteri’’nin alt boyutlar açısından da değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı gözlemlenmektedir. Erci ve ark. (2017) çalışmasında medeni durumu bekar olanların ‘‘Etkin Dinleme ve Sözel Olmayan İletişim’’ alt boyutu harici diğerlerinde istatistiksel olarak bekar olanlara göre daha yüksek olduğu sonucu saptanmaktadır. Atasayı ve Yıldız (2018) araştırmasında ‘‘İletişim Becerileri Ölçeği’’nin alt boyutunda anlamlı bir farklılık bulunmadığı gözlemlenmektedir. Kırca ve Bademli (2019) çalışmasında ise ‘‘İletişim

Yeterlilik Ölçeği”nin alt boyutları incelendiğinde anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptanmaktadır. Sarı ve Özkan (2019) çalışmasında “İletişim Becerileri Envanteri” ve alt boyutları ve Çalışkan ve Özkan (2020) çalışmasında “İletişim Becerileri Ölçeği” ve alt boyutları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamaktadır. Kıymaz ve Mıdık (2020) çalışmasında medeni durum ve iletişim becerileri arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı saptanmaktadır. ($p > 0.01$) Çalışmalar incelendiğinde medeni durumun iletişim becerileri arasında ölçeklerin alt boyutları açısından anlamlı farklılıklara ulaşıldığı gözlenmektedir.

Çalışma yılı etmeni incelediğinde ise Şahin ve Özdemir (2015) çalışmasında “İletişim Becerileri Envanteri”nin toplam ve alt boyutları ile anlamlı bir ilişki bulunmadığı gözlemlenmektedir. Karadağ ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında meslekteki toplam çalışma senesi 21 ve 21 yıldan daha fazla olan hemşirelerin “Genel İletişim” becerisi düzeyinin 16-20 yıl olan hemşirelerden daha yüksek seviyede olduğu sonucu tespit edilmektedir. Meslekteki toplam çalışma süresi 21 ve 21 yıldan daha fazla olan hemşirelerin “Duygusal İletişim” becerisi düzeyinin 5 yıl ve 5 yıldan az olan hemşirelerden ($p=0,001$) ve 16-20 yıl ($p=0,003$) olan hemşirelerden anlamlı seviyede daha yüksek olduğu verisine ulaşılmaktadır. Bu çalışmada çalışılan sürenin ve iletişim becerisi düzeyinin anlamlı ve olumlu bir ilişkisi olduğuna dair bulguya ulaşılmaktadır. Erci ve ark. (2017) çalışmasında “İletişim Becerileri Ölçeği”nin toplam ve alt boyutları açısından incelendiğinde çalışma yılı; 1-5 yıl aralığında olanların “İletişim Kurmaya İsteklilik alt boyutunda, 6-10 yıl aralığında olanların “İletişim Becerileri ve Teknik Beceriler”, “Etkin Dinleme ve Sözel İletişim” alt boyutlarında daha istatistiksel olarak daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Atasayı ve Yıldız (2018) araştırmasında “İletişim Becerileri Envanteri”nin toplam ve alt boyutları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadığı gözlemlenmektedir. Sarı ve Özkan (2019) çalışmasında “İletişim Becerileri Envanteri ” ve alt boyutları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadığı görülmektedir. Kırca ve Bademli (2019) çalışmasında çalışma yılı faktörü çalışmaya dahil edilmediği gözlenmektedir. Çalışkan ve Özkan (2020) çalışmasında Zihinsel alt boyutunda anlamlı pozitif bir farklılık bulunduğu görülmektedir ($p= 0,020$) Kıymaz ve Mıdık (2020) çalışmasında çalışma yılı ve iletişim becerileri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadığı gözlemlenmektedir. ($p > 0.01$) 9 çalışma incelendiğinde çalışma yılı iletişim becerileri arasında ölçeklerin alt boyutları açısından anlamlı farklılıklar saptanmaktadır.

İletişim Eğitimi alma durumu Atasayı ve Yıldız’ın (2018) çalışmasında, Kırca ve Bademli’nin (2019) çalışmasında ve Sarı ve Özkan (2019) çalışmasında değerlendirilmektedir. İletişim Eğitimi durumu Atasayı ve Yıldız’ın (2018) çalışmasında “İletişim Becerileri Envanteri” nin alt

boyutları ve iletişim ile ilgili eğitim görme durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı gözlemlenirken, “İletişim Yeterlilik Ölçeği” nin alt boyutları arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmaktadır. ($p > 0,05$) Çalışkan ve Özkan (2020) iletişim eğitimi alma durumu çalışmaya dahil edilmediği gözlemlenmektedir. Kıymaz ve Mıdık (2020) çalışmada “Etkili İletişim Becerileri Ölçeği”nin ben dili alt boyut puanı ile karşılaştırılmasının hemşirelerin eğitime katılım durumuna göre farklılık gösterdiği bulgusu gözlenmemektedir ($p = 0.002$) Eğitime katılan hemşirelerin ben dilini kullanma becerileri daha yüksek olduğu bulgusuna ulaşılmaktadır.

4. Tartışma

Bu sistematik derleme Türkiye’de hemşireler üzerinde yapılan çalışmalarda iletişim becerilerini değerlendirmek, iletişim becerilerini etkileyen faktörlerden bahsetmek ve geleceği yönelik araştırmaların sınırlamalarını belirlemek için yapılmıştır. Literatür araştırmasında iletişim becerilerinin hemşirelerde sınırlı bir şekilde araştırıldığı görülmekte ve daha çok hemşirelik öğrencileri üzerine araştırmalar yapıldığı görülmektedir. Bu sebeple bu araştırma hemşireler üzerinde yapılan çalışmalar incelenmiştir.

İletişim kavramı birçok kuramcı tarafından tanımlanmıştır. Travalbee hasta ile hemşirenin iletişimi derinleştirmesi gerektiğini savunmuştur, yoksa bakımın sağlanamayacağını söylemiştir. Bu sebeple hemşirelerin iletişim becerilerine sahip olması gerektiğini söylemiştir. ^[7] Sağlık mensupları insan ilişkilerinin önemli olduğunu bilmelidirler. Sağlık çalışanları ve iletişim becerileri hakkında birçok çalışma yapıldığı gözlemlenmektedir. Bu çalışmalarda sağlık çalışanlarında iletişim becerilerinin oldukça önemli olduğu görülmektedir ^[11] Bununla beraber iletişim becerileri birçok alanda kullanıldığı görülmektedir. Literatür incelendiğinde bu becerilerin ölçüldüğü ölçekler oluşturulduğu ve ülkemizde geçerlilik-güvenirlilik çalışması yapıldığı saptanmaktadır. Bu ölçekler ile ülkemizde sağlık çalışanları üzerinde çalışma yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmanın literatür araştırması sonucunda hemşirelerin dâhil edildiği çalışmalar ise oldukça kısıtlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bu çalışmada incelenen çalışmalarda hemşirelerin dâhil edildiği iletişim becerileri ölçüldüğü çalışmalar incelenmiştir. Bununla beraber dâhil edilen çalışmalarda farklı konular ile iletişim becerileri ile bağlantısı da incelenmiştir.

Şahin ve Özdemir (2015) yaptığı çalışmalardan elde edilen bulgulara göre, hemşirelerin yaşı, eğitim seviyesi ve haftalık çalışma sürelerinin iletişim becerilerine etkisi görülmüştür. Bununla beraber bu çalışmada empati becerisi de değerlendirilmiş, empati kavramı ve iletişim becerileri

arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Karadağ ve ark. (2015) araştırmasında hekim ve hemşirelerin iletişim becerileri ölçülmüş, tabiplere göre hemşirelerin iletişimle ilgili becerileri seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Erci ve ark. (2017) çalışmasında bireylerin yaşlarının ve çalışmış oldukları yılların arttıkça iletişim becerisinin azaldığı belirlenmiş ve ebelerin hemşirelere göre daha az etkili iletişim becerilerine sahip olduğu gözlenmiştir. Atasayı ve Yıldız (2018) araştırmasında ise hemşirelerin eğitim durumları ile “İletişim Becerileri Envanteri”nin alt boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bununla beraber iletişim becerileri ve mesleki doyumlari karşılaştırılmıştır ve hemşirelerin iletişimle ilgili becerileri ile iş doyumu arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır. Kırca ve Bademli (2019) çalışmasında hemşirelerin iletişim becerileri ve bakım davranışını incelemiştir. Medeni durum, çocuk sahibi olup olmama, hemşireliği isteyerek seçme ve iletişim eğitimi alıp almama ile iletişim becerileri arasında anlamlı fark olduğu bulgusu saptanmıştır. Bu çalışmada iletişim becerilerinin bakım davranışı arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Sarı ve Özkan (2019) çalışmasında hemşirelerin iletişim becerileri ve yaşadıkları iletişim zorlukları değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılım sağlayan hemşirelerin yoğun bakım birimini isteyerek seçip seçmemelerine genel iletişim beceri puanlarının istatistiksel olarak anlam ifade etmediği gözlemlenmiştir. Hemşirelerin eğitim seviyeleri yükseldikçe iletişimle ilgili beceri düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Hemşirelerin 26-30 yaş grubu arasında olanların, 18-25 yaş grubu arasında olanlara göre genel iletişim becerilerinin daha iyi bir seviyede olduğu saptanmış ve nöbet tutma durumunun hemşire hasta iletişimde negatif iletişime sebep olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte hemşirelerin büyük çoğunluğunun hasta iletişimde güçlük yaşadıkları ve sergiledikleri ve bu güçlükleri çözmek için etkili iletişim kursmaları gerektiği belirlenmiştir. Çalışkan ve Özkan (2020) çalışmasında ise hemşirelerde iletişim becerilerinde pozitif yönlü doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Bununla beraber iletişim becerileri ve empati becerisi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Aydoğan ve Özkan (2020) araştırmasında hemşirelerin diğer meslek guruplarıyla karşılaştırıldığında iletişimle ilgili becerilerinin ortalamasının üzerinde olduğu saptanmıştır. Bununla beraber hemşirelerin sürekli öfke ve öfke ifade biçimlerinin iletişim becerileri üzerinde negatif etkisi olduğu gözlenmiştir. Kıymaz ve Mıdık (2020) araştırmasında ise hemşirelerin iletişim becerileri ve şiddete maruz kalma durumları incelenmiştir. Sonucunda ise araştırmaya katılanların “Etkili İletişim Becerileri Empati” Alt Boyutu ve Ben Dilini Kullanma' dan daha yüksek puan aldıkları görülmüştür. Bununla beraber sağlık çalışanlarının şiddete son dönemlerde çok fazla maruz kalması fark edilmiş ve Etkili iletişim becerileri ölçeği ego geliştirici dil alt boyutu ile saldırganlık

algıları ölçeğinin işlevsiz alt boyutu arasında pozitif yönde orta seviyede bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Çalışmalar incelendiğinde hemşirelerin iletişim becerilerini yaş, eğitim durumu, medeni durum, çalışma yılı ve iletişim eğitimi alma gibi faktörlerinin etkilediği görülmüştür. Literatür incelendiğinde bu konuyu tanımlamak için birçok araştırma olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte hemşirelere iletişim eğitimi sağlama konusunda çok az çalışma olduğu gözlemlenmiştir. Çoğu çalışmada ise iletişim eğitimi önerildiği görülmüştür.

Sonuç olarak hemşirelerin iletişim becerilerini geliştirmek hem hemşirelerin çalıştığı ortam için önemliken hem de hasta ile iletişim için oldukça önemli olduğu sonucuna varılmaktadır. Bununla beraber hasta bakımını da pozitif yönde etkileyecektir. Hemşirelerin iletişim becerilerini geliştirmek için hemşirelik fakültelerinde iletişim becerilerini geliştirmeye yönelik derslerin planlanması ve hali hazırda hemşire olarak çalışan bireyler için ise hizmet içi iletişim becerilerine yönelik eğitimler önerilmektedir.

Bu çalışmada literatür incelendiğinde hemşirelerin iletişim becerilerine yönelik eğitim sonrasında iletişim becerilerinin gelişimi hakkında çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu konuda çalışmaların yapılması önerilmektedir

5. Sonuç

Bu çalışmanın sonucunda hemşirelerin iletişim becerilerini etkileyen birçok faktör olduğu görülmüştür. Bununla beraber bahsi geçen iletişim becerilerinin hemşirelerin bakımını da etkilediği saptanmıştır. Hemşirelik öğrencileri ve hemşireler için yapılandırılmış ve geliştirilmiş iletişim becerilerine yönelik eğitimler önerilmektedir. Bu öneriye ek olarak hemşirelerde sağlık eğitimi sonrasında iletişim becerilerinin gelişimine yönelik çalışmalar ve araştırmalar yapılması önerilmektedir.

6. Referanslar

- [1] Arda, H., Ertem, M., Baran, G. Ve Durgun, Y. (2007). Dicle Üniversitesi Araştırma Hastanesinde Çalışan Hekim ve Hemşirelerin Hasta İletişimi Konusundaki Görüşleri, Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi, 15(59), 65-79
- [2] Atasayı, M. Ve Yıldız, E. (2018). Birinci Basamakta Çalışan Hemşirelerin İletişim Becerileri ile Mesleki Doyumları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi, 11(1), 38-49
- [3] Aydoğan, A. Ve Özkan, B. (2019). Hemşirelerin İletişim Becerileri ve Öfke Yönetimlerinin Belirlenmesi, ACU Sağlık Bil Dergisi, 11(3), 458-463

- [4] Bayat, B. (2014), Uygulamalı Sosyal Bilim Araştırmalarında Ölçme, Ölçekler ve ‘‘Likert’’ Ölçek Kurma Tekniği, Gazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakóltesi Dergisi 16(3), 1-24
- [5] Bayraktar, D. ve Kara ve G. (2019). Yoğun Bakım Hemşirelerinin İletişim Kurulamayan Hastaya Yaklaşımı, *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(2), 27 – 34
- [6] Cerit, B. Ve Öz, F. (2019). Hemşirelerin Duygusal Zeka Düzeyleri ile İletişim Becerileri Arasındaki İlişki, *Sağlık Akademisi Kastamonu*, 4(1), 1-21
- [7] Çalışkan, B. B. Ve Özkan, B. (2019). Hematoloji Kliniğinde Çalışan Hemşirelerin İletişim ve Empati Becerilerinin Değerlendirilmesi, *Journal of Medical Sciences*, 1(2), 39-49
- [8] Dinç L. (2010). Bakım Kavramı ve Ahlaki Boyutu, *Sağlık Bilimleri Fakóltesi Hemşirelik Dergisi*, 1 7(2) 74–82
- [9] Ekinci, E., Güngörmüş K., Topçu, G. ve Kerek E. (2012). Hemşirelik Öğrencilerinin Kişilerarası İlişki Düzeylerinin Belirlenmesi, *Bozok Tıp Dergisi*, 3, 33-38
- [10] Erci, B., Çokbekler, N. Ve Işık, K. (2017). Aile Sağlığı Merkezinde Çalışmakta Olan Ebe ve Hemşirelerin İletişim Becerilerinin Değerlendirilmesi, *Bozok Tıp Dergisi*, 7(1), 49-53
- [11] Halter J. (2014) Varcolis’ Foundation of Pscchiatric Mantal Health Nursing, Amerika Birleşik Devletleri: Elsevier Inc.
- [12] Karadağ, M., Işık, O., Cankul, H. İ. Ve Abuhanođlu, H. (2015). Gazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakóltesi Dergisi, 17(1), 160-179
- [13] Kırca, N. ve Bademli, K. (2019). Relationship between communication skills and care behaviors of nurses, *Perspect Psychiatr Care*. 55, 624-631.
- [14] Kıymaz, D. ve Mıdık, Ö. (2020). Acil Serviste Çalışan Hemşirelerin İletişim Becerileri İle Agresyon Algıları Ve Şiddete Maruz Kalma Durumları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi, *Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 8(101), 419-437
- [15] Özcan, A. (2015). Hemşire-Hasta İlişkisi ve İletişim, Ankara: Sistem Ofset Basım

- [16] Sarı, T. Ve Özkan B. Yoğun Bakımda Çalışan Hemşirelerin İletişim Becerileri Hasta Bakımı Konusunda Zorluk Yaşadıkları Durumlara İlişkin Yaklaşımların Belirlenmesi, Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi 23(2), 64-72
- [17] Sever, S. (1998). Dil ve İletişim, Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Dergisi, 31(1), 51-66
- [18] Şahin, Z. ve Özdemir, F. (2015). Hemşirelerin İletişim ve Empati Beceri Düzeylerinin Belirlenmesi, G.O.P. Taksim E.A.H. JAREN, 1(1),1-7
- [19] Tutuk, A., Al, D. ve Doğan, S. (2002). Hemşirelik Öğrencilerinin İletişim Becerileri ve Empati Düzeylerinin Belirlenmesi, Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi, 6(2), 36-41
- [20] Üstün, B. (2005). Çünkü İletişim Çok Şeyi Değiştirir, Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 8(2), 2005



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 12



Sixth Cranial Nerve Palsies **(Gamze Yıldırım Biçer)**

Sixth Cranial Nerve Palsies

Gamze Yıldırım Biçer

Nigde Omer Halisdemir University Faculty of Medicine

E mail: gmz_y_06@hotmail.com

1. Introduction

The sixth cranial nerve, known as abducens, innervates the lateral rectus muscle and is responsible for the lateral gaze of the eye. Abducens nerve palsy is the most common isolated ocular motor palsy and has a wide etiology. While it is most commonly seen due to neoplasms in childhood , it can also occur after viral infections and some vaccines. It is caused by etiological reasons such as multiple sclerosis, viral infections, vasculopathies in young adults, and microvascular diseases in old age. It is the most frequently affected cranial nerve in many diseases because it travels a long distance intracranially. 6th nerve palsy is observed bilaterally in approximately 10% of patients. The clinical presentation of an isolated abducens palsy can vary from a minor esotropia to a major esotropia that impairs fusion, depending on the severity of the stroke.

2. Anatomy

The abducens nerve innervates the lateral rectus muscle. Its nucleus is in the pons and travels a long way up to the lateral rectus. It enters the subarachnoid space and courses in the clivus. Subsequently, it travels at the apex of the petrous bone and travels towards the cavernous sinus.

3. Etiology

Sixth nerve palsies are usually acquired and observed unilaterally. The etiological factors differ according to age groups; neoplasms are prominent in the pediatric population, while microvascular ischemic causes are prominent in the elderly. The main causes of abducens palsy, which can also be seen as idiopathic, according to age groups are grouped below:

Childhood	Neoplasms (Glioma, Medulloblastoma etc.) Infectious causes (meningitis etc.) Trauma Bening abducens palsy Aneurysms Post-vaccination period Congenital

Adulthood	Demyelinating diseases Infectious causes (especially viral infections) Vasculopathies Inflammatory diseases
Old Age	Microvascular ischemic events (hypertension, diabetes mellitus, atherosclerosis, etc.) Trauma Neoplasm Stroke

According to the anatomical course of abducens, it is possible to talk about the reasons as follows:

Pathology localization

Nuclear and fascicular	Stroke Demyelinating diseases
Subarachnoid space	Aneurysms Meningitis Inflammatory diseases (Lupus, Sarcoidosis etc.) Infectious diseases (Lyme, Tuberculosis, Syphilis etc.)
Petrous bone apex	Basal skull bone fractures Cerebral Sinus thrombosis Complicated otitis media and mastoiditis
Cavernous sinus	Internal carotid artery aneurysm Cavernous sinus thrombosis Cavernous sinus fistula
Orbita	Inflammatory diseases Infectious diseases Trauma Space-occupying formations

4. Symptoms and Signs

Abducens nerve palsies may have a wide variety of clinical symptoms and signs, depending on the etiologic agent and severity. The symptoms of the patients at the time of admission are summarized in Table 1. Basically, in an acute abducens nerve palsy, the patient complains of a sudden onset of

horizontal diplopia. In mild paralysis, there may be orthophoria or minor esophoria in the primary position. In severe paralysis cases, esotropia is present and patients may develop a head position to achieve fusion and binocular vision. On examination, there is abduction failure in lateral gaze. Nausea, vomiting and headache may be seen in patients with paralysis due to increased intracranial pressure. In slow-onset abducens palsy, it is more suggestive of demyelinating diseases and compressive factors.

Table 1. Application Symptoms

Horizontal diplopia
Limitation of lateral view
Abnormal head position
Esotropia/phoria
Vision loss
Visual field defect
Headache
Nausea
Vomiting
Numbness and loss of strength in the extremities

- In nuclear pathologies at the pons level, facial paralysis findings may accompany the patients due to the proximity of the 6th and 7th cranial nerves.
- Horner's syndrome can be seen in addition to the clinical findings of 6th cranial nerve palsy due to the close proximity of the oculosympathetic fibers in the pathologies of the cavernous sinus. In addition, loss of corneal sensation may be observed on ophthalmic examination due to its proximity to the 5th cranial nerve.
- Papilledema may be observed in the ophthalmic examination in cases that cause an increase in intracranial pressure, such as formations occupying in the intracranial space.
- In paralysis due to hypertensive attacks, patients have additional complaints such as vision loss and visual field defect, and hypertensive retinopathy can be observed in the ophthalmological examination.
- Defects in light reflexes, numbness and loss of strength in the lower and upper extremities may occur in stroke patients.

5. Diagnosis and Differential Diagnosis

Prompt diagnosis and early treatment are very important in patients with abducens nerve palsy because of the potential for life-threatening causes. It

should be started with a detailed anamnesis by questioning the medical history of the patients, including preterm birth, drugs used, malignancy, previous surgery, trauma, any neurological, cardiovascular or other systemic diseases. The way to be followed and the tests and treatments to be done are shaped for the suspected etiology.

A detailed ophthalmological evaluation is required, including light reflexes, vision levels, eye movements, and examination of the anterior and posterior segments of the eye. It is very important to reveal the presence of other cranial nerve palsies together with the evaluation of all eye movements in terms of directing to the current pathology. The most commonly used imaging modality for intracranial events is magnetic resonance imaging (MRI). Computed tomography is used for acute intracranial hemorrhage and trauma, especially for orbital fractures. As a result of neurological evaluation, lumbar puncture is performed in findings suggestive of increased intracranial pressure syndrome. Vital signs such as blood pressure, pulse and respiratory rate should be monitored. The following laboratory methods are used in the differential diagnosis of myasthenia graves, infectious agents, inflammatory diseases such as temporal arteritis, and diseases such as graves orbitopathy:

- Hemogram
- Erythrocyte sedimentation rate (ESR)
- C-Reactive Protein (CRP)
- Blood glucose and HbA1c levels
- Thyroid function and thyroid antibody tests
- Lyme and Syphilis antibody tests
- Rheumatological tests (ANA, ANCA, Antiphospholipid antibodies, etc.)
- Myasthenia graves antibody tests

In the differential diagnosis, the following diseases should be evaluated:

- Graves' orbitopathy
- Trauma
- Congenital esotropia
- Duane's retraction syndrome
- Myasthenia graves
- Space-occupying orbital lesions
- Accommodation spasm

6. Treatment

Primarily, treating the underlying cause is the primary step. Apart from this, eye closure when there is no risk of amblyopia, Fresnel prisms to achieve fusion and botox applications to the medial rectus can be used for diplopia in childhood. Surgery can be planned for permanent strabismus.

In adulthood, most cases are self-limiting and require only observation. For the acute period, closure, prisms and botox methods can be tried. In cases of permanent strabismus, surgery is planned.

7. Conclusion

Since sixth nerve palsies can develop due to life-threatening diseases such as neoplasia and intracranial causes, the control of vital signs such as blood pressure, pulse, respiratory rate, light reflexes, and anterior and posterior segments of the eye of the patients who apply to emergency services and polyclinics with complaints of decreased vision, diplopia and visual field loss. A full ophthalmological examination should be performed. Neurological examination and necessary imaging methods should not be forgotten.

8. References

1. Thomas C, Dawood S. (2021) Cranial nerve VI palsy (Abducens nerve). *Dis Mon.* 67(5):101133.
2. Anilkumar A, Tan E, Cleaver J, Morrison HD. (2021) Isolated abducens nerve palsy in a patient with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J Clin Neurosci.* 89:65-67.
3. Peters GB 3rd, Bakri SJ, Krohel GB. (2002) Cause and prognosis of nontraumatic sixth nerve palsies in young adults. *Ophthalmology.* 109(10):1925-8
4. Peng G, Zhou J. (2018) Bilateral abducens nerve palsies and urinary retention caused by the rupture of a vertebral artery aneurysm: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 97(3):e9155.
5. Graham C, Mohseni M. (2022) Abducens Nerve Palsy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
6. Lyons CJ, Godoy F, ALQahtani E. (2015) Cranial nerve palsies in childhood. *Eye (Lond).* 29(2):246-51.

7. Sabermoghadam A, Etehad Razavi M, Sharifi M, Kiarudi MY, Ghafarian S. (2018) A modified vertical muscle transposition for the treatment of large-angle esotropia due to sixth nerve palsy. *Strabismus*. 26(3):145-149.
8. Pineles SL, Velez FG. (2018) Isolated Ocular Motor Nerve Palsies. *J Binocul Vis Ocul Motil*. 68(3):70-77.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 13



Metotreksat Toksisitesi
(Hasan Aydın)

Metotreksat Toksisitesi

Hasan Aydın

Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,

E mail: haydin@adiyaman.edu.tr,

ORCID: 0000-0002-1955-6178

1. Giriş

Folik asit antagonistleri ilk defa 1940'lı yıllarda geliştirildi. Özellikle bir folik asit analogu olan aminopterinin çocuklardaki akut lenfoblastik lösemiye iyileştirdiğine dair başarılı çalışmalar yapıldı (Norris ve Peter 2010, Gaies ve ark 2012). Ancak etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber aminopterin dışında folik asit analogları geliştiriliyordu. 1950 yıllarına gelindiğinde toksik etkisi daha az olduğu için klinikte aminopterin yerini metotreksat (MTX) almaya başladı (Braun ve Rolf Rau 2009, Wang ve ark 2018). MTX 1955'de kanser, 1972'de psoriasis, 1988'de ise romatoid artrit tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. MTX zamanla doz planı ve süresine bağlı olarak istenmeyen yan etkiler görülmeye başlanmıştır. Bu ilacın yan etkilerinden dolayı uzun süre kullanılmasına bazı sınırlamalar getirilmiştir (Dávila-Fajardo ve ark 2013, Friedman ve Cronstein 2019).

MTX kanser tedavisinde yaygın kullanımı olan bir ilaçtır. MTX moleküler ve kimyasal yapısı folik aside benzer. Ancak farklı olarak pteridin halkasına bir amino grubu ve N10 pozisyonunda ise fazladan bir metil grubu vardır. MTX kimyasal formülü $C_{20}H_{22}N_8O_5$ 'tır. Molekül ağırlığı ise $454,44 \text{ g mol}^{-1}$ 'dir. Yarı ömrü ise 4 ± 1 saattir. MTX, fizyolojik pH'da organik bir anyon olarak bulunan zayıf bir bikarboksilik asittir. Kemoterapötik etkisini pürin ve pirimidin üretimine katılan enzimleri bloke ederek göstermektedir. Bunun sonucunda hücre bölünmesi, çoğalması ve döngü azalmaktadır. Tetrahidrofolat sentezinde hız kısıtlayıcı biyolojik katalizör olan dihidrofolat redüktazı inhibe ederek pürin ve pirimidin biyosentezi ve DNA üretimini önler. Bununla birlikte hedef dokularda T lenfositlerin yoğun bulunması antiinflamatuvar etkisini de göstermektedir. MTX toksik etkilerini azaltmak için klinikte folik asit ve folinik asit kullanılmaktadır (Chan ve Cronstein 2013, Çokluk ve ark 2011, Lopez-Olivo ve ark 2014).

MTX terapisinin düşük maliyet, uzun yılları kapsayan güvenlik profili, haftalık doz planı avantajlardır. İlaç etkileşimleri, sık sık kan değerlerinin takibi ve organizmada meydana getirmiş olduğu toksisite gibi durumlar ise bu ilacın dezavantajlarıdır (Kroft ve ark 2009). MTX kanser başta olmak

üzere romatoid artrit ve psoriasis gibi hastalıklarda kemoterapötik, immünoşüpresif ve antiinflatuvar ajan olarak kullanılan bir ilaçtır. Ancak karaciğer dokusunda fibrozis ve siroz gibi ölümcül olabilen toksik etkiler meydana getirmektedir (Norris ve Peter 2010, Gaies ve ark 2012, Wang 2018, Chan ve Cronstein 2013).

2. Mtx ve Oksidatif Stres

Son dönemlerde özellikle kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların toksisite çalışmalarında oksidatif stres önemli bir yer tutmaktadır. MTX çok yaygın kullanılmasına rağmen başta böbrek ve karaciğerdeki yan etkiler olmak üzere ciddi toksik etkilere neden olmaktadır. Bu durum çoğunlukla reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu oksidatif stresten kaynaklanmaktadır (Armagan ve ark 2015, Abraham ve ark 2010, Kolli ve ark 2009). MTX elektron taşıma mekanizmasında rol alan ve nikotinamid adenin dinükleotit bağımlı mitokondrial enzimler olan piruvat dehidrojenaz, 2-oksogluterat dehidrojenaz, izositrat dehidrojenaz, malat dehidrojenazı ve sitosolik nikotinamid adenoazin difosfat bağımlı dehidrojenaz gibi mekanizmadaki basamaklarda bulunan enzimleri inhibe ederek reaksiyonu durdurur (Armagan ve ark 2015, Lepetsos ve Papavassiliou 2016). Bu enzimler nikotinamid adenin dinükleotit fosfatın (NADP) ana kaynağını oluşturdukları için MTX intraselüler NADPH düzeylerini kısıtlamaktadır (Armagan ve ark 2015, Hess ve Khasawneh 2015).

Reaktif oksijen ajanlara karşı önemli bir koruyucu ajan olarak bilinen glutatyon (GSH) seviyesini koruyan GSH-redüktaz enzimi tarafından da nikotinamid adenin dinükleotit fosfat kullanılır. Dolayısıyla MTX uygulaması sonucu azalan NADP⁺ seviyeleri karaciğer parankim hücrelerini reaktif oksijen radikallerine (süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit ve hipoklorit radikalleri vb.) karşı hassasiyet geliştiren glutatyon seviyelerinin azalmasına ve böylece karaciğer hücrelerinde hasar meydana gelmesine neden olmaktadır. MTX uygulanmasıyla birlikte hücre içerisinde indirgeyici bir ajan olarak rol oynayan ve anabolik reaksiyonlarda kullanılan NADP düzeylerini azaltabilir. Reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hücresel hasara karşı koruyucu olan glutatyonun düzeyini dengede tutan GSH-redüktaz enzimi de NADPH kullanmaktadır. Bundan dolayı MTX uygulanmasıyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) meydana getirmiş olduğu hücresel hasara karşı korunma güçleşir (Armagan ve ark 2015, Lepetsos ve Papavassiliou 2016, Mukherjee ve ark 2013).

3. MTX Toksik Etkileri

MTX'in oluşturduğu toksisitenin mekanizmaları genelde oksidatif hasar, enflamasyon ve apoptoz şeklinde görülmektedir (Gaies ve ark 2012, El-

Sheikh ve ark 2015). MTX'in sitotoksik, bölünme ve çoğalmayı bloke etme özelliğinden lenfoid ve makrofaj hücreler daha fazla etkilenir (Gaies ve ark 2012, Shen ve ark 2012).

MTX terapisinin istenmeyen etkileri bazı risk faktörleriyle de ilgilidir. Obezite, renal yetmezlik, alkol kullanımı, karaciğer bozuklukları ve diyabet bu anlamda ciddi risk oluşturmaktadırlar (Lindsay ve ark 2009). MTX hücre döngüsünün özellikle S evresinde sitotoksik etkisini göstermektedir. MTX DNA, lipid, protein ve diğer hücresel ürünler üzerinde toksik etkiler yapmasıyla hücre hasar gerçekleşir (Gaies ve ark 2012, Asvadi ve ark 2011). MTX verilmesi GSH, süperoksit dismutaz ve katalaz etkinliğinde düşüş gözlenmiştir (Gaies ve ark 2012, Neradil ve ark 2012). Yapılan bir araştırmada MTX terapisi pıhtılaşma faktörleri ve pıhtılaşma inhibitörü olan ajanlarda anomaliler gözlenmiştir (Dehestani ve ark 2015). Yapılan başka bir çalışmada MTX uygulaması ile alkol tüketen hastalarda fibröz oluşumu ve ilerlemesi arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Bath ve ark 2014). MTX'in indüklediği lenfoproliferatif bozukluklar ve seyrekte olsa ağızda ülser meydana getirebilir (Albrecht ve Ladner 2010, Pastor-Nieto ve ark 2009). Yapılan çalışmalarda gestasyonel trofoblastik denilen bir grup gebelikle ilişkili tümörlerde MTX çoklu doz rejiminin aşırı proliferasyonu önlemede etkili olduğu görülmektedir. Ancak kısa zamanda daha fazla toksik etkiler oluşmakta ve insan koryonik gonadotropin hormon seviyeleri 5 mIU altına düşmektedir. En sık görülen yan etkileri ağızda iltihaplanmalar ve gözde konjonktiva tabakası iltihaplanması görülür (Guvendag ve ark 2010).

3.1. Renal Toksisite

MTX büyük bir kısmı böbrekler tarafından atılır. Yüksek doz kullanımı nefrotoksisite oluşumuna sebep olmaktadır. MTX ve yıkım ürünleri böbrek dokularında birikir. Böbrek patogeneğinde oksidatif ajanlarda rol almaktadır. MTX ile malondialdehit düzeyi ve meloperoksidad etkisinde artış, glutatyon peroksidad (GPO) aktivitesinde, süperoksit distumaz (SOD) aktivitesinde artış görülür. Tübüler nefrit, tübüler nekroz, glomerülonefrit görülen renal toksik etkilerdir (Gaies ve ark 2012, Kolli ve ark 2009). MTX hematüri, üremi ve serum kreatinin seviyesini artırırken yüksek dozajlarda akut böbrek yetmezliğine sebep olur. Bundan dolayı nefrotoksisite MTX'in önemli bir toksik etkisidir (Gaies ve ark 2012, Asvadi ve ark 2011). MTX nefrotoksisiteyi iki farklı yol ile indükler. Birincisi MTX ve metabolitleri böbrek tübüllerinde çöküp birikip kristal bir hal oluşturarak nefropatiye sebep olur, ikincisi ise direkt böbrek tübüllerinde toksik etki yaparak hasar oluşturur (Gaies ve ark 2012, Dabak ve Kocaman 2015).

MTX böbrek toksisitesinin temel mekanizması şu şekilde görülmektedir; MTX'in direkt toksik etkisi, genetik materyallerin üretiminde rol alan

enzimlerin blokajı ve ROS'nin artışıdır. Endojen oksidatif kaynaklar; mitokondriyal elektron taşıma zinciri, NADPH oksidaz, sitokrom P450 bulunmaktadır. MTX serum TNF- α artışına neden olmaktadır (Gaies ve ark 2012, Asvadi ve ark 2011, Kameda ve ark 2010). MTX ile böbrekte reaktif oksidatif ajanların miktarının artmasıyla birlikte katalaz aktivitesi ve glutatyon düzeyleri azalır ve süperoksitler oluşmaktadır (Gaies ve ark 2012, Dabak ve Kocaman 2015, Tunalı-Akbay ve ark 2010, Demiryılmaz ve ark 2012).

Yüksek dozda MTX ile hasar görmüş olan tübüler epitelyal hücreler ile klinik olarak renal fonksiyonun baskılanması sonucu akut böbrek yetmezliği seyrekte olsa görülür. Bu durum tekrar edebilir. MTX ve metabolitlerinin çökelp birikmesi sonucu oluşur. MTX ve yıkım ürünleri asidik idrarda çözünmezler, pH'nın alkaliye doğru kaymasıyla çözünürlükte artar ve akut böbrek yetmezliğinde olgular çoğunlukla asemptomatiktir (Gaies ve ark 2012, Retenauer ve ark 2009).

MTX uygulaması akut böbrek yetmezliğine sebep olan ana etken MTX ve yıkım ürünlerinin asidik idrarda çökmesidir. Yüksek doz MTX ile akut böbrek yetmezliği geri dönüşümlüdür. Doz azaltımı ya da ilaç kesilmesi ile hastalar iyileştğine dair kanıtlar vardır (Gaies ve ark 2012, Asvadi ve ark 2011, Van Roon ve ark 2010). Nefrotoksisitenin oluşmasında bir etki de reaktif oksijen radikallerinin gelişmesi gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada MTX uygulanan sıçan böbreklerinde nitrik oksit düzeylerinin arttığı görülmüştür (Armagan ve ark 2015, Elango ve ark 2014, Kose ve ark 2012).

3.2. Nörotoksisite

MTX akut, subakut veya kronik nörotoksisiteye neden olabilir. Daha çok beyin omurilik sıvısı veya damar içine enjeksiyon yapıldıktan sonra bu istenmeyen toksik etkiler görülmektedir (Brugnoletti ve ark 2009). Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. MTX metiyonin ve S-adenosil metiyonin seviyelerini azaltır; beyin omurilik sıvısı, homosistein ve S-adenosil homosistein seviyelerini ise artırmaktadır. En sık görülen nörolojik semptom, bir beyin enfeksiyonu olan lökoensefalopatidir. Akut nörotoksisite genelde şiddetli değildir ve ilacın kesilmesiyle etkisi kaybolur. Kronik nörotoksisite ise aylar ve yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Geri dönüşümsüz bir yan etkidir (Gaies ve ark 2012, Bhojwani ve ark 2014, Cole ve ark 2009).

3.3. Hematolojik Toksisite

Yüksek doz MTX ile ortaya çıkan yaygın ve ağır bir komplikasyondur. Bu toksik etki kandaki trombosit sayısının azalmasıyla oluşur ve bunu lökonötropeni takip eder (Retenauer ve ark 2009). Hematolojik yan etki

olarak megaloblastik anemi, lökopeni ve trombositopeni görülmektedir. Folik asit alımı ile mide-barsaktaki toksik etkiler ve kemik iliğinde kan üretimini sağlayan hücrelerin işlevini yitirmesi gibi yan etkiler ortadan kaldırılabılır (Willner ve ark 2014, Singh ve Banerjee 2016).

3.4. Kutanöz Toksisite

Yüksek doz MTX'in uygulanması deride toksik etkilere sebep olmaktadır. En yaygın mukokutanöz bulgular deri ve mukoza yüzeyinde doku kaybı sonucu ortaya çıkan ve doku bozukluğu olan ülserasyonlardır. Dermatolojik diğer yan etkiler kurdeşen, akral eritem ve alopesi (saçkıran) görülmektedir (Gaies ve ark 2012, Shen ve ark 2012).

3.5. Gastro-intestinal Toksisite

MTX düşük veya yüksek dozlarda kullanılması gastrointestinal sistemde işlevsel ve yapısal bozukluklara sebep olabilir. Yaygın olarak bulantı-kusma, diyare, karın ağrısı gibi semptomlar görülmektedir. En sık ve ciddi yan etki karaciğer toksisitesidir. (Boussios ve ark 2012, Sotoudehmanesh ve ark 2010). MTX'in hepatotoksik etki mekanizması 3.7. bölümünde açıklanmıştır.

3.6. Akciğer Toksisitesi

MTX'in uygulanması sonucu istenmeyen etkiler meydana gelmekle beraber iyi tolere edilebilen bir ajandır. En yaygın toksik etkiler gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sisteminde görülür ve bunu karaciğer yıkımı ve kan bozuklukları izlemektedir. MTX indüklediği diğer bir hastalık akciğer hasarıdır. Olguların çoğunluğu ilacın kullanımının bırakılmasından sonra geri dönüşümlü olarak görülmektedir. Pulmoner toksisite nadiren görülen ve öngüremeyen ciddi bir komplikasyondur (Rondon ve ark 2011). MTX toksik etkisini akciğerdeki p38 MAPK yolağı aracılığıyla oluşturduğu inflamasyonla gösterir. Ayrıca MTX IL-1 β ekspresyonu aktivesi ve p38 MAPK yolağındaki fosforilasyonda rolü bulunmaktadır. En ağır ve nadir görülen toksik etkilerden biri akciğer iltihabı olan pnömonidir. Bu mekanizma etkin T-hücrelerin eşlik ettiği ve MTX'e karşı bir hipersensitivite reaksiyonudur (Kim ve ark 2009, Chikura ve ark 2009, Scott ve ark 2014, Jakubovic ve ark 2013).

Bulgular bir yıldan fazla süren MTX tedavisinin kesilmesiyle birlikte 1-2 hafta içinde görülmektedir. Kuru öksürük en yaygın görülen bulgudur. Halsizlik, ateş, nefes alıp vermede zorluk diğer semptomlardır (Chikura ve ark 2009, Faurschou ve ark 2012, Ge ve ark 2015).

3.7. Hepatotoksisite

MTX dihidrofolik redüktaza bağlanıp folik asidin aktif formu olan folinik aside dönüşümünü engelleyerek hepatotoksisiteye sebep olur. MTX gen bazında müdahale ettiği için aminoasitlerin, proteinlerin, nükleik asitlerin yapısı olumsuz etkilenir. Bunun sonucunda karaciğer parankimal hücreleri, organelleri, membranları hasar görerek istenmeyen olumsuz etkiler ortaya çıkmaktadır (Tousson ve ark 2014b, Tousson ve ark 2014c). MTX çok düşük dozlarda dahi karaciğerde iltihaplanma ve yıkım oluşturabilir. Kullanıma bağlı yan etkiler sıklıkla görülmekle beraber alınan dozun miktarı ve kullanım süresine bağlı olarak meydana gelen hasarın seyri değişebilmektedir. Bu ilacın hepatik toksik etkisi 1,5-2,5 g uygulanması halinde oluşmakta ancak daha düşük doz alımında da oluşması mümkündür (Schmiegelow 2009). MTX en ağır toksik etkisi hepatotoksisitedir. MTX uygulanan vakalarda fibröz, siroz, hepatit, kolestaz, lipit seviyesinde değişiklikler, karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlar görülmüştür. Serum aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz düzeylerinin artması karaciğerde fonksiyonel olarak işleyişin ve bütünlüğün bozulmasının bir belirticidir. Çift serbest radikal üretimi, lipit peroksidasyonu, oksidatif hasar MTX toksisitesinin ayırt edici özellikleridir (Tousson ve ark 2014a, Çakır ve ark 2015). Karaciğer enzimleri dışında serum albümin ve pıhtılaşma faktörleri de MTX'in indüklediği hepatotoksisiteden etkilenebilir (Dehestani ve ark 2015, De Stefano ve ark 2010). MTX kemoterapötik ve immünoşüpresif bir ilaç olmakla beraber sitotoksik etkisiyle karaciğerde hasar ve fonksiyon bozukluğuna sebep olabilmektedir (Hafez ve ark 2015). Yapılan bir çalışmada MTX'in oluşturduğu oksidatif hasar ile karaciğerde total antioksidan seviyede artış ve total antioksidan seviye değerlerinde azalma meydana gelmiştir (Erdogan ve Yalcin 2020).

MTX indüklediği karaciğer fibrözü oksidan ajanların üretimini artırması ve antioksidan düzeylerinin azalmasına bağlı olarak oluşmaktadır. Düşük dozlarda alınsa dahi uzun süre MTX uygulaması karaciğer, böbrek, solunum ve üreme sistemlerinde ciddi toksik etkilere sebep olmaktadır. MTX ve aktif metabolitlerin birikim yapması, karaciğer parametrelerinde ve yapısında, gen ifadesinde ve hücrenin iç dengesinde etkiler oluşturur (Badr ve Arafa 2020, Ali ve ark 2017). Karaciğerin yağlandığı durumlarda MTX uygulamasıyla karaciğer ve böbrekte toksik etkiler artarken, gastrointestinal toksisite daha az görülmektedir. MTX'in uzun süreli uygulanması karaciğer enzimlerinin yükselmesine sebep olur ve MTX transaminiti bu durumda ortaya çıkan komplikasyonlardan biridir (Hardwick ve ark 2014, Sotoudehmanesh ve ark 2010). Bazı çalışmalarda MTX'in vücuttaki iltihabı artırdığı gözlenmiştir. Karaciğer biyokimyasal enzimlerin biyosentezi, kan pıhtılaşmasında rol alan proteinlerin sentezi ve detoksifikasyon gibi metabolik süreçlerin olduğu çok

fonksiyonel bir organdır. MTX'in indüklediği hepatotoksitede ROS ve reaktif nitrojen türleri (RNS) aşırı üretimi, enzimatik ve non-enzimatik antioksidan savunma sistemlerinin mitokondrinin tükenmesinde rol almaktadırlar. TNF- α ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinler, nötrofil ve makrofajların epitel bütünlüğünü bozmakta görev almaktadırlar. Lökositlerin iltihaplı mukozaya ve ülserlere göçü TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi pro-enflamatuvar sitokin düzeylerini yükseltir (Mukherjee ve ark 2013, Malayeri ve ark 2022).

MTX oksijensiz radikaller aracılığıyla lipid peroksidasyonunu indükler. Bu da malondialdehidi yükseltir, karaciğer ve kanda GSH düzeyleri azalır, böylece serbest radikaller mitokondriyal fonksiyonda hasar meydana getirir. MTX sitotoksik etkileri, yüksek bölünme/çoğalma kabiliyetine sahip hücreleri de etkilediğinden tümör hücreleri için spesifik değildir (Tabassum ve ark 2010, Çakır ve ark 2011, Wei ve ark 2019). MTX'in indüklediği hepatotoksitede ilacın kesilmesinden 4-6 hafta sonra karaciğer değerleri aşamalı bir şekilde normal değerlerine gelir (Dehestani ve ark 2015). MTX uygulaması karaciğer toksisitesine ait risk faktörleri şunlardır; Geçmişte veya halihazırda alkol tüketimi, karaciğer anomalileri, hepatit B/C hastalık öyküsü, Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, genetik karaciğer hastalık öyküsü, diyabet, obezite, hiperlipidemi, karaciğer hasarı oluşturan ilaçlara maruz kalma. Bunlardan en yaygın ve önemli olan risk faktörü alkol kullanımıdır. Toksikite riskini 2,5 ila 5 katına çıkarmaktadır (Bath ve ark 2014).

4. Referanslar

- Abraham, P., Kolli, VK., & Rabi, S. (2010). Melatonin attenuates methotrexate-induced oxidative stress and renal damage in rats. *Cell biochemistry and function*, 28(5), 426-433.
- Albrecht, K., & M ler-Ladner, U. (2010). Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*, 28(5), S95.
- Ali, N., Rashid, S., Nafees, S., Hasan, SK., Shahid, A., Majed, F., & Sultana, S. (2017). Protective effect of Chlorogenic acid against methotrexate induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat liver: An experimental approach. *Chemico-biological interactions*, 272, 80-91.
- Armagan, I., Bayram, D., Candan, IA., Yigit, A., Celik, E., Armagan, HH., & Uğuz, AC. (2015). Effects of pentoxifylline and alpha lipoic acid on methotrexate-induced damage in liver and kidney of rats. *Environmental toxicology and pharmacology*, 39(3), 1122-1131.

- Asvadi, I., Hajipour, B., Asvadi, A., Asl, NA., Roshangar, L., & Khodadadi, A. (2011). Protective effect of pentoxifylline in renal toxicity after methotrexate administration. *European review for medical and pharmacological sciences*, 15(9), 1003-1009.
- Badr, GM., & Arafa, NS. (2020). Synergetic effect of aged garlic extract and methotrexate on rheumatoid arthritis induced by collagen in male albino rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 58, 33-38.
- Bath, RK., Brar, NK., Forouhar, FA., & Wu, GY. (2014). A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *Journal of digestive diseases*, 15(10), 517-524.
- Braun, J., and Rolf R. (2009). An update on methotrexate. *Current opinion in rheumatology*, 21(3), 216-223.
- Bhojwani, D., Sabin, ND., Pei, D., Yang, JJ., Khan, RB., Panetta, JC., ... & Relling, MV. (2014). Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology*, 32(9), 949.
- Boussios, S., Pentheroudakis, G., Katsanos, K., & Pavlidis, N. (2012). Systemic treatment-induced gastrointestinal toxicity: incidence, clinical presentation and management. *Annals of gastroenterology*, 106-106.
- Brugnoletti, F., Morris, EB., Laningham, FH., Patay, Z., Pauley, JL., Pui, CH., ... & Inaba, H. (2009). Recurrent intrathecal methotrexate induced neurotoxicity in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia: Serial clinical and radiologic findings. *Pediatric blood & cancer*, 52(2), 293-295.
- Chan, ES., & Cronstein, BN. (2013). Mechanisms of action of methotrexate. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 71(suppl 1), S5.
- Chikura, B., Sathi, N., & Dawson, JK. (2009). Methotrexate induced pneumonitis: a review article. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 5(1), 12-20.
- Cole, PD., Beckwith, KA., Vijayanathan, V., Roychowdhury, S., Smith, AK., & Kamen, BA. (2009). Folate homeostasis in cerebrospinal fluid during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric neurology*, 40(1), 34-41.

- Çakır, T., Özkan, E., Dulundu, E., Topaloğlu, Ü., Şehirli, AÖ., Ercan, F., ... & Şener, G. (2011). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) prevents methotrexate-induced hepatorenal oxidative injury in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(12), 1566-1571.
- Çakır, T., Baştürk, A., Polat, C., Aslaner, A., Durgut, H., Şehirli, AÖ., ... & Oruç, MT. (2015). Does alfa lipoic acid prevent liver from methotrexate induced oxidative injury in rats?. *Acta chirurgica brasileira*, 30, 247-252.
- Çokluk, C., Ünsal, M., Aydın, K., & Bedir, A. (2011). Enhancing of methotrexate penetration into the brain via the operation of indirect nonanastomotic by-pass technique (encephalo-myo-synangiosis) in rats. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 28(1), 17-21.
- Dabak, DO., & Kocaman, N. (2015). Effects of silymarin on methotrexate-induced nephrotoxicity in rats. *Renal failure*, 37(4), 734-739.
- Dávila-Fajardo, CL., Swen, JJ., Cabeza Barrera, J., & Guchelaar, HJ. (2013). Genetic risk factors for drug-induced liver injury in rheumatoid arthritis patients using low-dose methotrexate. *Pharmacogenomics*, 14(1), 63-73.
- Dehestani, V., Shariati, SZ., Mohiti, S., & Akhlaghi, S. (2015). Liver toxicity in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Asia Pac J Med Toxicol*, 4, 102-5.
- Demiryilmaz, I., Sener, E., Cetin, N., Altuner, D., Suleyman, B., Albayrak, F., ... & Suleyman, H. (2012). Biochemically and histopathologically comparative review of thiamine's and thiamine pyrophosphate's oxidative stress effects generated with methotrexate in rat liver. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 18(12), BR475.
- De Stefano, R., Frati, E., Nargi, F., Baldi, C., Menza, L., Hammoud, M., & Galeazzi, M. (2010). Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. *Clinical rheumatology*, 29(5), 517-524.
- Elango, T., Dayalan, H., Gnanaraj, P., Malligarjunan, H., & Subramanian, S. (2014). Impact of methotrexate on oxidative stress and apoptosis markers in psoriatic patients. *Clinical and experimental medicine*, 14(4), 431-437.

- Erdogan, MA., & Yalcin, A. (2020). Protective effects of benfotiamine on irisin activity in methotrexate-induced liver injury in rats. *Archives of Medical Science*, 16(1), 205-211.
- El-Sheikh, AA., Morsy, MA., Abdalla, AM., Hamouda, AH., & Alhaider, IA. (2015). Mechanisms of thymoquinone hepatorenal protection in methotrexate-induced toxicity in rats. *Mediators of inflammation*, 2015. 1–12. doi:10.1155/2015/859383
- Faurschou, M., Westman, K., Rasmussen, N., de Groot, K., Flossmann, O., Höglund, P., ... & European Vasculitis Study Group. (2012). Brief report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatism*, 64(10), 3472-3477.
- Friedman, B., & Cronstein, B. (2019). Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 86(3), 301-307.
- Gaies, E., Jebabli, N., Trabelsi, S., Salouage, I., Charfi, R., Lakhal, M., & Klouz, A. (2012). Methotrexate side effects: review article. *J Drug Metab Toxicol*, 3(4), 1-5.
- Ge, Y., Peng, Q., Zhang, S., Zhou, H., Lu, X., & Wang, G. (2015). Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clinical rheumatology*, 34(1), 99-105.
- Guvendag Guven, ES., Dilbaz, S., Dilbaz, B., Aykan Yildirim, B., Akdag, D., & Haberal, A. (2010). Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: a prospective randomized study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 89(7), 889-895.
- Hafez, HM., Ibrahim, MA., Ibrahim, SA., Amin, EF., Goma, W., & Abdelrahman, AM. (2015). Potential protective effect of etanercept and aminoguanidine in methotrexate-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *European journal of pharmacology*, 768, 1-12.
- Hardwick, RN., Clarke, JD., Lake, AD., Canet, MJ., Anumol, T., Street, SM., ... & Cherrington, NJ. (2014). Increased susceptibility to methotrexate-induced toxicity in nonalcoholic steato hepatitis. *Toxicological sciences*, 142(1), 45-55.
- Hess, JA., & Khasawneh, MK. (2015). Cancer metabolism and oxidative stress: Insights into carcinogenesis and chemotherapy via the non-dihydrofolate reductase effects of methotrexate. *BBA clinical*, 3, 152-161.

- Hyoun, SC., Običan, SG., & Scialli, AR. (2012). Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 94(4), 187-207.
- Jakubovic, BD., Donovan, A., Webster, PM., & Shear, NH. (2013). Methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Canadian respiratory journal*, 20(3), 153-155.
- Kameda, H., Ueki, Y., Saito, K., Nagaoka, S., Hidaka, T., Atsumi, T., ... & Japan Biological Agent Study Integrated Consortium (JBASIC). (2010). Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Modern rheumatology*, 20(6), 531-538.
- Kim, YJ., Song, M., & Ryu, JC. (2009). Inflammation in methotrexate-induced pulmonary toxicity occurs via the p38 MAPK pathway. *Toxicology*, 256(3), 183-190.
- Kolli, VK., Abraham, P., Isaac, B., & Selvakumar, D. (2009). Neutrophil infiltration and oxidative stress may play a critical role in methotrexate-induced renal damage. *Chemotherapy*, 55(2), 83-90.
- Kose, E., Sapmaz, HI., Sarihan, E., Vardi, N., Turkoz, Y., & Ekinci, N. (2012). Beneficial effects of montelukast against methotrexate-induced liver toxicity: a biochemical and histological study. *The scientific world journal*, 2012. 1–6. doi:10.1100/2012/987508
- Kroft, EBM., Creemers, MCW., Van Den Hoogen, FHJ., Boezeman, JBM., & De Jong, EMGJ. (2009). Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study. *British Journal of Dermatology*, 160(5), 1075-1082.
- Lepetsos, P., & Papavassiliou, AG. (2016). ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1862(4), 576-591.
- Lindsay, K., Fraser, AD., Layton, A., Goodfield, M., Gruss, H., & Gough, A. (2009). Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology*, 48(5), 569-572.
- Lopez-Olivo, MA., Siddhanamatha, HR., Shea, B., Tugwell, P., Wells, GA., & Suarez-Almazor, ME. (2014). Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).

- Malayeri, A., Badparva, R., Mombeini, M. A., Khorsandi, L., & Goudarzi, M. (2022). Naringenin: a potential natural remedy against methotrexate-induced hepatotoxicity in rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(2), 491-498.
- Mukherjee, S., Ghosh, S., Choudhury, S., Adhikary, A., Manna, K., Dey, S., ... & Chattopadhyay, S. (2013). Pomegranate reverses methotrexate-induced oxidative stress and apoptosis in hepatocytes by modulating Nrf2-NF- κ B pathways. *The Journal of nutritional biochemistry*, 24(12), 2040-2050.
- Neradil, J., Pavlasova, G., & Veselská, R. (2012). New mechanisms for an old drug; DHFR-and non-DHFR-mediated effects of methotrexate in cancer cells. *Klin Onkol*, 25(Suppl 2), 2S87-2S92.
- Norris, RE., and Peter CA. (2010). Clinical potency of methotrexate, aminopterin, talotrexin and pemetrexed in childhood leukemias. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 65(6), 1125-1130.
- Pastor-Nieto, MA., Kilmurray, LG., López-Chumillas, A., O'Valle, F., Garcia-Del Moral, R., Puig, AM., & Bautista, P. (2009). Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder presenting as oral ulcers in a patient with rheumatoid arthritis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 100(2), 142-146.
- Retenauer S., Chauveau D., Récher C. (2009). Surdsage au méthotrexate: complications, prise en charge et prevention High-dose methotrexate: toxicity, management and prevention. *Reanimation*, 18: 654-658.
- Schmiegelow, K. (2009). Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *British journal of haematology*, 146(5), 489-503.
- Scott, JR., Ward, DA., Crews, KR., Panetta, JC., & Navid, F. (2014). Hypersensitivity reaction to high-dose methotrexate and successful rechallenge in a pediatric patient with osteosarcoma. *Pediatric blood & cancer*, 61(2), 373-375.
- Shen, S., O'Brien, T., Yap, L. M., Prince, HM., & McCormack, CJ. (2012). The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australasian Journal of Dermatology*, 53(1), 1-18.
- Singh, BMK., & Banerjee, B. (2016). Methotrexate Induced Pancytopenia-An Unwanted Effect. *International Journal of Health Sciences and Research*, 6(5), 412-415.

- Sotoudehmanesh, R., Anvari, B., Akhlaghi, M., Shahraeeni, S., & Kolahdoozan, S. (2010). Methotrexate hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. *Middle East journal of digestive diseases*, 2(2), 104.
- Rondon, F., Mendez, O., Spinel, N., Ochoa, C., Saavedra, C., Penaranda, E., ... & Iglesias-Gamarra, A. (2011). Methotrexate-induced pulmonary toxicity in psoriatic arthritis (PsA): case presentation and literature review. *Clinical rheumatology*, 30(10), 1379-1384.
- Tabassum, H., Parvez, S., Pasha, ST., Banerjee, BD., & Raisuddin, S. (2010). Protective effect of lipoic acid against methotrexate-induced oxidative stress in liver mitochondria. *Food and chemical toxicology*, 48(7), 1973-1979.
- Tousson, E., Zaki, ZT., Abu-Shaeir, WA., & Hassan, H. (2014a). Methotrexate-induced hepatic and renal toxicity: role of L-carnitine in treatment. *Biomed Biotechnol*, 2(4), 85-92.
- Tousson, E., Zaki, ZT., Abu-Shaeir, WA., & Hassan, H. (2014b). Methotrexate-induced hepatic and renal toxicity: role of L-carnitine in treatment. *Biomed Biotechnol*, 2(4), 85-92.
- Tousson, E., Hafez, E., Zaki, S., & Gad, A. (2014c). P53, Bcl-2 and CD68 expression in response to amethopterin-induced lung injury and ameliorating role of l-carnitine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 68(5), 631-639.
- Tunalı-Akbay, T., Sehirli, O., Ercan, F., & Sener, G. (2010). Resveratrol protects against methotrexate-induced hepatic injury in rats. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 303-310.
- Van Roon, EN., & Van De Laar, MAFJ. (2010). Methotrexate bioavailability. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*, 28(5), S27.
- Wang, W., Zhou, H., & Liu, L. (2018). Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *European journal of medicinal chemistry*, 158, 502-516.
- Wei, CW., Yu, YL., Chen, YH., Hung, YT., & Yiang, GT. (2019). Anticancer effects of methotrexate in combination with α -tocopherol and α -tocopherol succinate on triple-negative breast cancer. *Oncology reports*, 41(3), 2060-2066.

Willner, N., Storch, S., Tadmor, T., & Schiff, E. (2014). Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *European journal of clinical pharmacology*, 70(3), 261-263.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 14



**Küreselleşen Dünyanın Ürünü: Gelişmeleri
Kaçırma Korkusu (FoMO)**

(İrem Arabacı, Ali Çayköylü, Birgül Özkan)

Küreselleşen Dünyanın Ürünü: Gelişmeleri Kaçırma Korkusu (FoMO)

İrem Arabacı¹, Ali Çayköylü², Birgül Özkan³

¹*Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Ankara,
E-mail: irmarbc0910@gmail.com*

²*Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Bilkent Çankaya Ankara,
E-mail: acaykoylu@hotmail.com*

³*Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği AD, Ankara,
E-mail: ozkanbirgul7@gmail.com*

1. Giriş

İletişim kurma isteği, insanların var olmasının bir parçasıdır ve en önemli gereksinimlerden biridir. Bu gereksinim bireylerin hayatlarını devam ettirmelerine yardım ederken, hayatlarını şekillendirmede de önemli rol oynar. Teknolojik yenilikler ve modern hayata geçiş iletişim kurma yöntemlerini de hayli değiştirmiştir (Çakmak ve ark. 2018). Son dönemlerde bu değişimler hızla artmaktadır. Akıllı telefonlar, bilgisayarlar yoluyla internet ağına istenildiği zaman, istenilen yerde erişim sağlanabilmektedir ve iletişimin en önemli kaynağı haline gelmiştir. Böylece internet insan hayatını etkisi altın alan çok önemli faktörlerden biri haline gelmiştir. İnsanlar boş zamanlarını interneti kullanarak videolar, filmler izleyerek, oyunlar oynayarak, sosyal medyada gezinerek geçirmektedir (Wu ve Chen 2015). İnternetin bireyler tarafından daha ulaşılabilir hale gelmesiyle insanların iletişim kurma şekilleri de değişmektedir. Önceleri yalnızca bilgisayarlar üzerinden takip edilebilen sosyal medya artık öncelikle akıllı telefonlar olmak üzere pek çok teknolojik araçla takip edilebilmektedir. Akıllı telefonların sosyal medyaya her yerden bağlanabilme özelliği ile sosyal medya çok daha sık uğranan bir yere dönüşmüştür. Sosyal medya uygulamalarının artışıyla da bireyler her geçen gün daha fazla şeyi takipçilerine ulaştırmaya ve diğer insanların paylaşımlarına göz gezdirmeye ihtiyacı hissetmektedir. Bu his sosyal medya kullanmakta olan bireylerin birbirleriyle sürekli olarak iletişim kurmalarına olanak sağlamaktadır. Bu şekilde sosyal medya uygulamaları, internet, akıllı telefon ve tabletler hayatımızın her alanında görülmeye başlamıştır (Yusufoğlu, 2017). TÜİK'in 2021 yılında 6-15 yaş arası çocuklarla yaptığı bilişim teknolojileri kullanma araştırmasında 2013 yılında %50,8 şeklinde tespit edilen oran 2021 yılında %82,7'ye yükselmiştir. Yine TÜİK'in ev halkı bilişim teknoloji hizmetleri kullanma araştırmasına göre internet kullanım oranı 2021 yılında 16-74 yaş

grubundaki bireyler için %82,6 tespit edilmiştir. Bu oran, 2020 yılında %79,0 olarak tespit edilmiştir. İnternet kullanım oranının cinsiyet bazında incelenmesine göre; bu oranın erkeklerde %87,7 ve kadınlarda %77,5 olduğu görülmüştür (TÜİK, 2021). Türkiye için bireylerin akıllı telefonları ile geçirdikleri süre günlük ortalama 4-5 saat olarak belirtilmiştir. Yine 13 yaş üzeri sosyal medya kullanıcılarının sayısı %101.1 milyon olarak tespit edilmiştir. Dünyada ise sosyal medya kullanıcılarının sayısı 5 milyara yakındır (Wearesocial, 2022). Görüldüğü üzere bu durum internet kullanımının gitgide arttığını göstermektedir. Artan internet kullanımı bireyler arasındaki iletişim biçimlerinin değişmesine neden olmuştur. Artık birçok birey sosyal iletişimini akıllı telefonu ve sosyal medya hesabı üzerinden yürütmeye başlamıştır. Sosyal iletişimlerini internet veya sosyal medya üzerinden sağlayan bu bireyler artık başka insanların hayatlarının nasıl olduğunu, neler yaptıklarını merak etmeye başlamışlardır (Kacker ve Saurav 2020). Sanal dünyada paylaşım yapmak, insanların sosyal medya hesaplarını kontrol etmek fazlaca kolaylaşmıştır. Bu da insanların yer, zaman fark etmeksizin her yerden insanlar ile sanal olarak iletişim kurmalarına olanak sağlamıştır. Kişilerarası ilişkilerin bu kadar farklı bir boyuta evrilmesi belli başlı pek çok olumsuzluğu da yanı sıra getirmiştir. İngilizce ifadesiyle Fear of Missing Out (FoMO), Türkçe ifadesiyle Gelişmeleri Kaçırma Korkusu (GKK) bu olumsuz durumlardan bir tanesidir. FOMO bireylerin internet üzerindeki başka insanlarla kendilerini karşılaştırarak onların daha iyi standartlarda yaşam sürdüklerine ve kendilerinin berbat bir yaşama sürdüklerini düşünmelerinden kaynaklanan olumsuz ve sürekli tekrar eden hislerin tamamıdır (Przybylski ve ark. 2013, Dossey ve ark. 2014). Bu kişiler başka insanların sosyal medya hesaplarını ve içeriklerini devamlı kontrol etme isteği ve zorunluluğu hissetmektedirler ve durum bireyin hayatını olumsuz etkilemektedir. FOMO depresyona, kaygı artışına, strese, yaşam işlevselliğinin bozulmasına, artmış psikopatoloji görülme riskine, teknoloji bağımlılığı gelişimi gibi olumsuz durumları beraberinde getirmektedir (O'Connell 2020). Oxford Dictionary (2022) tanımına göre ise GKK, sosyal ortamda yaşanan daha ilginç ya da heyecan verici etkinlikleri kaçırmış olmaya yönelik duyulan kaygı şeklinde ifade edilmektedir. Cambridge Dictionary (2022) ise GKK'nu özellikle sosyal medyada gördüğü şeyleri kaçırma endişesi olarak tanımlamıştır.

Sosyal medya platformlarının insan yaşamına yoğun olarak girmesiyle bireylerin yaşamları oldukça değişmiştir. Artan paylaşımlar ile birlikte sosyal medya bağımlılığı, kullanıcıların paylaşımları kaçırma endişesi duymalarına sebep olmuştur. Özellikle 90'lar sonrası nesilde yaygındır (Wang ve ark. 2021). 2022 yılı verilerine göre 4.62 milyar sosyal medya kullanıcısı tespit edilmiştir ve bunların %74.8'i 13 yaş üstü bireylerden oluşmaktadır (Wearesocial, 2022). FOMO başka bireylerin sosyal medyada paylaştıkları ve

görülmeye değer hayatlarını kaçırmaya dair bir his olarak açıklanmış ve bunun sorunlu sosyal medya kullanımı ile yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir (Riordan ve ark. 2021). FOMO kısaca bireyin diğer insanların yaşamlarını takip edememe korkusu şeklinde tanımlanabilir. Bu durum kişileri sık sık instagram, twitter, facebook gibi uygulamaları ziyaret etmeye yönlendirmektedir. Bu da insanların sosyal medyaya daha çok önem vermesine ve zamanının büyük kısmını bu platformlarda geçirmesine neden olmaktadır. 2022 sosyal medya uygulamaları kullanım istatistiklerine göre Türkiye’de %57.40 milyon kişi youtube, %52.15 milyon kişi instagram, %34.40 milyon kişi facebook ve %26,6 kişi tiktok uygulamalarını kullanmaktadır (Wearesocial, 2022). Fomo’nun sıklıkla sosyal medya mecralarını yaygın şekilde kullanan insanlarda görüldüğü belirtilmiştir. Sebebi ise bu bireylerin sosyal medya uygulamaları aracılığıyla diğer insanların neler paylaştığını sürekli olarak takip etmesidir. Sosyal medyada takip edilen diğer bireyler gönderilerine veya paylaştıkları durum güncellemelerine binlerce beğeni alırken bu insanlar kendi paylaşımlarına çok daha az beğeni almaktadır bu yüzden bu bireyler için diğer insanların neler yaptığı oldukça önemlidir. FOMO ifadesindeki korku aslında bir şeyi yapma zorunluluğu olmayan bir bireyin o şeyi yapma zorunluluğu olduğunu hissetmesine neden olan kaygıdır. Bu sebeple birey sosyal medyada önemi olabilecek bir yere davet edildiğinde aslında önemli işleri olmasına rağmen bu korkuyu yaşadığı için davete gitme ihtiyacı hissetmektedir. Yaşanan bu “gelişmeleri kaçırmamalıyım hissi” bireyin mantıklı olmayan kararlar almasına sebep olmaktadır. FOMO hayatımıza son zamanlarda giren “kaygı bozukluğu” ya da “gereksiz pişmanlık hissi” olarak tanımlanabilmektedir (Argan ve ark. 2018). Kişilerin kendi hayatlarının ve potansiyellerinin farkında olmaması ve kendi hayatlarını başka hayatlarla kıyaslamalarıyla daha güzel yaşama sahip olmaları gerektiği düşüncesinden kaynaklanmaktadır. FOMO ile ortaya çıkan kaygı gerçek hayattan kopuşla beraber daha da fazla artmaktadır. Bu korkuya sahip bireyler artık araba kullanırken bile telefonlarını kontrol etme ihtiyacı hissetmektedirler. FOMO’nun temelindeki en önemli sebep “ait olma” hissidir ve bu his bir gruba ya da çevreye karşı hissedilebilir. FOMO gelişimleri kaçırma hissiyle telefonların sürekli kontrol edilmesine, yapılan her etkinliğin sosyal medyada paylaşılmasına, diğer bireylerin neler paylaştığının kontrol edilmesine sebep olmaktadır. 2013 yılında bu konuya dair önemli bir ayrıntı mevcuttur çünkü bu yıl ilk kez akıllı telefon satışının ve bilgisayar satışını geçtiği yıldır. Bununla beraber insanlar artık her yerden sosyal medya hesaplarına girmeye başlamışlardır. FOMO’nun hemen hemen birçok insanı etkileyen bilişsel bir durum olduğu söylenebilmektedir. Bu kaygıyı düşük dozda yaşayan bireyler hasta oldukları bir partiye katılamadıkları için kendilerini dışlanmış hissederken, yüksek dozda yaşayan bireyler kendilerinden başka herkesin çok

çok mutlu bir hayat sürdüklerini düşünebilmektedir (Gürsoy Atar ve ark. 2020).

2. Nedenleri

İnsanlar doğdukları andan beri onları çeşitli arayışlara iten merak duygusu ile gelişimlerini sürdürmüş ve yaşamıştır. Teknolojinin gelişmesiyle başka insanların hayatlarına dair merak giderilmeye çalışılsa da tam olarak giderilmesi mümkün olmamaktadır. Fomo daha çok bireyin memnuniyet hissini karşılayamamasından kaynaklanmaktadır. Bu ihtiyacı karşılamak isteyen bireyler sürekli olarak akıllı telefonlarından sosyal medya hesaplarını takip etmeye yönelmektedir (Przybylski ve ark. 2013, Yang ve ark. 2021).

Beynimiz dışlanma durumu yaşadığımız zamanlarda tepki vermeye programlanmış özel bir bölüme sahiptir, beynin bu bölümü limbik sistem olarak anılan amigdaladır. Amigdalanın görevi yaşamımızda tehdit oluşturabilecek her şeyi tespit etmektir. Bu sebeple amigdalasız hassas olan kişiler, amigdalasız olmayan diğer bireylerle karşılaştırıldığında gelişimlerden haberdar olamama durumuna daha fazla tepki göstermektedir. Kişinin bir gruba ya da topluma ait olamayışı yaşam için tehdit oluşturabilen ve stres yaratabilecek bir olaydır. Bu yüzden bireyler stres yaşamamak adına iki kat daha fazla çaba sarf ederek hayatlarındaki şeyleri kontrol etme çabası içine girerler. FOMO yaşayan bireyler geçmişte psikolojik sarsıntı yaşamış ve her şeyi kontrol etme çabasında olan bireylerdir. Bu durum bu kişilerin obsesif kompulsif hastalığa da sahip olabileceğini göstermektedir.

Barker'a (2016) göre FOMO, mutsuzluktan kaynaklanabilmektedir. Bireyler mutsuzluklarını sosyal medya ağlarını yemek yerken, uyumadan önce, her an takip ederek bu mutsuzluklarını gidermeye çalışmaktadır. Aksine bu durum bireyleri daha çok umutsuzluk duygusuna itmekte ve ruh sağlığını olumsuz şekilde etkilemektedir çünkü kendi yaşamlarının değersiz ve diğerlerinin şeyleri eğlenceli bulmalarına sebep olmaktadır. FOMO düzeyi yüksek olan kişiler herhangi bir sebep dolayısıyla sosyal medya arkadaşlarını takip edemedikleri zaman “neler oluyor, arkadaşlarım neler yapıyor” gibi sorulara kendi başlarına cevap bulamadıklarından kaygı dolu ve stresli hissedebilmektedir. Bu bireyler, internet veya telefonlara erişim sağlayamadıkları zamanlarda tüm olay akışına en son baktıkları yere kadar bakacak şekilde ilerleyerek rahatlamaya çalışmaktadırlar. Fomo ile ilgili çalışmaların artmasıyla bu durumun birçok rahatsızlık ile ilişkisi bulunmuştur ve nedenlerinin ortak olduğu tespit edilmiştir. Tarhan (2021), bireylerde yeniliği arama geninin bulunduğunu belirlemiştir. Bu gene sahip bireyler FOMO geliştirmeye daha yatkın bireylerdir. Bu bireyler yeni şeylere veya yeniliklere ilgi duyarlar ve son model akıllı telefonları takip etmeye meyillilerdir. Eriş'e (2014) göre FOMO, 13-33 yaşları arasında görülen bir

olgudur. Bir şeylerden geri kalmamaya duyulan aşırı takıntılı durumlar olarak tanımlanmıştır. Yuan ve arkadaşlarının 2020 yılında 341 tane Çinli lisans öğrencisi ile yaptığı çalışmasında FOMO'nun online oyunlar, sorunlu akıllı telefon kullanımına bağlı depresyon belirtilerine etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonunda FOMO'nun depresyon ve sorunlu akıllı telefon uygulamasına sebep olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışma sonuçları FOMO'nun psikopatoloji semptomlarıyla internetin fazla kullanımı arasında önemli bağlantılar olduğu belirlenmiştir. Yıldız ve arkadaşları (2020) 458 sporcuyla yaptığı çalışmasında FOMO'nun nomofobi (cep telefonundan kopma korkusu) ve internet bağımlılığı ile orta seviyeli ilişkisi olduğunu belirlemişlerdir. Aynı zamanda nomofobinin internet bağımlılığı ve sosyal medya ile aşırı uğraşa sebep olduğu da belirlenmiştir. Fiorovanti ve arkadaşlarının (2021), yapmış olduğu meta analiz çalışmasına göre sosyal medya kullanıyor olmak ile sorunlu sosyal medya kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yaş, cinsiyet ve coğrafyanın da bu durumu etkilemediği saptanmıştır. FOMO'nun depresyon, anksiyete, nevrotiklik ile pozitif yönde, bilinç ile negatif yönde ilişkisi olduğu saptanmıştır. Dou ve arkadaşlarının (2021), 806 üniversite öğrencisiyle yapmış oldukları çalışmalarında algılanan sosyal destek ile FOMO arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu ancak temel ruhsal ihtiyaçlarla kısmen ilgili olduğu saptanmıştır.

FOMO'nun en önemli nedenlerinden birinin iletişim kültürünün değişmesi ve ihtiyaçların sosyal plarformlardan karşılanmaya çalışılmasıdır. Akıllı telefon kullanımının artmasıyla FOMO'da anlamlı artışlar görülmektedir.

3. Belirtileri

FOMO ile ilgili araştırmalar, bireylerin yaygın hisleri, durumları ve reaksiyonları gösterdiğini belirlemiştir. Çalışmalar daha çok teknolojik gelişmelerin arttığı günümüz gençlerine odaklanmıştır. Akıllı telefonların günümüzde artışıyla FOMO belirgin bir şekilde akıllı telefonun sürekli kontrol edilmesiyle ilişkili bulunmuştur. JWTIntellegence Marketing Communications (2012), araştırmasında 13-33 yaş aralığının FOMO geliştirmeye daha yatkın olduğunu tespit etmiştir. Öğrenciler ile yapılan yarıdan fazla çalışmada da katılımcıların onların olmadığı bir ortamda arkadaşlarının ne yaptığını merak ettikleri görülmüştür. Belirtilerin daha çok akıllı telefonlar ve sosyal medya uygulamalarına yöneldiği açıkça görülmektedir. Bununla beraber Russell, 2020 yılında yaptığı çalışmasında FOMO ile ilgili şu belirtileri listelemiştir;

- Bir şekilde farkında olmadan devamlı olarak akıllı telefon veya bilgisayarını kontrol etmek,

- Gelen mesajları, mailleri ve durumları takip etmek için bir akıllı telefonun sosyal medya uygulamalarını sürekli kontrol etmek,
- Bir sosyal çevrede arkadaşlarla iken orada olmayan diğer arkadaşlar ile sık sık uygulamalar üzerinden mesajlaşmak veya arkadaşlar güncel bir şey paylaşmış mı kontrol etmek,
- Kişinin akıllı telefonun şarjı bitmek üzere olduğunda ve telefon kırmızı bir uyarı verdiğinde gelişimleri kaçıracağını düşünerek ölüm hissi duymak, paniklemek, endişelenmek (Russel, 2020)

Bununla beraber FOMO'nun diğer yaygın belirtileri şu şekilde ifade edilebilmektedir;

- Normalden fazla akıllı telefon kullanımı,
- Düşük yaşam doyumu,
- Birden fazla sosyal medya hesabına sahip olmak (minimum 7 yıl süre içerisinde ve minimum 4 tane sosyal medya hesabının bulunması),
- 7 saatten daha fazla sosyal medyada vakit geçirme,
- Sosyal medyada görülen her türlü aktiviteyi sorgulamadan yapma isteği,
- Sosyal medyayı sürekli takip etme ihtiyacı,
- Sosyal medya arkadaşlarının düzenlediği ya da bulunduğu aktivitelerden haberdar olamadığında kendini kötü hissetme,
- Sosyal medya ortamlarına bakarak insanlara yetişemiyormuş onlardan gerideymiş gibi hissetmek,
- Başka insanların sosyal medya paylaşımlarının etkisinde kalmak,
- Gözünü telefondan alamamak (karşıdan karşıya geçerken ya da kalabalık ortamlarda bile),
- Görülen veya hoşla giden her şeyin fotoğrafını çekmek,
- İnsanların davetlerini reddedememek,
- Tatilde bile mailleri kontrol etmek,
- Başka insanların sahip oldukları şeyleri almaya çalışarak çok fazla para harcamak,
- Sosyal medyada devamlı olarak etkin olmak,

- Kişilere ne yapacakları ve nereye gidecekleri konusunda sorular sormak,
- Dedikodu yapmaya hevesli olma,
- Kişinin kendisini yorgun veya hasta hissetmesine rağmen davetleri reddedememesi,
- Sosyal ortamda arkadaşlarıyla bulunmasına rağmen bulunmayan arkadaşlara sürekli olarak mesaj atma isteği,
- Dışarıdayken akıllı telefonun şarj kısmının kırmızıya dönmesi ve kişinin bundan inanılmaz bir kaygı duyması,
- Sosyal medya akışını baştan sona gezmiş olmasına rağmen kendini twitter ve facobook gibi sitelerden alı koyamamak,
- Sanal dünyada harcanan zamanın günlük yaşamı etkilemeye ve etraftan sürekli “yeter artık bırak telefonu” telkinlerinin duyulmaya başlanması,
- Sosyal medya sitelerine ulaşımın engellendiği durumlarda oluşan stres ve gerginlik ve bu sitelere ulaşıldığında azalan stres ve gerginliktir.

4. Olumsuz Etkileri

FOMO üzerine yapılan araştırmalar, bireylerin benzer olumsuz etkiler yaşadıklarını ortaya koymuştur. McCoy, 2016 yılındaki çalışmasında bu korkunun toplumlarda oldukça yaygın olduğunu bununla beraber yan etkilerinin şu şekilde olduğunu ifade etmiştir; düzensiz uyku, aşırı yeme-içme, odaklanma sorunları, anksiyete, akademik yaşamda zorluklar. Açıkça görülmektedir ki FOMO teknolojiye, akıllı telefonlara, bilgisayarlara ulaşmanın oldukça kolay olduğu günümüz dünyasında bireyleri birçok farklı alanda etkilemektedir.

Bunlar;

- Düzensiz uyku,
- Aşırı yemek,
- Odaklanma eksikliği,
- Endişe,
- Akademik hayata yetişememe,
- Öğrencilerin sorumluluklarını yerine getirememesi,

- Akademik başarının düşmesi,
- Yüz yüze iletişimin azalması,
- Stres seviyesinin yükselmesi (sabırsızlık ve kırgınlık hislerinin artışı),
- Dikkat bozukluğu,
- Nevrotik kişilik,
- İnternet bağımlılığı,
- Zaman kaybı,
- Zaman israfı,
- Hayat mesuliyetini (sorumluluk) yerine getirememe,
- Kişinin kendisini aşağılık, yapayalnız, üzgün, depresif, başarısız, mutsuz, geri kalmış hissetmesi,
- Güvensizlik hisleri,
- Bireylerin almış oldukları kararlara ya da seçimlere karşı şüphe hissetmeleri,
- Geri kalmışlık hissi,
- Dürtüsel tüketim ve aşırı para harcama,
- Dışsal motivasyonu artırmaya çalışarak spor olaylarına (Dünya Kupası maçları gibi) aşırı para harcamak,
- İşlevsellikte düşüş şeklinde ifade edilebilmektedir.

5. Baş Etme Yolları

FOMO'nun hayatı birçok yönden etkilediği ve bilhassa gençleri etkilediği düşünülrse baş etme yönelik yöntemler önem arz etmektedir. Baş etme yöntemlerini inceleyecek olursak,

- Kişi kendini mutlu etmeye ve sevdiği aktiviteleri yapmaya başlarsa üzüntüden kaynaklı FOMO ile baş edebilir,
- Kişi sosyal medya hesaplarının dışında daha çok gerçek hayata odaklanmalıdır,
- Hayatta olumlu duygular olabileceği gibi olumsuz anılar ve duygularında yaşanabileceği hatırlanmalıdır,

- Bireylerin kendini tanıma çalışmaları yapmaları böylelikle hayatlarında sevdikleri aktivitelere daha çok vakit ayırmaları,
- Bireylerin kıyastan uzak durmaya çalışması,
- İnsanlarının hayatlarının mutlu anlardan oluşan fotoğraflardan ibaret olmadığının fark edilmesi ve gerçek dünyaya dönülmesi,
- Kelimeler insan zihninin ürünleridir ve “gelişimleri kaçıracağım” sözcükleri yerine “gelişimleri kaçır kurtul” gibi bir yaklaşım benimsemek faydalı olabilir,
- Hayal dünyasında yaşanan korkuların fark edilmesi ve bunlarla yapıcı şekilde baş etmeye çalışılması (bilişsel davranışçı terapi vb),
- Kendi hayatının önemli ve değerli olduğunun farkına varma çalışmaları yapılması,
- Teknolojinin hayata müdahale etmesinin engellenmesi,
- Reklamların gerçeği yansıtmadığının farkında olunmalıdır,
- Günlük tutmak (kişiler her gün sahip oldukları 3 şeyi yazabilirler),
- Kişiler kendilerinden hoşnut olmalıdır,
- Maddiyata odaklanılmamalıdır,
- Şimdi ve şu anda ilkesi uygulanabilir,
- Fiziksel egzersiz düzeyini artırmak (fiziksel sağlık, ruhsal sağlıkla önemli derecede bağlantılıdır).

6. Sonuç

Teknolojik gelişimlerin bu kadar hızlı olduğu günümüz dünyasında faydalar olduğu kadar zararlarda görülmektedir. Bu zararların doğru şekilde yorumlanması ve uygun müdahalelerin gerçekleştirilmesi önemlidir. Bu zararlardan biri detaylı olarak incelediğimiz FOMO’dur. Gelişmeleri kaçırmaya yönelik saplantılı korkuları içeren FOMO bireylerde yoğun stres ve korkuya sebep olmaktadır. Bu stres ve korku daha çok genç nesli etkilemekle birlikte her yaştan bireyi de etkileyebilmektedir. Bu sebeplerden FOMO’nun sebeplerini ve baş etme yöntemlerini bilmek oldukça önemlidir.

7. Referanslar

- Çakmak, S., & Müezzini, E. E. (2018). Sosyal Medya Kullanımının İletişim Becerileriyle İlişkisinin İncelenmesi . Yeni Medya Elektronik Dergisi , 2 (3), 196-203.Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/ejnm/issue/38604/448021?publisher=aydin>.

- Wu C.H., & Chen S.C. (2015). Understanding the relationships of critical factors to Facebook educational usage intention. *Internet Res.* 25:262–278.
- Yusufoğlu Ş.Ö. (2017). Boş Zaman Faaliyeti Olarak Akıllı Telefonlar ve Sosyal Yaşam Üzerine Etkileri: Üniversite Öğrencileri Üzerine Bir Araştırma. *İnsan Ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi Cilt / Vol: 6, Sayı/Issue: 5, 2017 Sayfa: 2414-2434*
- TÜİK (2022). Digital in 2022. [https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hanehalki-Bilisim-Teknolojileri-\(BT\)-Kullanim-Arastirmasi-2021-37437](https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hanehalki-Bilisim-Teknolojileri-(BT)-Kullanim-Arastirmasi-2021-37437) (Accessed 24.08.2022).
- Wearesocial (2022). Digital in 2022. <https://datareportal.com/reports/digital-2022-turkey> (Accessed 24.08.2022).
- Kacker, P., & Saurav, S. (2020). Correlation of missing out (fomo), anxiety and aggression of young adults. *International Journal of Research -Granthaalayah*, 8:132-138.
- Przybylski, A.K., & Murayama, K., & DeHaan, C.R. (2013). Motivational, emotional, and behavioral correlates of Fear of Missing Out. *Comput Human Behav*; 29(4):1841-1848.
- O’Connell, C. (2020). How FOMO (Fear of Missing Out), the smartphone, and social media may be affecting university students in the Middle East. *N Am J Psychol*, 22:83-102
- Oxford Dictionary (2022). FOMO. <https://en.oxforddictionaries.com/definition/fomo> (Accessed 24.08.2022).
- Cambridge Dictionary (2022). FOMO. <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/fomo> (Accessed 24.08.2022).
- Wang, L., & Qiu, J., & Yan, S., & Liu, W. (2021). Does mobile social media undermine our romantic relationships? the influence of fear of missing out (fomo) on young people’ romantic relationship. *Research Square*; 2021; doi:10.21203/rs.3.rs-636141/v1.
- Riordan, B.C., & Flett, J.A., & Cody, L.M., & Conner, T.S., & Scarf, D. (2021). The fear of missingout (fomo) and event-specific drinking: the relationship between fomo and alcohol use, harm, and breath alcohol concentration during orientation week. *Curr Psychol*, 40:3691–3701.
- Argan, M., & Argan, M.T., & Gamze, İ. (2018). I wish i were! anatomy of a fomsumer. *Journal of Internet Applications and Management*, 9:43-57.

- Gürsoy Atar, Ö. & Gürsoy Ulusoy, Ş. (2020). Sosyal Medyada Ördek Sendromu: Instagram Üzerinden Bir Değerlendirme . İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi , 19 (39) , 925-951 . DOI: 10.46928/iticusbe.762651.
- Yang, H., & Liu, B., & Fang, J. (2021). Stress and problematic smartphone use severity: smartphone use frequency and fear of missing out as mediators. *Front Psychiatry*, 12:594.
- Barker, E. (2016). This is the best way to overcome fear of missing out. *Time Magazine*.
- Tarhan, N. (2021). Sosyal Medya Psikolojisi. İstanbul, Der Yayınları.
- Eriş, B. (2014). Acaba çocuğunuz ve siz “fomo” mağduru musunuz? [http:// www. bahareris.com/acaba-cocugunuz-ve-siz-fomo-magduru-musunuz](http://www.bahareris.com/acaba-cocugunuz-ve-siz-fomo-magduru-musunuz) (Accessed 26.4.2022).
- Yuan, G., & Elhai, J.D., & Hall, B.J. (2020). The influence of depressive symptoms and fear of missing out on severity of problematic smartphone use and Internet gaming disorder among Chinese young adults: A three-wave mediation model, *Addict Behav*, 112:106648.
- Yıldız, K., & Kurnaz, D., & Kırık, A.M. (2020). Nomofobi, netlessfobi ve gelişmeleri kaçırma korkusu: Sporcu genç yetişkinler üzerine bir araştırma. *Celal Bayar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 18:321-338.
- Fioravanti, G., & Casale, S., & Bocci Benucci, S., & Probst, A., & Falone, A., & Ricca, V., et al (2021). Fear of missing out and social networking sites use and abuse: A meta-analysis, *Comput Hum Behav*, 122:106839.
- Dou, F., & Li, Q., & Li, X., & Wang, M. (2021). Impact of perceived social support on fear of missing out (FoMO): A moderated mediation model. *Curr Psychol*, doi: 10.1007/s12144-021-01404-4.
- Tanhan, F., & Özok, H.İ., & Tayiz, V. (2022). Gelişmeleri Kaçırma Korkusu (FoMO): Güncel Bir Derleme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2022*; 14(1):74-85. DOI: 10.18863/pgy.942431 (Belirtiler kısmının alındığı makale)
- JWTIntelligence Marketing Communications (2012). Fear of missing out. retrieved from JWTIntelligence.http://www.jwtintelligence.com/wpcontent/uploads/2012/03/F_JWT_FOMOupdate_3.21.12.pdf. 27 Kasım tarihinde erişildi.

- Russell, A. (2020). The effects of depressive symptoms on social media use mediated by fomo (Master's thesis). Richmond, University of Richmond.
- Mccoy, M. (2016). 3 steps for getting rid of fomo. <https://earlytheprepster.com/2016/07/3-steps-for-getting-rid-of-fomo.html>. 27 Kasım 2022 tarihinde erişildi.
- İliş, A., & Gülbahçe, A. (2019). Sosyal Medya Bağımlılığı İle İletişim Becerileri Arasındaki Yordayıcı İlişkinin İncelenmesi . Ekev Akademi Dergisi , 0 (78) , 45-60 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/sosekev/issue/71525/1150754>
- Tanhan, F., & Özok, H.İ., & Tayiz, V. (2022). Gelişmeleri Kaçırma Korkusu (FoMO): Güncel Bir Derleme. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2022; 14(1):74-85.
- Dossey, L. (2014). FOMO, digital dementia, and our dangerous experiment. Explore: The Journal of Science and Healing 2014; 2(10):69-73.
- Metin, B., & Pehlivan, R., & Tarhan, N. (2017) Reliability and validity of Uskudar Fear Of Missing Out Scale. The Journal of Neurobehavioral Sciences, 4(2):43-46.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 15



Adipokinler
(Leyla Çimen, Feride Koca)

Adipokinler

Leyla Çimen¹, Feride Koca²

¹*Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi,
E-mail:cimenleyla@gmail.com*

²*Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi,
E-mail:feridee02@gmail.com*

1. Adipoz Doku

Adipoz doku; preadipositler, makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar ve lökositlerin yanı sıra çoğunlukla adipositlerden oluşur. Adipoz doku vücut için gerekli enerji ve glukoz homeostazını düzenlemede önemli bir rol oynar, enerjiyi lipid formunda depolar, lipid mobilizasyonunu ve vücuda dağılımını kontrol eder. Adipoz doku aynı zamanda endokrin bir organ gibi davranarak metabolik yolları düzenleyen ve diğer organlarla iletişim halinde olan adipokinler gibi çok sayıda biyoaktif faktör üretir (1).

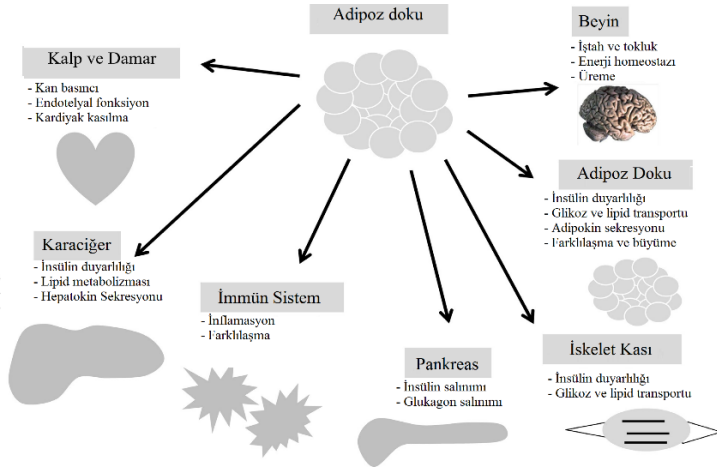
Olgun adipositler enerji açığı olduğu durumlarda konağa enerji sağlamak için, fazla kaloriyi vakuoller içinde triaçilgliserol formunda depolar. Kilo alımı sırasında adipoz dokuda, hem adiposit hücre sayısında (hiperplazi) hem de hücre hacminde (hipertrofi) artış görülür. Adipositlerin hiperplazi ile genişlemesi, subkutan adipositlerin özellikleri olan insülin duyarlılığı ve metabolik kontrol ile ilişkilidir. Buna karşılık, hipertrofi ile adipoz doku genişlemesi; azalmış triaçilgliserol depolama kapasitesi, ektopik lipid birikimi ve insülin duyarlılığının zayıflaması ile ilişkilidir (2).

Adipoz doku, sağlıklı bireylerin vücut kütlelerinin %20 ila 28'ini oluşturur, bu oran cinsiyet ve enerji durumuna göre değişir. Yağ kütlelerinin dağılımı ve lokalizasyonu, adipoz dokusunun işlevini belirler. Deri altında lokalize olan subkutan adipoz doku, total yağ dokusunun en büyük bölümünü oluşturur. Visceral adipoz dokusu; organları özellikle böbreği (perirenal adipoz doku), bağırsakları (mezenterik ve omental adipoz doku), gonadları (epididim ve parametrial adipoz doku), damarları (perivasküler veya periadventisyal adipoz doku) ve kalbi (epikardiyal ve perikardiyal adipoz doku) çevreler. Son zamanlarda, adipoz dokusunun yalnızca bir enerji deposu veya pasif bir metabolizma organı olmadığı, aynı zamanda enerji metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir (3).

Histolojik olarak, üç ana yağ dokusu çeşidi vardır. Bunlar; adipoz kütlelerinin %95'inden fazlasını temsil eden beyaz yağ dokusu, dokunun %1 ila %2'sini temsil eden ve insanlarda servikal, aksiller ve paraspinal bölgelerde oluşan kahverengi yağ dokusu, soğuğa maruz kalma veya adrenerjik

stimülasyonun ardından kahverengi benzeri adipositlere dönüşebilen beyaz yağ dokusu içinde serpilmiş olarak bulunan bej/brit yağ dokusudur (4).

Beyaz yağ dokusu, kahverengi dokuya göre daha az damarlanma ve innervasyona sahip beyaz veya sarı bir doku olması ile karakterizedir. Beyaz adipoz doku yağ hücreleri 20 ile 200 µm arasında değişen bir boyuta sahiptir ve unilokülerdir, yani tek bir lipid vakuölü içerirler. Söz konusu vakuolde lipidler; enerji ihtiyacı olduğunda kullanılmak üzere depolanır (3).



Şekil 1: Adipoz doku fonksiyonları (5)

Beyaz adiposit lipid vakuölünün içerdiği lipidlerin toplamının %90 ila 99'u triaçilgliserollerdir. Lipid vakuölünde biriken triaçilgliseroller, sağlıklı bir yetişkinin enerji gereksinimlerini en az iki ay boyunca karşılamaya yetecek kadar enerji içerir. Beyaz yağ dokusu çok sayıda adipokin ve lipokin üretir (3).

Yağ dokusunun kahverengi görünümü, vaskülarize olması ve renk vermeden sorumlu sitokrom içeren çok sayıda mitokondri ihtiva etmesinden kaynaklanmaktadır. Kahverengi yağ dokusunu oluşturan yağ hücreleri multilokülerdir ve birkaç lipid vakuölüne sahiptir. Bu hücreler poligonal bir şekle sahip olup, 15 ila 50 µm boyutlarındadır (3).

Beyaz yağ dokusunun aksine, kahverengi yağ dokusu enerji depolama işlevine sahip değildir, ancak enerjiyi termojenez yoluyla dağıtır. Vücut ısısı regülasyonunu sağlamak için, kahverengi yağ dokusu yüzeysel ve derin bölgelerde lokalizedir. Yüzeysel bölgelerde interskapular, servikal ve aksiller bölgeler bulunurken derin bölgelerde perirenal, periaortik, inguinal ve perikardiyal kahverengi yağ dokuları bulunur. İnsanlarda interskapular, aksiller ve servikal bölgelerde kahverengi yağ doku dağılımı görülür.

Kahverengi yağ dokusunun varlığı özellikle neonatal dönemde belirgindir (3).

Beyaz yağ dokusu tipik birikintilerinde bir araya gelerek bej veya "brite" adipositler (kahverengi ve beyaz terimlerinin bir kombinasyonu) olarak isimlendirilirler. Bej adipositler morfolojik olarak kahverengi adipositlerle benzer olsalar da, farklı anatomik lokalizasyonları vardır. Bej renkli yağ hücrelerinin; egzersiz, soğuğa maruz kalma veya bazı hormonlar gibi belirli uyaranlara yanıt olarak ortaya çıkma ihtimalinin yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (3).

2. Adipokinler

Adipoz dokunun ana hücresel bileşeni olan adipositler; adiponektin, leptin, rezistin ve chemerin gibi fizyolojik olarak aktif moleküllerin yanı sıra interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör α (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinleri sentezleme ve salgılama yeteneğine sahiptir. Adipositlerin bu salgı ürünleri adipokinler olarak adlandırılır (6).

Yağ dokusu, yüzlerce biyoaktif moleküllü salgılayan insan vücudundaki en büyük endokrin bezidir. Bu hormonlar arasında yer alan adipokinler; adipositler ve stromal vasküler hücreler tarafından salgılanan proteinlerdir; iştah ve tokluk, adipogenez, üreme, glukoz homeostazı, enerji harcanması, inflamasyon gibi çeşitli fizyolojik etkileri vardır. Genel olarak, visceral yağ dokusunun hipertrofi ile genişlemesi, proinflamatuvar adipokinlerde bir artış ve anti-inflamatuvar mediyatörlerde bir azalma ile ilişkilidir (2).

Adipositlerden üretilen adipokinler, enerji dengesi ve üreme sürecini düzenlemede çok önemlidir. Adipoz doku disfonksiyonları nedeniyle adipokinlerin sekresyonunun bozulmasının obeziteye bağlı komplikasyonların patogeneze katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Bazı çalışmalar; adipokinlerin, adiposit türevli hormonlar adiponektin ve leptinin yağlanma bozuklukları ile yüksek oranda ilişkili olduğunu; adiposit ve monosit türevli bir sitokin olan rezistinin ise insülin etkisini, enerjiyi, glikozu ve lipid homeostazını modüle ettiğini göstermiştir (7).

Adipoz doku disfonksiyonlarının ve adipokinlerin dengesiz salgılanmasında rol oynayan mekanizmalar karmaşıktır ve bilinmemektedir. Metabolik stres, insülin direnci, hiperglisemi, polikistik over gibi çeşitli faktörler; endotelin-1 (ET-1) ve kardiyotrofin-1 (CT-1) plazma düzeylerinin artmasıyla sonuçlanan inflamatuvar yanıtı sebep olur. Ayrıca kronik sempatik aşırı aktivite, glukokortikoid metabolizmasının düzensizliği ve hiperandrojenizm de adipoz hücre fonksiyonunu ve adipokin sekresyonunu etkileyen faktörlerdir (7).

2.1. Leptin

Leptin, ob/ob geni tarafından kodlanan ve yağ dokusundan salınan 167 amino asitten oluşan protein yapılı bir hormondur (8). Bu hormonun enerji dengesi ve besin alımı üzerinde önemli etkileri vardır (9).

Leptin salgılanması; insülin, glukokortikoidler ve leptinin kendisi dahil olmak üzere çeşitli hormonlar tarafından düzenlenir (10).

Leptin metabolik etkilerini merkezi sinir sistemi ve periferik dokulardaki reseptörleri ile etkileşerek gösterir. Bu leptin reseptörleri; iştah, üreme ve büyümenin kontrolü ile ilişkili olan hipotalamik bölgede yer alır (11).

Leptinin arkuat çekirdekte (ARC) nöropeptid Y (NPY) sentezini ve salınımını engelleyerek iştahı ve metabolizmayı düzenlediği gösterilmiştir (12).

Leptin öncelikle bir anti-obezite hormonu olarak tanımlanmıştır. Ob/ob farelerinde leptin eksikliği erken başlangıçlı, morbid obezite ile ilişkilendirilmiştir. Leptin uygulamasının normal vücut ağırlığını geri kazandırdığı ve hiperfaji, düşük vücut ısı, azalmış metabolik hız, immün yetmezlik ve insülin direnci dahil olmak üzere leptin yokluğu ile ilgili değişiklikleri tersine çevirdiği bulunmuştur. Konjenital leptin eksikliği olan insanlarda benzer fenotipik anormallikler bulunmuştur ve leptin uygulamasının, obeziteyi etkili bir şekilde tedavi ettiği gösterilmiştir (13).

2.2. Adiponektin

Adiponektin, 244 aminoasitten oluşan 30 kDa'lık monomerik bir glikoproteindir (14).

Adiponektin, tip 2 diyabet, insülin duyarlılığı, metabolik sendrom ve koroner kalp hastalığı gibi metabolik bozukluklarda önemli rol oynayan adiposit türevli bir proteindir. Esas olarak yağ dokusu tarafından üretilmesine rağmen; kardiyomiyositler, iskelet kası, osteoblastlar ve karaciğer gibi farklı hücreler ve dokular tarafından az miktarda adiponektinin üretildiğini gösterilmiştir. Anti-diyabetik ve anti-aterojenik özellikleri ile adiponektinin vücut yağ kütlesi ve diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (15).

İnsülin direnci, dislipidemi ve ateroskleroz düşük adiponektin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (16).

Adiponektin, merkezi sinir sistemi bozukluklarını etkileyebilen insülin duyarlılaştırıcı, anti-inflamatuar, anjiyojenik ve vazodilatör özelliklere sahiptir. Başlangıçta kan-beyin bariyerini geçtiği düşünülmese de, adiponektin periferik dolaşım yoluyla beyne girebilir ve enerji homeostazı,

hipokampal nörojenez ve sinaptik plastisite gibi önemli beyin fonksiyonlarını kontrol edebilir. Ayrıca adiponektin enerjiyi ve vücut ağırlığını kontrol eder, beyindeki glial hücreleri inaktive eder ve böylece inflamasyonu önler. Adiponektin; karaciğerde glukoneogenezi azaltarak, yağ asidi oksidasyonu ve glikolizi güçlendirerek, glukoz alımı ve lipid metabolizmasını kontrol eder (17).

2.3.Rezistin

Molekül ağırlığı 12.5 kDa olan sisteinden zengin bir peptid olan rezistin; adipoz doku, gastrointestinal sistem, makrofajlar ve lökositler tarafından salgılanır. Metabolik homeostaz için önemli kabul edilmesi ile birlikte rezistin, inflamatuvar reaksiyonun başlaması ve devam etmesinde önemli bir rol oynar. Rezistin oksidatif stres, adezyon moleküllerinin salınımı, nitrik oksit sentazın azalması gibi olayların yanı sıra; nükleer faktör kappa β (NF- $\kappa\beta$) hücrelerini aktive ederek makrofaj ve monositlerden TNF- α , IL-6 ve interlökin-12 (IL-12) gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımına sebep olur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar TNF- α , IL-6 ve IL-12 gibi inflamatuvar mediyatörlerin; rezistin gen ekspresyonunu stimüle ederek rezistin mRNA salgılanmasını arttırdığını göstermiştir (18).

Endotel hasar, inflamatuvar yanıt ve lipid birikiminde çeşitli işlevlere sahip olmasından dolayı rezistin, kardiyovasküler araştırmalarda daha fazla ilgi görmektedir. Ayrıca çeşitli perspektiflerden elde edilen kanıtlar rezistin; ateroskleroz plak hassasiyetini, plak rüptürünü ve miyokard enfarktüsünden sonra kardiyak remodelingi şiddetlendirdiğini göstermektedir (19).

Rezistin, insülin etkisine direnir ve glukoz homeostazını bozar. Bu da tip 2 diabetes mellitus gelişimine yol açar. Rezistin, visceral obezite ve diyabet arasında bir bağlantı olarak görülmektedir (20).

2.4. Chemerin

Chemerin, yağ dokusu ve karaciğerde bol miktarda bulunur. İnsanlarda biyolojik olarak inaktif formu olan prochemerin kan dolaşımına salınmadan önce N terminal ucundan 20 amino asit sinyal dizisi ayrılır ve 163 aminoasitlik bir protein olarak dolaşıma geçer (21).

Chemerin, inflamatuvar bir kemokindir ve başlangıçta psoriatik deri lezyonlarında retinoik aside yanıt veren gen olarak keşfedilmiştir, bu da immün modüle edici bir rol anlamına gelir. Ayrıca retinoide yanıt veren bir gen olarak karakterize edilmiştir ve bu nedenle retinoik asit reseptörü yanıtlayıcı 2 olarak bilinmektedir. Chemerinin retinoik asit tepkisi daha sonra çeşitli doku ve hücrelerde doğrulanmıştır. Daha sonraki çalışmalar chemerinin; beyaz yağ dokusunda, karaciğerde ve akciğerde; reseptörünün

ise ağırlıklı olarak adiposit ve immün hücrelerde eksprese edildiğini göstermiştir (22).

Chemerinin; yağ dokusu, akciğer, deri, kardiyovasküler sistem, üreme sistemi, sindirim sistemi, iskelet ve eklemler gibi birçok organda inflamasyon ve metabolik hastalıkların patogeneğinde çeşitli rollere sahip olduğu belirtilmiştir. Pro veya anti-inflamatuvar modülatör olarak chemerinin biyolojik işlevi tartışmalıdır. İnflamatuvar reaksiyonun başlangıcında, polimorfonükleer hücreler ilk olarak hasarlı bölgelere toplanırlar ve burada ortama elastaz ve katepsin G dahil proteazlar salarak biyoaktif chemerin oluşumunu teşvik ederler. Chemerin daha sonra, olgunlaşmamış dendritik hücrelerin ve makrofajların kemotaksisini artırma ve bağışıklık tepkisinin başlatılması için doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık arasında bağlantı kurar. Aksine chemerin tedavisi, nötrofil ve makrofajların inflamatuvar bölgelere toplanmasını ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu azaltır. Bu çalışmalar chemerinin biyolojik sistemlere bağlı olarak ya proinflamatuvar ya da anti-inflamatuvar modülatör olarak hareket ettiğini göstermektedir (22).

2.5. Asprosin

Fibrillin 1 (FBN1) geninin iki eksonu (ekson 65 ve ekson 66) tarafından kodlanan asprosin, yeni bir glukojenik protein adipokin olarak keşfedilmiştir. Asprosinin esas kaynağının beyaz yağ dokusu olması ve FBN1 mRNA'nın akciğer ve kalp dahil olmak üzere çeşitli organlarda yüksek oranda eksprese edildiği göz önüne alındığında, asprosinin sadece beyaz adipositlerden üretilip üretilmediği net değildir. Bununla birlikte, β -hücreleri hiperlipidemik şartlar altında da asprosin salgılayabilir. Sentezinden sonra asprosin kana salınır ve açlık koşullarında plazma konsantrasyonu artar (23).

Asprosinin merkezi reseptörleri esas olarak hipotalamik arkuat çekirdekte bulunur ve iştahın artmasına katkı sağlar. Beslenme kontrol merkezi olarak hipotalamus iştahı; anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöronları ve oreksijenik aguti ile ilişkili peptid (AgRP) nöronları olmak üzere iki tip nöronal popülasyona dayanarak düzenler. Asprosin AgRP nöronlarının sayısını artırır ve AgRP nöronlarının aktivitesini güçlendirerek membran potansiyellerini değiştirir. Aynı zamanda bu durum, POMC nöronlarının aktivitesini γ -aminobütirik asit (GABA) 'e bağlı bir şekilde inhibe eder, böylece besin alımını uyarır ve enerji homeostazını düzenler (23).

2.6. Omentin 1

Esas olarak omental yağ dokusu tarafından salgılanan ve başlangıçta bağırsak paneth hücre türevli intelktin molekülü olarak tanımlanan bir adipokin olan omentin-1, obezite ve tip 2 diyabette azalır. Omentin düzeyleri, çeşitli vücut kompozisyon parametreleri ve leptin gibi adipokinlerle ters

orantılıdır. Omentin-1, insülin duyarlılaştırıcı, anti-inflamatuar, vazodilatif ve kardiyoprotektif etkilere sahip olan faydalı bir adipokin olarak belirtilmektedir. Önceki çalışmalar omentin 1'in; adiponektin ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) ile pozitif ilişkisi olduğunu ve glisemik profildeki iyileşme ve kilo verme programını takiben konsantrasyonunun arttığını göstermektedir. Bu nedenle omentin-1 konsantrasyonlarının metabolik bozukluğa işaret edebileceği öne sürülmüştür (24).

Omentinin azalan serum düzeyleri, insülin direnci, obezite, diyabet, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı ile ilişkilidir. Omentin-1, bir anti-inflamatuar ve antioksidan adipokindir. Tip 1 diyabet, Crohn's hastalığı, prostat kanseri, metabolik sendrom, sedef hastalığı, obstrüktif uyku apnesi gibi çeşitli hastalıklarda omentin-1 düzeylerindeki değişiklikler ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bununla beraber çok sayıda çalışmada da, koroner arter hastalıklarında omentin-1'in olumlu bir rolü olduğu belirtilmektedir. Postmenopozal kadınlarda ve metabolik sendromlu hastalarda koroner arter hastalık şiddeti, serum omentin-1 seviyeleri ile ilişkilidir. Kalp yetmezliği olan hastalarda negatif kardiyak sonuçlar, serum omentin-1 seviyelerinin azalması ile ilişkilidir (25).

Omentin-1, insülin sinyal iletimini artırır, insan adipositlerinde insülin ile uyarılan glikoz taşınımını güçlendirir ve lipid metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunur. Omentin-1'in organizmanın bağışıklık reaksiyonlarını modüle ettiği bilinmektedir ve bu nedenle bir anti-inflamatuar etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır (26).

2.7. Vaspin

İnsan visceral yağ dokusundan türetilen serpin (vaspin), serin proteaz inhibitör ailesinin 47 kDa'lık bir proteinidir. İnflamasyonla ilişkilendirilmiştir, ancak kesin fizyolojik işlevleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Vaspin ilk olarak bir insülin duyarlılaştırıcı adipositokin olarak tanımlanmıştır. Pankreas β -hücrelerinden insülin salgılanmasını teşvik ettiği düşünülmektedir. Vaspinin sıçanlarda adiponektin ve rezistinin dolaşımdaki seviyelerini etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca vaspin, vasküler endotelial hücrelerde serbest yağ asitleri tarafından indüklenen apoptozu ve proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe eder (27).

Yapılan çalışmalar, vaspinin obezite ve glikoz metabolizması ile ilişkili olduğunu ve obez farelerde vaspin uygulamasının glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını iyileştirdiğini ve gıda alımını azalttığını göstermiştir (28).

2.8. Visfatin

Pre-B hücre koloni arttırıcı faktör (PBEF) veya nikotinamid fosforibosil transferaz (NAMPT) olarak da bilinen visfatin, hem insan hem de farelerde esas olarak visceral yağ dokusu tarafından üretilen 52 kDa'lık bir proteindir. Visfatin geni, kromozom 7'nin (7q22.2) uzun kolunda bulunur. Visfatin ayrıca insan plasentasında da eksprese edilir, ancak ekspresyonu subkutan yağ dokusu ve visceral yağ dokusundan önemli ölçüde daha düşüktür. Visfatin, fetal membranlarda, miyometriyumda, kemik iliğinde, karaciğerde, kasta, kalpte, akciğerde, böbrekte, makrofajlarda, nötrofillerde eksprese edilir. Anne sütüne de salgılanır (29).

Visfatinin insan organizmasındaki rolü tartışmalı olmakla birlikte, bu adipokinin gestasyonel diyabet patogenezinde enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin, adipositlerin in vitro olarak glukoz maruz bırakılması visfatin salgılanmasına yol açar. İnsanlarda adipositler tarafından visfatin salgılanması glisemiden etkilenir. Obezite ayrıca dolaşımdaki visfatin konsantrasyonunun artmasıyla da ilişkilidir. Visfatin, insülin reseptör-1'e bağlanarak insülin benzeri bir etki gösterir. Bu nedenle, visfatin hepatositlerde glikojenolizin azalmasına, adipositlerde glukoz kullanımının uyarılmasına ve hipoglisemiye neden olur. Son çalışmalarda, visfatinin; B hücre fonksiyonu, oksidatif stresi, inflamatuvar yanıt ve sirkadiyen ritim ile ilgili genlerin düzenlenmesini etkileyerek glukoz homeostazını etkilediği saptanmıştır. Ayrıca, beden kütle indeksi 30'un üzerinde olan ve tip 2 diyabet, metabolik sendrom veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda dolaşımdaki visfatin konsantrasyonlarının arttığı bilinmektedir (29).

2.9. Apelin

Apelin, APJ adlı bir G protein-bağlı reseptörün ligandı olarak tanımlanan bir peptittir. Apelin geni, plazmada ve çok sayıda dokuda tanımlanmış olan apelin-36, apelin-17 ve apelin-13 dahil olmak üzere birkaç biyoaktif karboksiterminal fragment üreten 77 aminoasitlik bir preproteini kodlar. Son yıllarda apelinin, hem insan hem de fare adipositleri tarafından salgılanan bir adipokin olarak karakterizasyonundan önce, esas olarak kardiyovasküler sistem ve sıvı homeostazının düzenlenmesi üzerinde farklı fizyolojik etkiler gösterdiği kabul edilmiştir (30).

Yapılan çalışmalar, apelin etkisi üzerine araştırma alanının genişlemesine yol açmıştır ve apelin, glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir markır olarak ortaya konmuştur. Apelin'in farelerde insülin sekresyonunu inhibe ettiği ve glisemiye azalttığı gösterilmiştir. Obezite ve tip 2 diyabet, apelinin dolaşımdaki konsantrasyonlarında artışa neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmektedir. Bu çalışmalar, plazma apelinin insanlarda

diyabeti tahmin etmek için yeni bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir. Obez ve insüline dirençli farelerde yapılan bir çalışmada; akut intravenöz apelin enjeksiyonunun glukoz toleransını geri kazandırdığı ve insülin duyarlılığını geliştirdiği saptanmıştır. Ek olarak, kronik apelin tedavisi, insüline dirençli farelerin kaslarında yağ asidi oksidasyonunu ve mitokondriyal biyogenezini arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum; kasta insülinle uyarılan glukoz alımının iyileşmesine ve genel olarak artan insülin duyarlılığına katkıda bulunmaktadır. Son veriler, apelin/APJ sisteminin insülin direnci ve tip 2 diyabet tedavisi için ortaya çıkan bir terapötik hedef olarak düşünülmesi gerektiğini göstermiştir (30).

Apelin/APJ sisteminin ateroskleroz, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, hipertansiyon ve pulmoner hipertansiyonun patofizyolojisinde rol oynadığı da gösterilmiştir. Hipertansiyonlu hastalarda plazma apelin konsantrasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Apelin/APJ yolu, arteriyel vazodilatasyona neden olan endotel bağımlı, nitrik oksit aracılı bir mekanizma ile kan basıncını etkilemektedir (31).

2.10. Nesfatin-1

Nesfatin-1, arkuat çekirdekler, paraventriküler çekirdekler, supraoptik çekirdekler ve lateral hipotalamik alanlar gibi iştahı kontrol eden hipotalamik çekirdeklerde bulunan yeni bir hipotalamus nükleobindin 2 (NUCB2) türevidir. Ayrıca kemirgenlerde mide, pankreas endokrin salgısı, testis ve yağ dokusunda nesfatin-1 tespit edilmiştir. Nesfatin-1'in mRNA ekspresyonu, açlıkla önemli ölçüde azalır ve yeniden beslenmeyle hipotalamusta önemli ölçüde artar. Ayrıca sistemik olarak uygulanan nesfatin-1'in, kemirgenlerde iştahı ve vücut ağırlığı artışını engelleyerek anoreksijenik bir hormon etkisi gösterdiği anlaşılmıştır. Nesfatin-1'in açlık plazma seviyeleri, akut miyokard enfarktüsü hastalarda önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (32).

Nesfatin-1 yeni keşfedilen bir anoreksijenik hormondur ve klinik obezite gelişiminde rol alıp almadığı net değildir. Beyin omurilik sıvısı/plazmadaki nesfatin-1/NUCB2 oranı beden kütle indeksi, vücut ağırlığı, yağ kütlesi ve beyin omurilik sıvısı glukoz düzeyi ile negatif ilişkilidir. Ek olarak, obez olmayan erkeklerde plazma nesfatin-1 seviyesinin beden kütle indeksi ile negatif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde dolaşımdaki nesfatin-1 seviyesinin daha yüksek olduğu ve insanlarda beden kütle indeksi ile pozitif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu nedenle nesfatin-1'in obezitedeki rolünü netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (32).

2.11. Lipokalin 2

Lipokalin-2 (LCN-2), küçük moleküler lipid şaperonlarının lipokalin süper ailesine ait bir glikoproteindir. Başlangıçta sadece enfeksiyon bölgelerinde aktive nötrofiller tarafından salgılanan bir bakteriyostatik faktör olduğu düşünülmüş, daha sonra adipositler, makrofajlar ve hepatositler dahil ancak bunlarla sınırlı olmayan çeşitli hücre tipleri tarafından eksprese edildiği gösterilmiştir. Lipokalin-2, kardiyovasküler bozukluklar, ülseratif kolit ve kronik böbrek hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların bir biyolojik belirteci olarak araştırılmıştır. Ayrıca, tip 2 diyabet, obezite ve ekzokrin pankreas hastalıklarında (pankreatit ve pankreas kanseri dahil) dolaşımdaki artan LCN-2 seviyeleri gözlenmiştir. LCN-2'nin doğuştan gelen bağışıklık sistemindeki rolü iyi anlaşılmış olsa da, LCN-2'nin metabolik fonksiyonlara etkisi tam olarak anlaşılamamıştır (33).

3. Diğer Adipokinler

Diğer adipokinler, obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda ve kardiyometabolik bozukluklarda rol oynamaktadır. TNF- α , IL-6 ve interlökin 1 β (IL-1 β) dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler grubu, adipositlerde lipoprotein lipazı inhibe ederek, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin lipolizini ve salınımını artırarak insülin direncine yol açmaktadır. İnterlökin 10 (IL-10)'un da önemli anti-inflamatuvar adipokinlerden biri olduğu bildirilmiştir. IL-10, TNF- α , IL-6, IL-1 β gibi pro-inflamatuvar sitokinleri bloke ederken, anti-inflamatuvar sitokinleri artırmaktadır. Ayrıca obezitede kronik inflamasyon, serum interlökin seviyelerinde değişikliklere yol açarak IL-10'u azaltır ve IL-1 β 'yı artırır. Dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), büyüme faktörü ailesine ait başka bir adipokindir ve hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, hücre adezyonunu, göçünü ve ölümünü modüle etme yeteneğine sahiptir. Yağ dokusundaki TGF- β düzeylerinin şiddetli obezite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. TGF- β 'nin obezitedeki rolü tartışmalıdır ve tam olarak anlaşılamamıştır. TGF- β , hayvan modellerinde ve insanlarda obezite ile ilişkilendirilirken, hücre kültürü modellerinde (3T3-F442A hücreleri) adipogenez sürecini azaltır (34).

Adipositler, metabolizmayı ve enerji homeostazını düzenleyen bir endokrin organ olarak önemli bir rol oynamaktadır. Adipositlerden leptin, visfatin ve rezistin dahil olmak üzere birçok adipokin salgınır. Bu adipokinler, kronik düşük dereceli inflamatuvar bir duruma neden olur. Diğer bir adipokin olan adiponektin ise anti-inflamatuvar etkiye sahiptir ve obez bireylerde baskılanan insülin duyarlılığını artırır. Tüm bu değişiklikler insülin sinyalini bozabilir ve sonunda insülin direncine neden olabilir (35).

Adiponektin, leptinin tam tersine, yağlanma seviyeleriyle ters orantılıdır. Adiponektin ekspresyon seviyeleri cinsiyetler arasında farklılık gösterir,

kadınlarda erkeklerden daha yüksek seviyeler gözlenir. Adiponektinin insülin duyarlılığını arttırıcı özellikleri iyi bilinmektedir ve adiponektin eksikliği olan farelerde insülin direncinin gelişmesi ve aşırı adiponektin eksprese eden farelerde ise insülin duyarlılığının korunması bu durumun iyi bir göstergesidir (36).

Adiponektin insülin duyarlılığını artırır. İnsülin direncinde dokular, insülin uyarıcısına yeterince yanıt vermez, bu da hiperlipidemi, dislipidemi, hiperglisemi, iltihaplanma ve plazma adiponektin konsantrasyonlarında azalma ile sonuçlanır (37).

Artan plazma adiponektin konsantrasyonları; karaciğerde (glukoneogenezi ve trigliseridleri azaltır), iskelet kasında (yağ asidi oksidasyonunu ve glikoz alımını artırır, trigliseridleri azaltır), yağ dokusunda (küçük deri altı adipositlerde yağ depolanmasını uyarır), pankreas beta hücrelerinde (glukoz ile uyarılan insülin sekresyonunu ve beta hücre korumasını artırır), endotel hücrelerinde (eNOS aktivitesini artırır ve oksidatif stresi azaltır) insülin direncinin etkilerini tersine çevirir ve makrofajlar dahil çeşitli dokuları etkiler (37).

Tablo 1: Adiponektin ve insülin ilişkisi (37)

Düşük Adiponektin (İnsülin Direnci)				
Karaciğer	İskelet Kası	Adipoz Doku	Pankreas β Hücreleri	Endotelial Hücreler
$\uparrow$ Glukoneogenez	$\downarrow$ Glukoz Kullanımı	$\uparrow$ İnflamasyon	Düzensiz İnsülin Salınımı	$\uparrow$ Endotelial disfonksiyon
$\uparrow$ Trigliserid	$\uparrow$ Trigliserid	$\uparrow$ Lipoliz		$\uparrow$ Oksidatif Stres
$\uparrow$ Lipogenez		$\downarrow$ Adiponektin		
Yüksek Adiponektin				
Karaciğer	İskelet Kası	Adipoz Doku	Pankreas β Hücreleri	Endotelial Hücreler
$\downarrow$ Glukoneogenez	$\uparrow$ Glukoz Kullanımı	$\uparrow$ Yağ Deposu	$\uparrow$ Glukoz stimüleli insülin salınımı	$\uparrow$ eNOS
$\downarrow$ Trigliserid	$\downarrow$ Trigliserid	$\uparrow$ Glukoz Alımı	$\downarrow$ Apoptoz	$\downarrow$ Oksidatif Stres
$\downarrow$ Lipogenez	$\uparrow$ Yağ Asidi Oksidasyonu	$\downarrow$ İnflamasyon	$\uparrow$ β Hücre sağkalımı	
$\downarrow$ Seramidler			$\downarrow$ Seramidler	
$\uparrow$ Yağ Asidi Oksidasyonu				

eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz

Leptin, iştahı bastırır ve hipotalamus yoluyla hareket ederek enerji tüketimini artırır. Kafkasyalılar ve Asyalılar üzerinde yapılan araştırmalarda, aşırı kilolu ve obez çocukların, özellikle metabolik sendromlu obez çocukların, normal kilolu çocuklara göre daha yüksek plazma leptinine sahip olduğu bulunmuştur (35).

Hormonlar, sitokinler, büyüme faktörleri, vazodilatörler ve önemli sinyal molekülleri de dahil olmak üzere adipokinlerin çeşitli işlevleri bulunmaktadır. En çok araştırılan adipokinler; adiponektin, leptin, rezistin, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 ve TGF- β 'dir. Ayrıca, adipokinlerin etkilerinin arkasındaki işlevler ve moleküler mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Adipokinler çeşitli fonksiyonlarda yer alır ve enerji ve iştahın modülasyonu, lipid ve glukoz metabolizması, insülin fonksiyonu, endotel hücre fonksiyonu, inflamasyon, kan basıncı, hemostaz, ateroskleroz, metabolik sendrom vb. dahil olmak üzere birçok farklı süreci etkileyebilir (34). Yukarıda farklı özellikleri ile anlatılan ve metabolik açıdan önemi vurgulanan adipokinlerin etki mekanizmalarının aydınlatılması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

4.Referanslar

- [1] Luo L, Liu M (2016). Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol*, 231(3), R77–R99.
- [2] Mancuso P, Bouchard B (2019). The impact of aging on adipose function and adipokine synthesis. *Frontiers in Endocrinology*, 10,137.
- [3] Frigolet ME, Gutierrez-Aguilar R (2020). The colors of adipose tissue. *Gaceta Medica de Mexico*, 156, 142-149.
- [4] Kahn CR, Wang G, Lee KL (2019). Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*,129 (10), 3990-4000.
- [5] Fève B, Bastard C, Fellahi S, et al (2016). New adipokines. *Annales d'Endocrinologie*, 77, 49–56.
- [6] Xie C, Chen Q (2020). Adipokines new therapeutic target for osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep*, 21 (12),71.
- [7] Amiri M, Rahmati M, Hedayati M, et al (2020). Effects of oral contraceptives on serum concentrations of adipokines and adiposity indices of women with polycystic ovary syndrome a randomized controlled trial. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(3),567-580.
- [8] Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, et al (2011). Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 301(4),E567–E584.
- [9] Pico C, Palou M (2022). Leptin and metabolic programming. *Nutrients*,14, 114.

- [10] Zhou Y, Rui L (2013). Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med*, 7(2) , 207-222.
- [11] Comba A, Mert H, Comba B (2014). Leptin ve metabolik etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 25(3) , 87-91.
- [12] Obradovic M, Sudar- Milovanovic E, Soskic S, et al (2021). Leptin and obesity, role and clinical implication. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 585887.
- [13] Pico C, Palou M, Pomar CA, et al (2022). Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23, 13–30.
- [14] Fang H, Judd RL (2018). Adiponectin regulation and function. *Comprehensive Physiology*, 8, 1031-1063.
- [15] Zaidi H, Byrkjeland R, Njerve IU, et al (2021). Adiponectin in relation to exercise and physical performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Adipocyte*, 10 (1) , 612-620.
- [16] Yadav A, Kataria MA, Saini V, et al (2013). Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*, 417,80–84.
- [17] Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, et al (2021). Adiponectin structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients*, 13, 1180.
- [18] Sivri F, Eryılmaz U (2022). Increased serum rezistin levels associated with isolated coronary artery ectasia. *Coranary Artery Diseae*, 7, e124-e130.
- [19] Zhou L, Li JY, He PP, et al (2021). Rezistin potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 512, 84-91.
- [20] Tripathi D, Kant S , Pandey S, et al (2020). Rezistin in metabolism, inflammation, and disease. *The Febs Journal*, 287, 3141–3149.
- [21] Treeck O, Buechler C, Ortman O (2019). Chemerin and cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 3750.
- [22] Helfer G, Wu QF (2018). Chemerin a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *Journal of Endocrinology*, 238(2), R79-R94.
- [23] Yuan M, Li W, Zhu Y, et al (2020). Asprosin a novel player in metabolic diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 64.

- [24] Panagiotou G, Mu L, Na B, et al (2014). Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism*, 63(10), 1265–1271.
- [25] Chen Q, Shang X, Yuan M, et al (2017). Effect of atorvastatin on serum omentin-1 in patients with coronary artery disease. *Coronary Artery Disease*, 28, 44-51.
- [26] Zehsaz F, Farhangi N, Ghahramani M (2016). The response of circulating omentin-1 concentration to 16-week exercise training in male children with obesity. *The Physician and Sportsmedicine*, 44(4), 355-361.
- [27] Motal MC, Klaus DA, Lebherz-Eichinger D, et al (2015). Increased plasma vaspin concentration in patients with sepsis an exploratory examination. *Biochemia Medica*, 25(1), 90–6.
- [28] Yang W, Li Y, Tian T, Wang L (2017). Serum vaspin concentration in elderly type 2 diabetes mellitus patients with differing body mass index a cross sectional study. *BioMed Research International*, 4875026.
- [29] Radzicka S, Pietryga M, Iciek R, Brazert J (2018). The role of visfatin in the pathogenesis of gestational diabetes. *Ginekologia Polska*, 89, 9, 518–521.
- [30] Gourdy P, Cazals L, Thalamas C, et al (2018). Apelin administration improves insulin sensitivity in overweight men during hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp. *Diabetes Obes Metab.*, 20,157–164.
- [31] Baysal SS, Pirat B, Okay K, et al (2017). Treatment-associated change in apelin concentration in patients with hypertension and its relationship with left ventricular diastolic function. *Anatol J Cardiol*, 17, 125-31.
- [32] Guo Y, Xing M, Sun W,et al (2014). Plasma nesfatin-1 level in obese patients after acupuncture, a randomised controlled trial. *Acupunct Med*, 32, 313–317.
- [33] Singh RG, Nguyen NN, Cervantes A, et al (2019). Circulating levels of lipocalin-2 are associated with fatty pancreas but not fatty liver. *Peptides*, 119, 170117.
- [34] Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM et al (2020). An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules*, 25, 5218.

- [35] Visuthranukul C, Hurst C ve Chomtho S (2021). Effects of low-glycemic index diet on plasma adipokines in obese children. *Pediatric Research*, 90, 1009–1015.
- [36] Chait A ve Hartigh LJ (2020). Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 22.
- [37] Fang H, Judd RL (2018). Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*, 8, 1031-1063.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 16



Epilepsi Tanı ve Tedavisi
(Merve Akgül Günay)

Epilepsi Tanı ve Tedavisi

Merve Akgül Günay

Merzifon Karamustafa Paşa Devlet Hastanesi,

E-mail: mrvakglny@gmail.com

1. Epilepsi

1.1. Epilepsi ve Nöbet Tanımı

Epilepsi krizi; klinik olarak, gri maddenin artan, hızlı ve lokal elektrik boşalmalarından kaynaklanan, belirli bir süre ile sınırlı bir şekilde ortaya çıkan, bilinç, hareket, duygu, davranış ya da algısal işlevlerde ani başlangıçlı, kısa süren ve geçen kalıplaşmış değişikliklerle karakterize bir durumdur. Nöbetler epilepsinin bir semptomu ve belirtisi olarak görülür. Buna karşın epilepsi, kronik bir şekilde tekrarlı tetiklenmemiş nöbetlerin bir şeklidir (AEEGS, 1994).

Epileptik sendrom, belirli nöbet tipleri ile ilişkili tüm klinik ve laboratuvar bulgularını tanımlamaktadır. Etiyoloji, lezyonun anatomik olarak lokasyonu, atağı harekete geçiren etkenler, ortaya çıktığı yaş, prognoz, tedavide ortaya çıkan sonuçlar ve elektroensefalografik (EEG) bulgular sendromu tanımlamada önemli faktörler olarak sayılabilir (AEEGS, 1994).

Epilepsiyle ilgili geçmiş dönemlerde ileri sürülen ve günümüzde geçerliliğini yitirmemiş ilk hipotezlerden biri 1870 yılında İngiliz nörolog Hughlings Jackson'ın sinir sisteminde ortaya çıkan aralıklı düzensizlikler, şeklinde tanımlanan hipotez olarak bilinir. Bu hipotez, modern elektrofizyolojiye rağmen henüz çürütülememiş hipotezlerden biridir.

2014 yılında Uluslararası Epilepsi Ligi (ILAE) epilepsi tanımını revize ederek kriterleri aşağıdaki gibi tespit etmiştir;

- 24 saatten fazla arrayla en azından 2 kez tetiklenmemiş nöbet,
- Bir kez tetiklenmemiş nöbet ve bundan sonra gelen on yıl içinde bir kez tetiklenmemiş nöbetten sonrasında genel nüksetme riskine (%60) yakın diğer bir nöbeti ortaya çıkarma olasılığı,
- Epileptik sendrom tanısı alma
- Riskin ve etiyolojik nedenlerin kesin bir şekilde tespit edilemediği durumlarda epilepsi tanısının 2. nöbetten sonra konulması gerekir.

1.2. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsi tüm dünya ülkelerinde en sık görülen hastalıklardan biridir. Herhangi bir etnik farklılık, cinsiyet ayrımcılığı veya yaş sınırlaması ayırt etmeden ortaya çıkar. Sanayileşmiş ülkelerdeki epilepsi insidansı yıllık olarak 2-7/10.000 değerlere sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) protokolü kapsamında yapılan epilepsinin prevalansı ile ilgili araştırmalarında gelişmiş ülkelerdeki epilepsinin prevalansı 6/1000, gelişmekteki ülkelerin prevalansı ise 18,5/1000 olarak tahmin edilmektedir. Epilepsi hastalığının hayat boyu insidansının ortalama %3, aktif prevalansının ise 4-10/1000 olduğu bildirilmektedir. Epilepsinin en fazla ortaya çıktığı dönemler bir kişinin ilk yaşam yılı ve altmış yaşından sonraki dönemleridir. Erişkinlerde serebrovasküler hastalıklardan sonra en fazla rastlanan ikinci nörolojik hastalığın epilepsi olduğu bildirilmektedir (AEEGS, 1994).

1.3. Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepsinin sınıflandırmasıyla ilgili çalışmalar ilk olarak 1964 yılında yapılmaya başlanmıştır. Epilepsinin elektroensefalografik ve klinik olarak sınıflandırması “Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy –ILAE) tarafından 1981 yılında gerçekleştirilmiştir (Bassel ve Misulis, 2005). Bundan sonra yapılan ILAE 1989 sınıflaması epilepsileri ve epilepsi sendromlarını tanımlayarak 1981 sınıflandırmasını tamamlayan bir sınıflama olmuştur. Bu çalışmalardan sonra ILAE 2010 ve ILAE 2017 sınıflandırmaları yapılarak güncellenmiştir. Lüders ve arkadaşlarının 1998, 2005 ve 2008 yıllarında gerçekleştirdikleri semiyolojik sınıflandırmaları ve şemaları ile ILAE sınıflamaları pratikte kullanılsa da hala üzerinde tartışmaların bitmediği ve yeni önerilerin yapıldığı sınıflamalardır.

Epilepsi sınıflandırmasında kullanılan ilk bakış açısı, nöbetlerin klinik özellikleri ve EEG bulguları esas alınarak epilepsinin fokal mi yoksa generalize mi olduğunu belirlemektir. İkinci bakış açısı, lokalizasyona bağlı epilepsileri ve generalize epilepsileri etiyolojik özellikleri dikkate alınarak idiyopatik epilepsiler ve semptomatik epilepsiler olmak üzere iki gruba ayırmak gerektiğidir. Bu amaçla 1985 yılında yapılan ilk düzenlemeyle, nöbet tipleri, etiyolojisi, EEG özellikleri, başlama yaşları ve nöbet sıklığı kriterleri gibi birçok sendromun ortaya çıkmasına ve sınıflandırmanın zorlaşmasına neden olmuştur (Başar, 1998).

Epilepsi sınıflandırmasında hastadaki kortikal patolojik lezyonun lokalizasyonunun, nöbet semptomlarının ve etiyolojisinin ele alınması gerektiği de vurgulanmaktadır (Başoğlu, 2001). 2017 yılındaki ILAE revizyonunda tüm veriler dikkate alınarak epilepsi sınıflandırması yapılmıştır. Bu sınıflandırma tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: 2017 ILAE Göre Epilepsinin Sınıflandırması

Epilepsinin 2017 ILEA Kriterlerine Göre Sınıflandırılması			
Birinci derece	İkinci Derece	Üçüncü Derece	Etijolojik
Fokal başlangıçlı nöbetler	Fokal epilepsiler	Epilepsi sendromları	Yapısal, Genetik
jeneralize başlangıçlı nöbetler	Jeneralize epilepsiler		Enfeksiyöz
Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler	Kombine (jeneralize & fokal epilepsiler)		Metabolik
	Bilinmeyen epilepsiler		Bilinmeyen

1.4. Epilepsi Tanısı

Epilepsili hastalarda öykü, özgeçmiş ve aile öyküsü dikkatle sorgulanarak tanı konulmalıdır. Hastanın kranial travma hikayesi, merkezi sinir sistem enfeksiyonları geçirip geçirmediği, doğum öncesi hastalık öyküsü, gelişimsel problemler, hasta ailesinin epilepsi veya başka genetik hastalıkları olup olmadığının detaylı olarak değerlendirilmesi gerekir. Bunun yanı sıra epilepsinin başlangıç yaşının belirlenmesi hastalığın etiyolojisi ile ilgili yaklaşımların belirlenmesinde önemli bir veridir. Epilepsinin pek çok komorbid durumlarla ilişkisi bulunabileceğinden hastanın öyküsü, nörolojik ve sistemik bulgularının ayrıntılı ve kapsamlı olarak değerlendirilmesi gerekir (Baykan ve ark., 2004).

Epilepsi nöbetleri diğer hastalıklardan ayırt edilemeyebilir. Bu durumda genellikle epileptik ilaç tedavisinin başlanması hastada gereksiz epileptik ilaç kullanımına bağlı bozukluklar ortaya çıkartacaktır. Bu yüzden ayırıcı tanının dikkatle yapılması ve hemen anti-epileptik ilaç tedavisine başlanmaması önerilmektedir (Blume ve ark., 2001).

1.5. Epilepsi Tanı ve Yöntemleri

Epilepsi teşhisi için ele alınan yöntemler invaziv ve non-invaziv olarak ayrılır.

1.5.1. İnvaziv Yöntemler

Epilepsi hastalarının büyük çoğunluğu non-invaziv yöntemlerden yararlanılarak tanısının konulmasına çalışılsa da, bunların küçük bir kısmının da invaziv yöntemlerle belirlenebildiği unutulmamalıdır (Bora ve ark., 2008).

Epileptik boşalmaların neden kaynaklandığı iyi tanımlanmamışsa, non-invaziv yöntemlerle sonuca kesin bir şekilde ulaşamıyorsa, tek odak olduğu düşünülse de EEG’de çift taraflı bir odak tespit edilmişse monitorizasyona ihtiyaç vardır demektir. Temporal lobdan kaynaklanan epilepside boşalmaların neden kaynaklandığı bulunamadığı zaman derin elektrotlardan yararlanılması gerekir. Serebral kortekste çok az kayıt yapabildikleri için

derin elektrotları kaynağa yakın yerleştirmeye dikkat edilmelidir. Bunu yapmak için elektrotlar, şüphelenilen alanların tamamını içermelidir (Bora ve Yeni, 2012).

1.5.2. Non-invaziv Yöntemler

İnvaziv olmayan yöntemlerle epilepsinin tanısında elektroensefalografi (EEG), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRI), single photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET) tetkik yöntemlerinden faydalanılmaktadır.

1.5.2.1. Elektroensefalografi

Elektroensefalografi cihazı ilk kez 1929'da Hans Berger tarafından hastalık tanısında uygulanmıştır. Fizyolojik olarak EEG aynı anda boşalan tüm nöronları yansıtabilme özelliğine sahip bir cihazdır. Bu özelliğinden faydalanmak amacıyla bir kişinin kafa derisine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla beyindeki elektriksel aktivite ölçülebilir (Bora ve Yeni, 2016). Bu yazma mekanizmasını kısaca ifade etmek gerekirse; hastaya uygulanan metal elektrotlar yardımı ile ortaya çıkan aktivitelerin EEG cihazından ekrana aktarılması görüntünün daha da büyütülerek kağıt üzerine çizim yapılmasından ibarettir (Bora, 2018).

Tanı konulacağı zaman amaç doğrultusunda elektrotların yerleştirilmesi değişebilmektedir. Bununla birlikte elektrotların genelde 10-20 sistemi baz alınarak kulaklar hedef nokta olarak seçilir (ILAE, 1981). Tipik bir EEG kaydının süresi yaklaşık 30 dakika civarındadır. EEG çekimi aşamasında göz kırpması, hiperventilasyon, fotik stimülasyon ve benzeri stimülasyon teknikleri kullanılmaktadır (De Lorenzo ve ark., 1998 Erdam, 2002). Her bir elektrotun elektrik aktivitesinin, frekans ve amplitüd cinsinden karşılığı belirlenir. Uyanıkken EEG kaydında amplitüd 20-50 μ V olarak hesaplanırken, normal EEG kaydında 5-200 μ V amplitüd elde edilir. EEG ölçümlerinde, 1 ile 100 Hz arasında bulunan frekans bantları ile tanımlaması yapılır (Erdinç ve Yiğit, 2001). Dalgaların frekans aralıklarının gama 30 Hz'in üzerindeki yüksek frekansları içerirken, büyükten küçüğe diğer frekanslar beta 13-30 Hz, alfa 8-13 Hz, teta 4-8 Hz, delta 0,5-4 Hz frekans aralığında oldukları bildirilmektedir.

Dinlenme halindeki sağlıklı yetişkinlerde, EEG arka oksipital bölgeden kaynaklanan alfa dalgalarını gösterebilir. Diğer yandan alfa aktivitesinin talamokortikal ve kortiko-kortikal bağlantılarla elde edileceği bilinmelidir (Frost ve ark., 1973). Alfa ritimlerinin hafıza ve bilişsel bağlantı içerisindedir (Akdağ ve ark., 20016). Duyusal ve bilişsel-motor olaylar anında alfa zemin ritminin senkronize olmadığı ifade edilmektedir (Guyton ve Hall, 2006).

Uyanıkken ve yoğun konsantrasyon yaşayan bireylerde gözlenen beta dalgası, frontosantral neokortikal bağlantılarla elde edilir (Frost ve ark., 1973). Hızlı ritim adıyla tanımlanan beta dalgası, barbitürat ve benzodiazepin benzeri ilaç kullanımı ile hipotiroidizm, anksiyete ve sedasyon kaynaklı koma durumunda jeneralize bir şekilde oluşabilir (Hadjikoutis ve Smith, 2005; Karakaş, 2008). Alfa ve beta uyanıklık dalgalarına ek olarak, anormal delta ve teta dalgaları, kortikal ve subkortikal gri cevherdeki fonksiyonel bozukluklardan veya serebral korteksin disfonksiyonundan kaynaklanır (Frost ve ark., 1973). Yavaş dalgalar olarak tanımlanan delta ve teta dalgalarının nadiren uyanıklık sırasında da ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (Kenneth ve Steffen, 1999).

EEG yapılırken doğrudan bir anormallik görülme de, genellikle epilepsi hastalarının göstergesi olan paroksizmal aktivite de görülebilir. Paroksizmal aktivite, süregelen EEG aktivitelerinden ayrılan aniden ortaya çıkan, hızla maksimum amplitüdeye ulaşan ve aniden sona eren, dalgaların frekans ve morfolojisindeki değişikliklerinden oluşan dalgalar veya dalga kompleksi olarak kabul edilebilir. Dalga komplekslerinin tamamının keskin bir başlangıcı veya sonu yoktur ve ayrıca aynı şekilde tekrarı da olmaz (Klimesch, 1999).

EEG ortaya çıkan görüntülerde en çok elde edilenler interiktal epileptiform boşalmalar, diken dalga boşalmalar, santral-temporal dikenler ve fatoparoksizmal boşalmalar olarak sayılabilir. Bunlardan başka ortaya çıkan epileptiform deşarjları tablo 2'deki gibi listelemek mümkündür (Laccheo ve ark., 2015).

Tablo 2: Epileptiform EEG Verileri

Epileptiform EEG Bulguları
• Diken dalga
• Keskin dalga
• Çocukluk çağıının iyi huylu epileptiform deşarjları
• Diken dalga kompleksi
• Diken yavaş dalga kompleksi
• 3 Hz diken dalga kompleksi
• Çoklu diken dalga
• Hipsaritmi
• Nöbet paternleri
• Status paterni

Genelde asenkron, sık bir şekilde ise jeneralize veya odaksal olarak başlayan diken ve keskin dalgalar lateralize, multifokal ve lokal dağılım göstermektedir. Bundan sonra sekonder jeneralize dağılımın da oluştuğu

unutulmamalıdır. Bu tablonun oluşması genelde epilepsinin bir göstergesidir (Loddenkemper ve ark., 2005). Diken aktivitelerin süresi 70 msn'den kısayken amplitüdü genelde değişkenlik gösterir. Diken dalga aktivitesine genellikle bir delta yavaş dalga eşlik eder ve buna diken yavaş dalga adı verilir (Miller, 2007). Diken dalgalarından daha sivri olmayan keskin dalgaların süresi 70-200 msn olarak ölçülebilir. Diken ve keskin dalgalar birbirinin benzeri nörofizyolojik mekanizmalardan kaynaklandıklarından, genellikle birbirinin yerine kullanılırlar (Miller, 2007).

Çoklu diken dalgaları, iki veya daha fazla diken dalga dizisi tarafından oluşturulur ve genellikle yüksek bir amplitüde sahiptir (Noachtar ve Rémi, 2009). Birden fazla diken dalganın aktivitesini bir veya daha fazla yavaş dalga takip ediyorsa, buna çoklu diken dalga kompleksi denir (Miller, 2007).

EEG, epilepsi tanısı, takibi ve nöbet sınıflandırması için en kullanışlı ve pratik laboratuvar yöntemlerinden biridir (Pfurtscheller ve Lopes da Silva, 1999; Öztekin, 2004). Nöbet şekillenmeyen kişilerde EEG ölçümlerinde epilepsi aktivitesi saptanabilirken, epileptik hastalarda EEG yapıldığında patolojik değişiklikler görülemeyebilir. Bu nedenle normal popülasyonlarda dahi EEG anormalliklerinin %10-15 civarında çıktığına rastlanabilir.

1.5.2.2. Bilgisayarlı Tomografi ve Magnetik Rezonans Görüntüleme

BT'nin kullanımı epilepsi hastalarının tedavisinde çok önemli değişiklikleri de beraberinde getirmiştir. Bununla birlikte MR'ın hastalık tanısında daha fazla kullanılmaya başlaması BT'nin kullanılabilirliğini düşürmüştür. MRI ile BT karşılaştırılacak olsa MRI'nin oldukça fazla avantaja sahip olduğu görülecektir. Bunları, radyasyonun olmaması, kemik artefaktının oluşmaması, genellikle çekim için kontrast maddeye ihtiyaç duyulmaması sayılabilir. Tüm bunlardan dolayı MRI, mesial temporal lob ve posterior fossadaki tümörlerin saptanmasında ve tüm planlarda görüntülemelerde genelde tercih edilmektedir (ILAE, 1989).

1.5.2.3. Single Photon Emission Computed Tomography

Bu yöntemi EEG, MR ve CT sonrasında kullanmak mümkündür. SPECT ile teşhis edilemeyen lezyonlardan sonra mecburen invaziv yöntemlerle analiz etme sürecine girilir. SPECT yöntemiyle beyindeki kan akışının görüntüsü alınabilir. İktal SPECT'le tespit edilen hiperperfüze alanların epileptik odaklarla ilişkisi olabileceği önemli bir bulgudur. SPECT yöntemi mekanizmasının basitliği, düşük maliyetli olması ve invaziv olmamasıyla günümüz tanı yöntemi olarak halen kullanılabilen yöntemlerden biridir.

1.5.2.4. Positron Emission Tomography

Vücuttaki biyokimyasal süreçleri gösteren ve ölçümlere izin veren invaziv bir tanı yöntemidir. PET vasıtasıyla beyin tarafından kullanılan oksijen ve glikoz seviyeleri, protein sentezini ve nörotransmitter alımının incelenmesi gerçekleştirilebilir. Epileptik odak yerini tespit ederken beyindeki kan akışının ve metabolizmadaki değişikliklerin izlenmesi gerekir.

2. Epilepsinin Tedavisi

Epilepsinin tedavisinde ilaçla tedavi, cerrahi yolla tedavi, ketojenik diyetlerin kullanılması, derin beyin uyarımı ve vagus sinir stimülasyonlarından oluşur. Epileptik hastaların ortalama %75'inin tek bir ilaç ile tedavisi mümkündür. Bu hastaların %25'inin nöbet sıklığında ve şiddetinde de azalma meydana gelir (Bora, 2018).

Epilepsi tedavisinin tam olarak yapılabilmesi için ilk işlem doğru teşhisin yapılmasıdır. Teşhis konulduktan sonra ilaç kullanmaya ihtiyaç seviyesi belirlenmeli, epileptik ataklara neden olan etkenlerin tespit edilmesi ve bu faktörlerden uzak durma yolları belirlenmeli ve verilen önerilere uymasının önemi anlatılmalıdır. Epileptik bireylerin ortalama olarak 2/3'ünün ilaçla tedavisi mümkün iken, geri kalanların da cerrahi yollarla veya diğer tedavi yöntemlerine ihtiyacı vardır (Bora, 2018).

2.1. İlaç Tedavisi

İlaçla tedavi, epilepsi tedavisinin en önemli kısmını ve en büyük parçasını oluşturur. Epilepsili hastaların çoğu ilaca olumlu yanıt verebilir. Bununla birlikte hastaların küçük bir kısmı (%10-30) ilaca direnç gösterebilir.

İlaç tedavisinde temel amaç yan etkilerin en aza indirilmesi, hastalarda tekrarlayan atakların önlenmesi ve iyileşen hastaların da iyilik halini devam ettirmektir (Baykan ve ark., 2004, Regan, 1989). İdeal ilaçlar, nöbet sıklığını ve şiddetinin azalmasını sağlayan, emilimi ve dağılımı hızlı olan, diğer ilaçlarla etkileşimi minimal seviyede, yarılanma ömrü uzun ve tolerans geliştirme riski minimum olanlardır (Steriade ve ark., 1990).

Anti epileptik ilaçların mekanizmalarının farklılığı birçok ilaç uygulamasını da beraberinde getirmiştir. Bu ilaçlar ve etki mekanizmaları tablo 3'de kısaca gösterilmiştir.

Tablo 3: Anti-epileptik İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

İlaçlar	Etki Mekanizmaları
Benzodiazepinler	Na kanal blokajı ve GABA artışı
Karbamazepin	Na kanal blokajı
Etosüksimid	T tipi Ca kanal blokajı
Fenobarbital	Na kanal blokajı, GABA artışı, epileptik inhibisyonu
Valproat	Na kanal blokajı ve GABA artışı
Fenitoin	Na ve Ca kanal blokajı, GABA inhibisyonu
Gabapentin	L tipi Ca kanal blokajı, GABA artışı
Lamotrijin	Na kanal blokajı, L tipi Ca kanal blokajı
Levetiresetam	SV2A'ya spesifik olarak bağlanarak, Ca'ya bağlı presinaptik egzozitoz modülasyonu
Okskarbamazepin	Na kanal blokajı, L tipi Ca kanal blokajı
Pregabalin	Ca kanal blokajı, GABA analogu
Tiagabin	GABA artışı
Topiramat	Na kanal blokajı, L tipi Ca kanal blokajı
Vigabatrin	GABA artışı
Zonisamid	Na kanal blokajı, T tipi Ca kanal blokajı
Lakozamid	Na kanalı yavaş inaktivasyonunu artırarak
Rufinamid	Na kanalı inaktivasyonunu uzatır
Stripentol	GABA artışı
Perampenal	AMPA antagonisti
Brivaresetam	Levetiresetam ile benzer etki
Primidon	Deoksi-barbittürat asit türevi
Felbemat	Na kanal blokajı, GABA artışı, glutamate inhibisyonu

Tablo 4: Anti- epileptik İlaçların Etkili Olduğu Nöbet Tipleri

Anti-epileptik İlaçlar	Etkili Olduğu Nöbet Tipleri
Benzodiazepinler	Geniş spektrum fokal, jeneralize tonik-klonik
Etosüksimid	Absans
Felbamat	Geniş spektrum
Fenitoin	Fokal, jeneralize tonik-klonik
Fenobarbital	Fokal, jeneralize tonik-klonik
Gabapentin	Fokal, jeneralize tonik-klonik
Karbamazepin	Fokal, jeneralize tonik-klonik
Lakazomid	Fokal
Lamotrijin	Fokal, jeneralize tonik-klonik, absans
Levetiresetam	Fokal, jeneralize tonik-klonik, miyoklonik
Okskarbamazepin	Fokal, jeneralize tonik-klonik
Tiagabin	Fokal
Topiramat	Geniş spektrum
Valproat	Geniş spektrum
Vigabatrin	Fokal, Epileptik spazm
Zonisamid	Fokal, jeneralize tonik-klonik, miyoklonik
Rufinamid	Fokal
Stripentol	Dravet sendromu, sekonder jeneralize nöbetler
Perampenal	Fokal, jeneralize tonik-klonik
Pregabalin	Fokal, sekonder jeneralize nöbetler
Primidon	Fokal, jeneralize tonik-klonik
Brivaresetam	Fokal

2.2. Cerrahi Tedavi

Antiepileptik ilaca dirençli epilepsi hastaları cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilir (Yavuz ve Baykan, 2010). Hastaların ortalama %70-80'i antiepileptik ilaçlarla nöbetlerden kurtulabilir. Bununla birlikte geriye kalan hastalarda medikal tedaviye eklemeler veya değişiklikler yapılsa da atakların devam etmesi engellenemeyebilir. Atakların tekrar etme sıklığı mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen önemli bir etkidir.

Dirençli epileptik hastalarla birlikte yapısal bir lezyonun bulunmasıyla ortaya çıkan ataklarda da cerrahi yöntem tercih edilebilir. Bu hastalara örnek verecek olursak, tümörlerin neden olduğu nöbetleri veya arteriovenöz

malformasyonlarla karakterize vasküler patolojileri içeren ataklar sayılabilir (Zifkin ve Avanzini, 2009; Bora, ve Yeni, 2012).

Epilepsi hastalarında cerrahi yolla tedavi sonrası morbiditenin ve mortalitenin düşük olması bu konuda etkin bir uzmanlığı bulunan hekimlere de bağlıdır. Dominant hemisferlerde cerrahi işlem yapılacak hastalarda yaş ilerledikçe sözel hafıza bozukluğunun da seviyesi artacaktır. Bu hastalarda post-operatif depresyona ve obsesif-kompulsif bozukluklara rastlanabilir.

İdiyopatik yaşa bağlı epilepsi sendromları olan hastalarda, epilepsiye sebep olan sistemik bir hastalığın olduğu durumlarda ve incelemelere koopere olmayan işbirliğinde bulunamayan hastalarda kontrendikasyon gelişebileceğinden epilepsi cerrahisiyle tedavi edilemezler. Güncel verilere bakılacak olursa mezial temporal lob epilepsisinin medikal tedavisi oldukça düşüktür bununla birlikte cerrahi tedavi oldukça iyi yanıt verecektir.

2.3. Vagal Sinir Stimülasyonu

Ameliyat olursa kontrendikasyona meyilli, ilaçla tedavide de ilaca karşı direnci bulunan epilepsi hastalarında vagus siniri uyarımı yoluyla tedavi yöntemi tercih edilebilir. 1997 yılında ABD’de onay alındıktan sonra ilk olarak 12 yaş üstü çocuk ve yetişkin hastalar bu yöntemle tedaviye alınmıştır. Hayvan deneyleri, vagus siniri stimülasyonu yapıldığında kortikal ritimlerin senkronizasyonunda bozulma meydana geldiği için ortaya antikonvülzan etki oluştuğunu göstermiştir. Bu teknik kullanılırken cihaz genel anestezi veya servikal lokal anesteziyle sol vagus sinirine yerleştirilmelidir. İki spiral elektrottan biri vagus sinirine, diğeri ise subklavian bölgeye yerleştirilen pile bağlıdır. Deneyim sahibi hekimler için iki saatten az bir sürede cerrahi işlem sonuçlanır. Yapılan işlemin etkisi, vagus siniri uyarıldıktan ortalama iki hafta sonrasında görülecektir. Epileptik hastaların %35-40’ı ataklarının yaklaşık %50’sinden kurtulabilir. Bununla birlikte hastalardan yalnızca %2’si nöbetlerinden de tamamen kurtulabilir. Beş yılın üzerinde gerçekleştirilen araştırmalarda ortalama olarak atak sayısında % 60-70 oranında azalma olduğu bildirilmektedir. Ses kısıklığı, laringospazm, parestezi, öksürük, dispne genellikle ortaya çıkan yan etkiler olarak sıralanabilir. Kardiyak aritmi, uyku apnesi ve bronşiyal astım hastalarında vagal sinir stimülasyonu kontrendikasyon oluşturur.

2.4. Ketojenik diyet

Ketojenik diyet tedavisi ilaç direnci bulunan epilepsi hastalarında ve ameliyata uygun olmayan epilepsi hastalarında alternatif olarak kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde yağ oranı yüksek, karbonhidratların ve proteinlerin oranları düşük olacak şekilde beslenme tedavisi uygulanır. Bu yöntem, açlığa bağlı ketosis oluşmasıyla ortaya çıkan metabolik durumun atak kramplarını

baskıladığı düşüncesiyle uygulanmaya başlamıştır. Glukoz taşıma ve piruvat dehidrojenaz eksikliği bulunan epileptik hastalar bu yöntemde daha çok tercih edilen bireylerdir. Diyet uygulanırken günlük kalori normalin %75'i kadar verilirken, günlük sıvı miktarı normalin %80'i kadar olmalıdır. Ketojenik beslenme nedeniyle ortaya çıkabilecek hipoglisemi, hipokalemi, metabolik asidoz, kusma, kabızlık, diyare ve dehidratasyon durumu kontrol altında tutulmalıdır. Zor uygulanabilen ketojenik diyetle hasta ve aile ile işbirliği sağlanmalı, dikkatli bir eğitim verilmelidir. Ketojenik diyet tedavisine devam edilme ya da durdurma kararı diyetin ikinci ayındaki nöbet yanıtına göre değerlendirilir. Ketojenik diyet her hastaya uygulanamaz, özellikle yağ asidi oksidasyonu ve transport yetersizliği, piruvat karboksilaz yetersizliği, karnitin yetersizliği, akut intermittan porfiri ve organik asidüri durumlarında kontrendikasyon oluşacağı unutulmamalıdır. Uygulanması zor bir beslenme şekli olan ketojenik diyetle, kapsamlı bir eğitimin yanı sıra hasta ve ailesiyle işbirliği içerisinde olunması gerekir. Ketojenik diyet tedavisine devam etme veya sonlandırma kararı, diyetin ikinci ayında meydana gelen ataklara göre verilmelidir.

2.5. Derin Beyin Stimülasyonu

Son dönemlerde epileptik hastalarda diğer tedaviye alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Derin beyin uyarımının tam olarak hangi mekanizma ile çalıştığı bilinmemektedir. Uzun zamandan beridir hareket bozuklukları bu yöntemle tedavi edilirken epilepsi hastalarının da bu yöntemle tedavi edilebileceği düşünülmüş olsa da tecrübesi oldukça azdır. Bu yöntem uygulanırken ön talamik çekirdek, kaudat çekirdek, sentromedian talamik çekirdek, subtalamik çekirdek, beyincik ve hipokampus en çok tercih edilen bölgeler olur.

3. Kaynaklar

- AEEGS. (1994). Guideline Committee. Guideline one: minumum technical requirements for performing clinical electroencephalography. J Clin Neurophysiol, 11, 4-5.
- Akdağ, G., İlhan Algın, D., Erdiñç, O.O. (2016). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Osmangazi Tıp Dergisi, 38
- Bassel, A.-K., Misulis, K. E. (2005). Atlas of EEG & Seizure semiology. Amsterdam: Elsevier, p.10-18.
- Başar, E. (1998). Brain function and oscillations: I.Principles and Approches, Heidelberg; Springer Publishers; p.16-38.

- Başoğlu, M. (2001). Epilepsiler. İzmir, Akal Ofset, s.38-40.
- Baykan, B., Gürses, C., Gökyigit, A. (2004). Nöroloji Epilepsi. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, s.279- 308.
- Blume, W.T., Luders, H.O., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde, B.W., Engel, Jr. (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 42,1212-8
- Bora, İ., Yeni, S.N., Gürses, C. (2008). Epilepsi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Bora, İ ve Yeni, S.N. (2012). EEG Aktivitesinin Hücresel Temeli. In: EEG Atlası. Nobel Tıp Kitabevi. s. 10- 15
- Bora, İ. ve Yeni, S.N. (2016). EEG Atlası, Nobel Tıp Kitabevi, s.93.
- Bora İ. (2018). Epilepsi, Epilepside Medikal Tedavi. In: Yeni S, Bora İ GC, editor. Epilepsi. Nobel tıp. İstanbul; s. 639–716
- De Lorenzo, R.J., Waterhouse, E.J., Towne, A.R., Boggs, J.G., Ko, D., DeLorenzo, G.A., et al. (1998). Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*, 39, 833-40.
- Erdam, A. (2002). Yetişkinlerde Cerrahi Epilepsi Cerrahisi Öncesi İncelemeler. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 12, 12-23
- Erdinç, O., Yiğit, A. (2001). Yeni N. Epilepsi. Ed: Özkara Ç, Ataklı D, 1. Basım İstanbul, 5US Yayın.
- Frost, Jr J.D., Carrie, J.R., Borda, R.P., Kellaway, P. (1973). The Effects Of Dalmane (Flurazepam Hydrochloride) On Human Eeg Characteristics, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 34, 171-5
- Guyton AC, Hall JE. (2006). Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ (Çeviri Editörleri). 11. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 356-412.
- Hadjikutis, S., Smith, P.E.M. (2005). Approach to the patient with epilepsy in the outpatient department. *Postgraduate Medical Journal*. 81: 442- 447

- ILAE. (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, Aug;22(4):489-501. doi: 10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x. PMID: 6790275
- ILAE (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, Jul-Aug;30(4):389-99. doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x. PMID: 2502382
- Karakaş, S. (2008). Kognitif Nörobilimler. MN Medikal&Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara,
- Kenneth, F., Steffen, A. (1999). Pediatric Epilepsy; An overview. *Pediatric Neurology*, Third edition St Louis, Missouri., p. 629-715
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29,169–95
- Laccheo, I., Sonmezturk, H., Bhatt, A.B., Tomycz, L., Shi, Y., Ringel. M. et al. (2015). Nonconvulsive status epilepticus and non-convulsive seizures in neurological ICU patients. *Neurocrit. Care*, 22, 202-11.
- Loddenkemper, T., Kellinghaus, C.,Wyllie, E. et al. (2005). A proposal for a five dimensional patient oriented epilepsy classification. *Epileptic Disord.*, 4, 308-16
- Miller, R. (2007). Theory of the normal waking EEG: from single neurones to waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges. *International Journal of Psychophysiology*, 64, 18–23.
- Noachtar, S. andRémi, J. (2009). The role of EEG in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav.*, 15, 22– 33
- Öztekin, M.F. (2004). Elektroensefalografi. *Türkiye Klinikleri J Neuroloji*. 2, 107-9.
- Pfurtscheller, G, Lopes da Silva, F.H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1842-57.
- Regan, D. (1989). Human brain elektrophysiology evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine, New York, Elsevier, p. 672.

- Steriade, M., Gloor, P.L., Llinas, R.R., Da Silva, F.L. et al., (1990). Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 76(6), 481- 508.
- Yavuz, E., Baykan, B. (2010). Epilepsi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Klinik gelişim*, 1, 39- 43
- Zifkin, B. G. and Avanzini, G. (2009). Clinical neurophysiology with special reference to the electroencephalogram. *Epilepsia*, 50, 30–38.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 17



Parkinson Tanı ve Tedavi Yöntemleri **(Merve Akgül Günay)**

Parkinson Tanı ve Tedavi Yöntemleri

Merve Akgül Günay

Merzifon Karamustafa Paşa Devlet Hastanesi,

E-mail: mrvakglgny@gmail.com

1. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, James Parkinson (İngiliz bir hekim) tarafından ilk kez 1817 yılında titrek felç şeklinde tanımlanmıştır. En sık rastlanılan parkinsonizm türü olmaktadır (Apaydın ve Özekmekçi, 2013).

Parkinson hastalığına ait klinik tanımın üzerinden neredeyse iki yüz yıl geçmiştir. Sıklıkla rastlanan bu nörodejeneratif hastalığın nedeninin tam olarak ortaya konulmadığı bilinmektedir. Bunun yanında, hastalığa sebep olan etmenlerin tek bir faktör değil, çoklu nedenler kümesine ait olduğu söylenebilmektedir (Özkan, 2008).

Hastalığın 60 yaş üzerindeki bireylerde sıklıkla görüldüğü açıktır. Bunun yanında, genetik faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir. Hastalığa neden olan unsurlar net biçimde belirlenemese de, madde kullanımı veya uzun süre kimyasallara maruz kalmanın hastalığın oluşmasında etkili nedenlerden olduğu düşünülmektedir (Rewar, 2015).

Tablo 1: Parkinson Hastalığı (Öztürk Mutlu, 2019: 4)

Kombine biçimde katılık, titreme ve hareket yavaşlığı
Sanrılar, bunama, halüsinasyonlar
pH nedeniyle
Enfeksiyonlar, damar hastalıkları ve ilaçlar
İlaçlı tedaviye cevap vermesi veya hiç yanıt vermemesi

1.1. Parkinson Hastalığının Tanımlanması

Parkinson hastalığı tanımlanmak istendiğinde, başlangıçta substansia nigra gibi bazal gonglionlar ve diğer beyin sapı pigmentli nöronları da etkisi altına alan, dejeneratif bir sürecin ürünü olan ve parkinsonizme ait % 80'lik olguları içeren bir hastalık olmaktadır (Akbayır vd., 2017).

Beynin alt kısmında yani beyin sapında, gri cevher çekirdeklerinin hasar alması neticesinde dopamin salgılayan hücrelerin kaybedilmesi veya dejenere olmaları ile ortaya çıkan hastalık Parkinson hastalığı olarak tanımlanmaktadır (De Lau ve Breteler, 2006: 525-535).

Hareket bozukluğu şeklinde tanımlanan hastalık, beyindeki dopaminin kimyasalının eksik salgılanmasından ya da eksik bulunmasından kaynaklanmaktadır (Rear, 2015).

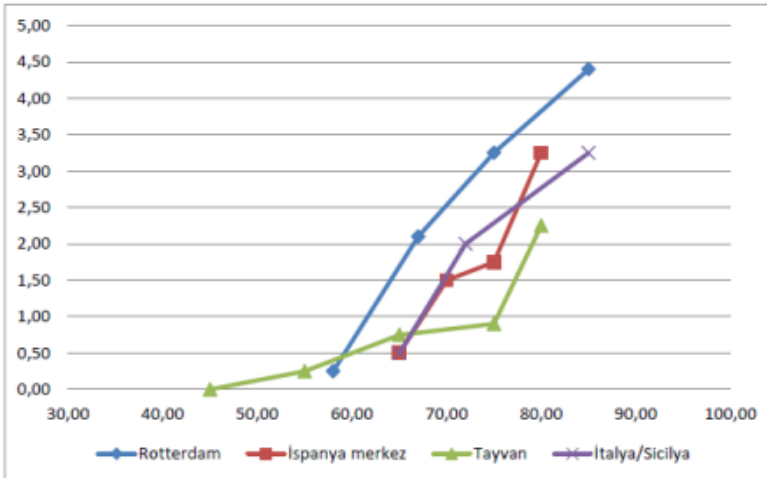
Beyin hücrelerin ölümle seyir gösteren ve yavaş ilerleyen bir hastalık olan Parkinson rahatsızlığı, bir tür beyin hastalığı şeklinde karşımıza çıkmaktadır (Karabudak, 2014: 2).

1.2. Parkinson Epidemiyolojisi

Parkinson hastalığı genellikle 60 yaşında başlamaktadır. Beyin hücrelerinde kayıpların olduğu ve yavaş ilerleyen bir hastalığı olduğu görülmektedir. Hareket bozukluğu olan bu hastalık, günlük aktiviteleri gerçekleştirmek adına gerekli olan yetenekleri etkilemektedir (Standaert vd.,).

Parkinson hastalığı 50-60 yaş aralığında başlamakta ve 10 ile 20 yıllık bir süre içerisinde ilerlemektedir (Rajpur ve Birdi, 1997: 175-187; Tanner vd., 1997: 137-152). Hastaların yalnızca % 5'lik bir kısmında hastalığın 40 yaşından önce başladığı ve adının da erken Parkinson hastalığı olduğu görülmektedir. Hastalığa ilişkin insidansın 8/100.000 ile 18,6/100.000 arasında seyrettiği belirlenmiştir (De lau ve Breteler, 2006).

Hastalığa ilişkin sıklık analiz edilmek istendiğinde; 65 yaş üzerinde % 1.6; 85 yaş ve üzerinde ise % 3.5 şeklindedir (De Rijk, 1997).



Şekil 1: Parkinson Hastalığına Ait Epidemiyoloji (lau ve Breteler, 2006)

Tablo 2: Parkinson Hastalığına Ait Koruyucu Faktörler ve Risk Faktörleri
(Koçer 2016: 12)

Koruyucu Faktörler	Risk Faktörleri
Sigara kullanımı	Pestisid ve herbisidler
Kahve tüketimi	Ağır Metaller
Östrojen	Homosistein
NSAİİ	Kafa travması
Egzersiz	Anksiyete ve depresyon
Anti-oksidanlar	Yüksek eğitim seviyesi
Alkol alımı	Kuyu suyu kullanımı
Doymamış yağ asitleri	Köy yaşamı
	Yağlardan zengin beslenme ve obezite
	Yüksek demir alımı

1.3. Parkinson Hastalığının Belirtileri

Parkinson hastalığına ilişkin belirtiler incelendiğinde bazı anekdotlar ön plana çıkmaktadır. Bunlar incelendiğinde;

Tablo 3: Parkinson Hastalığının Belirtileri (Apaydın ve Özekmekçi, 2013)

Her hastada aynı belirtiler olmamaktadır
İlk belirtiler; alt beyin sapında ve koku yollarında görülmektedir
Sonraki safhalarda hastalık beyne ait daha üst kısımlarda görülmektedir
Beyin kabuğuna doğru hastalık ilerlemektedir

Şekil 2’de görüldüğü üzere, Parkinson hastalığında fleksiyon, titreme, yüzde donuk görüntü, gövdenin ve başın öne eğilmesiyle birlikte dizde fleksiyona rastlanmaktadır. Bu görüntü, parkinson hastalığı konusunda net bir tablo çizmektedir.



Şekil 2: Parkinson Hastalığı (Tanrıkut, 2011)

1.4. Dikkat Edilmesi Gereken Semptomlar

Parkinson hastalığında üzerinde dikkatle durulması gereken bazı unsurlar söz konusudur. Bunlardan biri yüz ifadesindeki değişimdir. Burada, gözleri kırpmama ve sabit bakma gibi ifadeler söz konusudur. Bunların yanında (Karabudak, 2014: 4);

- Yürürken bir kolun savrulmaması,
- Kambur duruş gibi vücut duruşunda bükülme,
- Omuzda ağrı ve donma, bir bacakta sürüklenme ve aksama,
- İçten titreme sesi gelmesi,
- Sesin yumuşaması,
- Boyunda veya bazı uzuvlarda rahatsızlık,
- Ağrı, uyuşma veya karıncalanmalar dikkat edilmesi gereken diğer semptomlar arasındadır.

1.5. Parkinson Hastalığının Etiyolojisi

Parkinson hastalığının etiyolojisi incelendiğinde; genetik faktörler, çevresel faktörler, yaşlanma ve Parkinson hastalığı ilişkisi gündeme gelmektedir.

1.5.1. Genetik Faktörler

Parkinson hastalığı genetik faktörler açısından değerlendirilmek istendiğinde, % 5 ila % 10'luk kısmının Mendelian/monogenik formdan etkilendiği görülmektedir (Lill, 2006: 386-396). Bahsedilen durumun dışında kalan hastalarinsa; epigenetik faktörler, çevresel etmenler, yaşam şekli ve DNA sekans varyanslarının bileşiminden etkilenecek hastalandıkları belirlenmiştir (Akbayır vd., 2017: 3).

Tablo 4: Parkinson Hastalığı ile İlgili Günümüze Değın Gelen Genler ve Kalıtları (Klein ve Westenberger, 2012: 1-15)

Sembol	Gen Lokusu	Bozukluk	Kalıtım	Gen	Durum ve Açıklama	Tanımlanma
PARK1	4q21-22	EBPH	OD	SNCA	Doğrulanmış	Bağlantı analizi
PARK2	6q25.2-q27	EBPH	OR	Parkin	Doğrulanmış	Bağlantı analizi
PARK3	2p13	Klasik PH	OD	Bilinmiyor	Doğrulanmamış; risk faktörü temsil ediyor olabilir, 1998'de tanımlandığından beri gen bulunamamış.	Bağlantı analizi
PARK4	4q21-q23	EBPH	OD	SNCA	Yanlış lokus (PARK1 ile aynı)	Bağlantı analizi
PARK5	4p13	Klasik PH	OD	UCHL1	Doğrulanmamış; 1998'de bulunduğundan beri tekrar edilmemiş.	Fonksiyonel aday gen yaklaşımı
PARK6	1p35-p36	EBPH	OR	PINK1	Doğrulanmış.	Bağlantı analizi
PARK7	1p36	EBPH	OR	DJ-1	Doğrulanmış.	Bağlantı analizi
PARK8	12q12	Klasik PH	OD	LRRK2	Doğrulanmış; LRRK2 geninin varyasyonları risk oluşturan varyant ve mutasyonları içerir.	Bağlantı analizi
PARK9	1p36	Kufor-Rakeb sendromu; demanslı atipik PH, spastisite ve supranükleer bakış paralizisi	OR	ATP13A2	Doğrulanmış; ancak kompleks fenotipin EBPH veya klasik parkinsonizm ile karıştırılması gerekir.	Bağlantı analizi
PARK10	1p32	Klasik PH	Risk faktörü	Bilinmiyor	Doğrulanmış yakın lokus; 2002'de tanımlandığından beri gen bulunamamış.	Bağlantı analizi
PARK11	2q36-27	GBPH	OD	Bilinmiyor; GIGYF2 değil	Bağımsız olarak doğrulanmadı; muhtemelen bir risk faktörü temsil etmekte, 2002'de tanımlandığından beri gen bulunamamış.	Bağlantı analizi
PARK12	Xq21-q25	Klasik PH	Risk faktörü	Bilinmiyor	Doğrulanmış yakın lokus; muhtemelen bir risk faktörü temsil etmekte, 2003'te tanımlandığından beri gen bulunamamış.	Bağlantı analizi
PARK13	2p12	Klasik PH	OD veya risk faktörü	HTRA2	Doğrulanmamış.	Aday gen yaklaşımı
PARK14	22q13.1	EB Distoni-Parkinsonizm	OR	PLA2G6	Doğrulanmış.	Bağlantı analizi (homozigotluk haritalama)
PARK15	22q12-q13	EB Distoni-Parkinson alakalı piramidal sendrom	OR	FBX07	Doğrulanmış.	Bağlantı analizi
PARK16	1q32	Klasik PH	Risk faktörü	Bilinmiyor	Doğrulanmış yakın lokus.	GWAS
PARK17	16q11.2	Klasik PH	OD	VPS35	Doğrulanmış.	Ekzom sekanslama
PARK18	3q27.1	Klasik PH	OD	EIF4G1	Doğrulanmamış; yakın zamanda (Chartier-Harlin, 2011) yayınlandı.	Bağlantı analizi

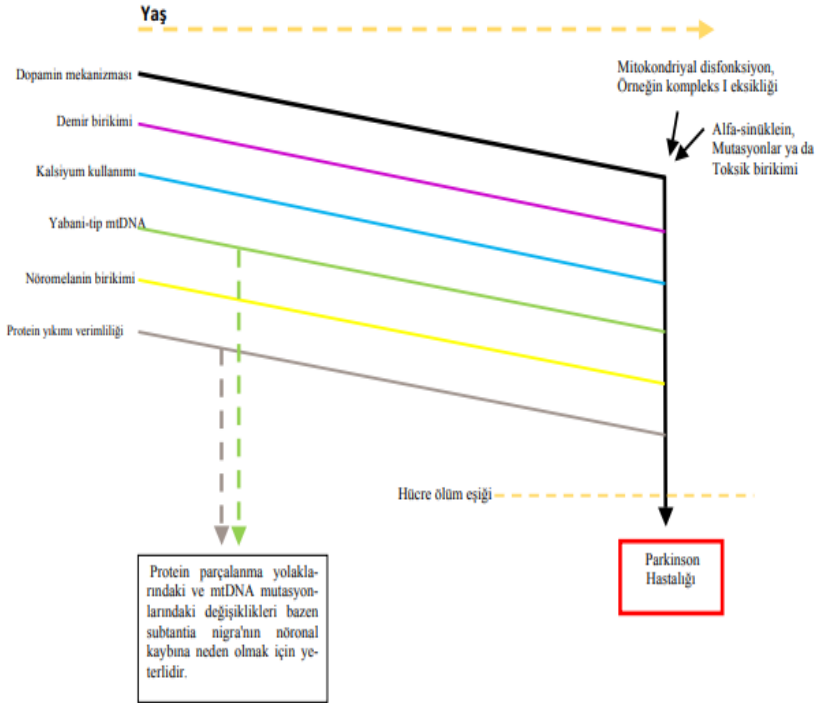
1.5.2. Çevresel Faktörler

Parkinson hastalığında genetik faktörlerin etkisi olduğu kadar çevresel faktörlerin de büyük etkileri bulunmaktadır. Hastalığın oluşumu ve gelişimi aşamalarında genlerin belirlenmesi noktasında ise birçok araştırma söz

konusu olmaktadır. Böylelikle hastalığa ilişkin çevresel faktör incelenmeleri arka planda kalmaktadır (Kiebertz ve Wunderle, 2013: 8-13). Yapılan çeşitli araştırmalar ışığında, hastaların neredeyse % 90'lık kısmının yalnızca genetik faktörlerle açıklanamadığı ve hastaların sporadik oldukları sonucuna ulaşılmıştır (Goldman, 2014: 141-164).

1.5.3. Yaşlanma ve Parkinson Hastalığı

Yaşlanma birçok hastalık adına risk oluşturduğu gibi Parkinson hastalığı adına da büyük bir risk oluşturmaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi ortalama 60 yaş civarında görülen Parkinson hastalığı ile yaş unsurunun ilişkilendirildiği görülmektedir (Hipkiss, 2014: 1469; Glaab ve Scheneider, 2014: 1-13; Rodriguez vd., 2015: 293-305).



Şekil 3: Yaş ve Parkinson Hastalığı (Reeve vd., 2014: 19-30)

Substantia nigradaki dopaminerjik nöronların yaşlanmanın da etkisiyle her yıl % 4.7 ila % 9.8 oranında azaldığı tespit edilmiştir (39). Yaşlanmanın etkisiyle birçok değişim yaşanmaktadır. Örneğin (36 38);

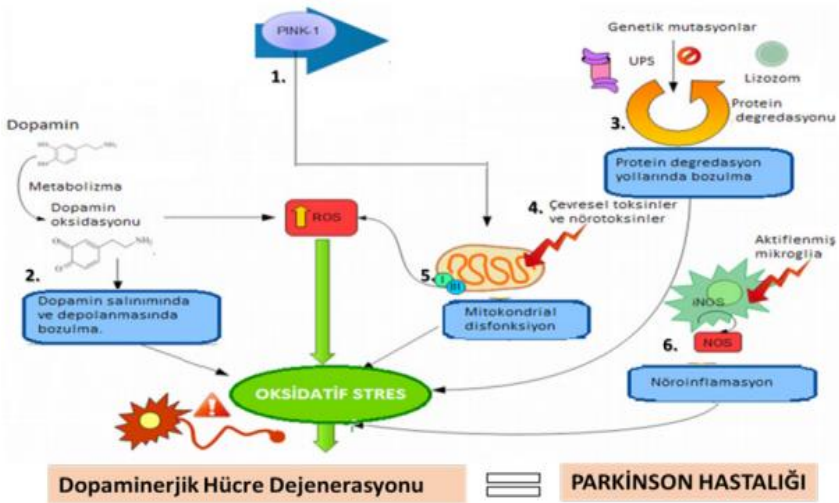
- Demir birikimi,

- Wild-tip mtDNA sübtantia nigra nöronlarının işletişine dair süreçler,
- Dopamin metabolizması azalmaktadır.

1.6. Parkinson Hastalığının Patogenezi

Patolojik olarak en fazla pigmentli nöronlarda kaybın olduğu belirlenmiştir. Burada pars kompakta bölgesindeki bölgesindeki döpominerjik nöronların kaybı söz konusu olmaktadır. Bu noktada motor fonksiyonlarda bozukluk oluşması için % 60-65 civarında döpominerjik nöron kaybı yaşanması ve bundan dolayı da % 80-85 civarında dopamin seviyesinde düşüş yaşanması gereklidir. Bahsedilen bozukluklar, bradikinezi, duruş bozukluğu, kaslarda sertlik oluşması, istirahat tremoru gibi semptomlarla da karakterize olmaktadır (Ozansoy ve Nazlı Başak, 2004: 109-120; Lester ve Otero-Siliceo, 2006: 240-244).

Patogenetik mekanizmaların temelini, oksidatif stres, patolojik α -sinüklein agregasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve protein yıkım yollarındaki proteinler oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar neticesinde hastalığa ilişkin moleküler temelli tedavi protokollerinin gelecekte çok daha fazla gelişim göstereceği yönündedir (Guyton vd., 1960).



Şekil 4: Parkinson Hastalığının Oksidatif Stres Patogenezi (Akbayır vd., 2017: 10)

2. Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi

Parkinson hastalığının tanı ve tedavisine geçmeden evvel hastalık belirtilerinin ilerleme durumuna göz atmakta fayda görülmektedir. Bunlar içerisinde (Özekmekçi, 2011);

- Klinik manada herhangi bir belirtinin ortaya çıkmaması,
- İlk aşamada parkinson hastalığına dair belirtilerin vücudun tek tarafında görülmesi,
- Tutulumun iki tarafta da görülmesi,
- Dengesizlik, düşme ve postural reflekslerin bozulması,
- Hastaların kendi başlarına hareket edemedikleri, tekerlekli sandalyeye bağlı oldukları tamamıyla ilerlemiş klinik tablo,
- Yatağa bağımlılık yer almaktadır.

Parkinson hastalığına ilişkin tanı ve tedavi yöntemleri analiz edilirken, ayırıcı tanı, klinik tanı kriterleri ve kesin dışlanma kriterleri bazında incelemeye gidilmesinde fayda görülmektedir.

2.1. Ayırıcı Tanı

Parkinson hastalığına dair klinik tanısı ile ilgili veriler analiz edilmek istendiğinde (Gültekin, t.y.);

- Muayeneye ilişkin bulgular ve anamnez özellikleri bazında klinik tanı konulmaktadır.
- Bu noktada tüm kullanılan ilaçlar ve klinik detaylar alınmaktadır.
- Sekonder parkinsonizm ve atipik parkinsonizm göz önünde bulundurulduğu takdirde, ileri inceleme tekniklerinden MR Kranyal ayırıcı tanıda kullanılmaktadır.
- Parkinsonizm hastalıklarından bazıları Parkinson hastalığı taklidi yapabilmektedir. Zaman içerisinde teşhis değişikliği göstermektedir. Nöropatoloji ile kesin tanının konulması mümkün olmaktadır.

Tablo 5: Postural İnstrabilite Ana Bulgularından Çıkarılan Parkinson Hastalığı Ana Bulguları (Postuma, 2015)

Parkinsonizm saptandığında:
Klinik Kesin Parkinson Hastalığı tanısı için:
1.Kesin dışlama kriterlerinin olmaması
2.En az iki destekleyici kriterin olması
3.Kırmızı bayrakların olmaması
Klinik Olası Parkinson Hastalığı tanısı için:
1.Kesin dışlama kriterlerinin olmaması
2.Destekleyici bulgularla dengelenen kırmızı bayrakların olması
• Eğer 1 kırmızı bayrak varsa, mutlaka en az 1 destekleyici bulgu olması gerekmektedir
• Eğer 2 kırmızı bayrak varsa, en az 2 destekleyici bulgu olması gerekmektedir
• İki'den fazla kırmızı bayrak varsa bu kategoriye uygun kabul edilmemektedir

Parkinson hastalığının parkinsoniyen hastalıklar ve atipik parkinsonizmlerden ayrılması adına tedaviye ilişkin yanıt, tedavi seçenekleri prognoz noktasında büyük değer teşkil etmektedir. Ayrıca tanının titizlikle gerçekleştirilmesi, özellikle orta ve ileri seviyedeki hastalar adına büyük bir öneme sahip bulunmaktadır (Gültekin ve Hanağası, t.y.: 41).

Tablo 6: Parkinson Ayrıcı Tanısında Yer Alan Hastalıklar (Tüzün vd., 2010: 25)

Prokresif Suprenükleer Palsi
Multifil Sistem Atrofisi
Vasküler Parkinsonizm
Yaygın Lewy Cisimciği Hastalığı
Kotikobazal Dejenerasyon

2.2. Klinik Tanı Kriterleri

Parkinson hastalığında motor semptomlar ve bunun dışındaki semptomlara sıklıkla rastlanmaktadır.

Tablo 7: Hoehn-Yahr (H&Y) Ölçeğine Göre Parkinson Hastalığı Evreleri
(Hoehn ve Yahr, 1967)

Hoehn-Yahr (H&Y) Ölçeğine Göre Parkinson Hastalığı Evreleri
1. Belirti ve bulgular tek taraflıdır, hafif derecededir, özürtlülüğe yol açmaz. Sıklıkla bir ekstremitede tremor vardır. Mimikler, postür ve yürüyüşte ancak hastanın yakınındakilerin fark edebildiği bozulma söz konusudur.
2. Belirtiler iki taraflıdır. Minimal özürtlülük hali söz konusudur. Postür ve yürüme etkilenmiştir.
3. Gövde hareketlerinde belirgin yavaşlama, denge bozukluğu ve düşme, orta derecede yaygın işlev bozukluğu mevcuttur.
4. Belirtiler şiddetlidir. Hasta zor olsa da yürüyebilir. Bradikinezi ve rijidite mevcuttur, tremor önceki evrelere göre daha az olabilir. Yardımsız tek başına yaşama imkanı yoktur.
5. Hasta yatağa ve tekerlekli iskemleye bağımlıdır ve sürekli bakuma gereksinim duyar.

Parkinson hastalığında motor belirtiler irdelenmek istendiğinde bazı unsurlar ön plana çıkmaktadır. Bunlardan bazıları (Ertan, 2005);

- Tremor yani titreme,
- Bradikinezi yani hareket yavaşlığı,
- Postural denge bozuklukları,
- Rijidite yani katılık,
- Akinezi yani hareket yitimi şeklindedir.

Diğer motor semptomlar arasında; adım sayısının azalması ve küçük adımlarla yürümeye başlanmasıyla birlikte yürüme bozuklukları; kısa süreli olarak hareketi başlatamama ve donma hali gibi motor bloklar; konuşmanın iç içe geçmesi, anlaşılması, monoton ve vurgusuz konuşma durumu ile oluşan çeşitli konuşma bozuklukları; ileri evre hastalarda çiğnemenin ve yutma hızının yavaşlamasıyla birlikte disfaji; genetik geçişli ve erken yaşta ortaya çıkan hastalarda sabahın erken vakitlerinde distoni görülebilmektedir (Gültekin ve Hanağası, t.y.: 35).

Tablo 8: Parkinson hastalığında motor belirtiler (Chaudri vd., 2006)

Nöropsikiyatrik Belirtiler	• Depresyon, ilgisizlik, kaygı • Dikkat eksikliği • Halüsinasyonlar, sanrılar • Bunama, karışıklık • Panik ataklar
Uyku Bozuklukları	• Huzursuz bacaklar ve periyodik uzuv hareketleri • Hızlı göz hareketi (REM) uykusu davranış bozukluğu ve REM atoni kaybı • REM uykusuzluğa bağlı olmayan hareket bozuklukları • Gündüz aşırı uykusu hali, canlı rüya • Uykusuzluk hastalığı • Uykuya bağlı solunum bozukluğu
Otonomik Belirtiler	• Mesane bozuklukları • Terleme • Cinsel işlev bozukluğu • Kuru gözler (xerostomia)
Gastrointestinal Belirtiler	• Tükürüğün toplanması, tat almada azalma • Boğulma, reflü, kusma, mide bulantısı • Kabızlık, bağırsakların yetersiz kalması
Duyusal Belirtiler	• Ağrı • Parastezi • Koku rahatsızlığı
Diğer belirtiler	• yorgunluk • Diplopi • Bulanık görme • sebore • Kilo kaybı veya alımı

2.3. Kesin Dışlanma Kriterleri

Tablo 9: Kesin Dışlanma Kriterleri (Gültekin ve Hanağası, t.y.)

• Tekrarlayan inme anamnezi ve parkinsoniyen özelliklerin basamaklı ilerlemesi	• Serebellar belirtiler
• Tekrarlayan kafa travması öyküsü	• Erken ağır otonom tutulum
• Kesin ensefalit öyküsü	• Erken ağır demans (hafıza, lisan ve praksi bozuklukları ile birlikte)
• Okulojirik krizler	• Babinski belirtisi
• Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü	• BT'de serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı
• Birden fazla akrabada etkilenme	• Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınamaması (malabsorpsiyon dışlanmalı)
• Süreğen remisyon	• MPTP(1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropidin)'ye maruz kalma
• Üç yıl sonrasında belirtilerin tek taraflı devam etmesi	
• Supranükleer bakış felci	

2.4. Muayenede Dikkat Edilmesi Gerekenler

Parkinson hastalığında muayenede dikkat edilmesi gereken konular; baş muayenesi, ekstremit muayenesi, yürüyüş muayenesi ve diğerleri şeklinde tasnif edilmektedir.

2.4.1. Baş Muayenesi

Baş muayenesinde dikkat edilmesi gereken bazı hususlar söz konusu olmaktadır. Bunlar tasnif edilmek istendiğinde; hastaya ait hareketlerin değerlendirilmesi, solunum ve konuşma paterninin izlenmesi, yüz mimiklerinin azalması, boyna ait rijitidenin değerlendirilmesi, sakkadik konjüge göz hareketlerinin değerlendirilmesi ön plana çıkmaktadır (Çolakoğlu,).

2.4.2. Ekstremit Muayenesi

Ekstremit muayenesinde önemle üzerinde durulacaklar arasında; rijitidenin asimetrik olup olmamasının incelenmesi, istirahat ve postrual kinetik tremorun değerlendirmeye alınması, ataksi ve disdiadokinezi gibi serebellar bulguların olup olmadığının araştırılması yer almaktadır (Çolakoğlu,).

2.4.3. Yürüyüş Muayenesi

Yürüyüş muayenesinde dikkat edilecekler arasında; hastanın desteksiz olarak ayağa kalkıp kalkamayacağı, düz çizgide yürüyüp, adımlama yapıp

yapamayacağının araştırılması, postural stabilitenin değerlendirilmesi, yürürken dönmenin incelenmesi, donma, kol salınımı ve adım aralığı gibi yürüyüşe başlamanın değerlendirilmesi, postürün incelenmesi ön plana çıkan analizler içerisinde kabul edilmektedir (Çolakoğlu,).

2.4.4. Diğer

Diğer araştırılması gerekenler içerisinde; yatarken ve ayakta kan basıncının kontrol edilmesi, kognitif performans ölçümü, cilt ısı ve rengin değerlendirmeye alınması, el yazısının incelenmesi gibi kontroller sayılabilmektedir (Çolakoğlu,).

2.5. Ayırıcı Tanıda Yardımcı Tetkikler

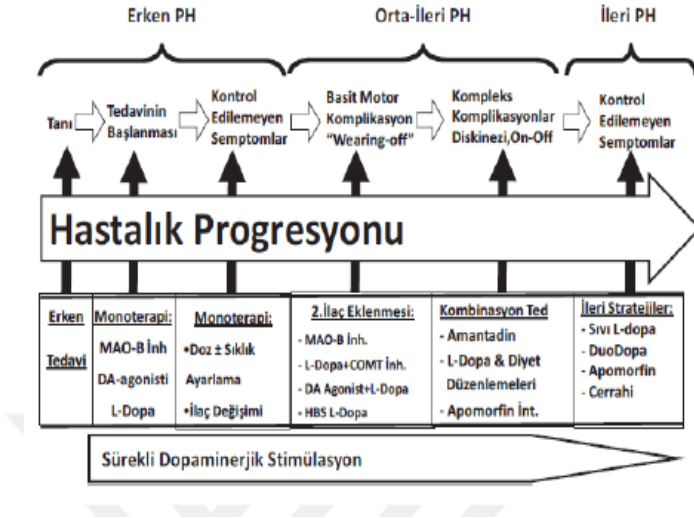
Parkinson hastalığına ilişkin ayırıcı tanıda yardımcı tetkikler mercek altına alınmak istendiğinde (Çolakoğlu,);

- Kraniyel manyetik rezonans görüntüleme,
- Trankyanial ultrasonografi,
- Dopamin transporter SPECT görüntüleme karşımıza çıkmaktadır.

Tüm bu açıklamaların ardından Parkinson hastalığında tedavi seçimi konusu ayrıntılı biçimde irdelenmektedir.

2.6. Parkinson Hastalığında Tedavi Seçimi

Parkinson hastalığı tedavi edilememektedir. Ancak hastalığın belirtileri tedavi edilebilmektedir (Rewar, 2015). Hastalık ile birlikte hücre hasarı meydana gelmekte ve bu hasarı tedavi etme yöntemi ise henüz bulunamamıştır (Apaydın ve Özekmekçi, 2013). Konumuz temelinde ilaç tedavisi, vitamin kullanımlar, hücre yakma ameliyatları ve ablasyon, cerrahi yöntem gibi tedavi yöntemleri üzerinde kısaca durulmaktadır.



Şekil 5: Parkinson Hastalığında Değişik Evrelerde Tedavi (Çakmur, 2018)

Tablo 10: Tedavi Seçiminde Dikkat Edilmesi Gerekenler (Apaydın ve Özekmekçi, 2013)

Hastanın Yaşı
Hastalığın evresi
Önde gelen belirti
Emekli olma veya mesleğe devam etme durumu
Gündelik hayatı etkileyen unutkanlık, basit biçimde unutkanlık
Sanrı, dürtü kontrol bozukluğu veya hayal görme gibi durumlar
Alınan diğer tedaviler ve eşlik eden hastalıklar

2.6.1. İlaç Tedavisi

Parkinson hastalığında kullanılan ilaçların daha çok semptomatik etkiler gösterdiği açıktır. Bireyin günlük aktivitelerini bağımsız biçimde gerçekleştirmesine yardımcı olurken, semptomların etkisini azaltmaya yardımcı olmaktadır. Tedavi hastalığın erken evrelerinde başladığında oldukça başarılı olabilmektedir. Hastalık ilerledikçe semptomlar da ağırlaşmaktadır. Örneğin uzun süre levodopa kullanımı neticesinde motor flüktüasyonlar ve diskineziler ve benzeri birçok sorun ortaya çıkmaktadır. İlerleyen dönemlerde hastalık daha komplike bir hal almakta ve tedavi de zorlaşmaktadır (Gümüş vd., 2013: 2046-2054; Özekmekçi, 1999: 143-149).

2.6.1.1. Levodopa

Kara çekirdek hücrelerinin beyinde giderek azalmasıyla birlikte vücutta dopamin eksikliği gündeme gelmektedir. Tedavi ise eksik dopamini yerine koymak adına gerçekleştirilmektedir. Parkinson hastalığı tedavisinde Levodopa en sık kullanılan ilaç olmaktadır. Levodopa, dopaminin kan-beyin seddini aşması adına kullanım alanı bulmaktadır. Kaslarda bulunan sertlik ve hareket yavaşlığı adına kullanılırken, titremeye de etki gösterdiği belirlenmiştir. Levodopa içeren aparatlara dopa-dekarboksilaz enzimi inhibitörleri eklenmektedir. Bunun nedeni ise beyne ulaşmadan dopaminin parçalanması ve beyne geçebilen miktarın az olmasıdır (Apaydın vd., 2013: 20-21).

Tablo 11: Levodopa (Apaydın vd., 2013: 20)

Madopar® tablet	=	Levodopa + benserazid
125 mg	=	100 + 25 mg
250 mg	=	200 + 50 mg
HBS® 125 mg kapsül	=	65 + 25 mg
Sinemet® tablet	=	Levodopa + karbidopa
25 / 250 mg	=	250 + 25 mg
10 / 100 mg	=	100 + 10 mg
25 / 100 mg	=	100 + 25 mg
50 / 200 mg CR*	=	200 + 50 mg
Stalevo® tablet	=	Levodopa + karbidopa + entakapon
50 / 12.5 / 200 mg	=	50 + 12.5 + 200 mg
75 / 18.75 / 200 mg	=	75 + 18.75 + 200 mg
100 / 25 / 200 mg	=	100 + 25 + 200 mg
125 / 31.25 / 200 mg	=	125 + 31.25 + 200 mg
150 / 37.5 / 200 mg	=	150 + 37.5 + 200 mg
200 / 50 / 200 mg	=	200 + 50 + 200 mg

2.6.1.2. Dopamin Agonistleri

Dopamin agonistleri, Levodopa'dan sonra en etkili ilaçlardır. Agonistlerin genel olarak iki amaçla kullanıldıkları görülmektedir. Bunlar incelendiğinde (Apaydın vd., 2013: 27);

- Genç hastalarda ve hastalığın erken evrelerinde kullanılmaya başlandığı takdirde Levodopa kullanımını 3 ila 5 yıl arasında geciktirmektedir.
- İleri dönemlerde kullanması durumunda ise levodopa ile kullanımı yapıldığında, levodopa kaynaklı istemsiz oynama ve sallanma hareketleri, açık ve kapalı dönemleri kayda değer biçimde azaltmaktadır.

2.6.1.3. Antikolinerjikler

Antikolinerjik ilaçlar daha çok kas sertliğine ve istirahat titremesine karşı verilen ilaçlar olmaktadır. Günümüz koşullarında yan etkileri nedeniyle daha az verilen bu ilaçlar, gençlere ve erken dönem hastalara verilmektedir. Parkinsonizm etkilerini giderme noktasında da kullanım alanı bulmaktadır (Apaydın vd., 2013: 29).

Tablo 12: Parkinson Hastalığında Antikolinerjikler (Çakmur, 2003: 54)

ETKEN MADDE	TİCARİ İSİM	FARMASOTİK ŞEKL
Antikolinerjikler		
Biperiden	Akineton®	2 mg tablet
Bornaprin	Sormodren®	4 mg tablet

2.6.1.4. Amantadin

Antiviral bir ilaç olan amantadin, dopamin yapımı ve salgılanmasında kullanım alanı bulmaktadır. Tüm antiparkinson ilaçları incelendiğinde, amantadin en zayıf etkili ilaç olarak görülmektedir. Her türlü belirtide erken dönem hastalarına verilen bir ilaç olmaktadır. İleri evredeki hastalara ise levodopaya bağlı olarak ortaya çıkan kıvrılma ve sallanmaya bağlı istamsiz hareketleri baskılamak hedefi ile kullanım alanı bulmaktadır (Wooten vd., 2004: 637-639).

Tablo 13: Parkinson Hastalığında Amantadin (Çakmur, 2003: 54)

ETKEN MADDE	TİCARİ İSİM	FARMASOTİK ŞEKL
Amantadin		
Amantadin sülfat	PK-Merz®	100 mg tablet

2.6.2. İlaçların Yan Etkileri

Parkinson hastalığında kullanılan ilaçların bazı yan etkileri ön plana çıkmaktadır. Bu yan etkiler sıralandığında ();

- Bulantı ve kusma,
- Ortostanik hipotansiyon,
- Zihinsel işlevlere etki,
- Halüsinasyonlar görülmesi,
- Sanrılar,
- Dürtü kontrol bozuklukları karşımıza çıkmaktadır.

2.6.3. Özel Belirtiler Adına Tedavi Yaklaşımları

Parkinson hastalığına ilişkin bazı genel belirtiler üzerinde durulmaktadır. Bu kısımda ise özel belirtiler adına tedavi yaklaşımlarına değinilmektedir. Öneriler ise deneme ve yanılma şeklinde test edilmektedir. Bahsedilen tedavi yaklaşımları temelinde; Kilitlenme yani donma, ağızdan salyanın sızması, yutma zorluğu yaşanması, hastanın boğazına gıda kaçması durumunda Heimlich manevrası uygulanması, bulantı ve kusma adına Domperidon verilmekte, postüral hiptansiyonda tansiyon düşürücü ilaç ve günde iki litre su verilmekte, aşırı terme için Propranolol verilmekte, sık idarra çıkma adına sıvı alımının gündüze kaydırılması, uykusuzluk adına selejilin sabah ve öğlen verilmekte, depresyonla ilgili ise antidepresan ilaçlar tavsiye edilmektedir (Apaydın vd., 2013).

2.6.4. E ve C Vitaminleri

Son yıllarda E ve C vitaminleri, metabolizmadan atılması gereken zehirli madde birikimi ve beyin hücrelerini koruması açısından Parkinson hastalığında kullanım alanı bulmaktadır. Bazı gözlemlere göre hastalığı yavaşlattığını göstermektedir. E ve C vitaminlerinin kullanımına ilişkin dozlar ve etkisine dair incelemeler günümüzde halen devam eden çalışmalar arasında kabul edilmektedir. Bunların yanı sıra (Apaydın vd., 2013);

- Levodopa ile kullanımında mideden emilimini kolaylaştırmaktadır.
- Doz sonu kötüleşmesi bulunan hastalarda ise suda eritilen levodopa ile verilmesi önerilmektedir.

2.6.5. B Grubu Vitaminler

Geçmişte Larodopa isimli ilaç saf levodopa içermekte idi. Enzim inhibitörleri içermekte idi. Bundan dolayı da ilacın B6 vitaminleri ile içilmesi önerilmektedir. Günümüz koşullarında ise Parkinson hastalarında B6 ve diğer B vitaminleri kullanım adına önerilmektedir (Apaydın vd., 2013).

2.6.6. Cerrahi Tedavi

20. yüzyıldan başından beri cerrahi tedavi Parkinson hastalığı adına uygulanmaktadır. Cerrahi işlemin faydaları, demansı bulunmayan, tıbbi tedaviden fayda sağlamış ancak yan etkiler sebebi ile tolere edememiş hastalarda başarılı olduğu görülmektedir. Burada on ve of dönemleri tanımlanabilen parkinson hastalarında cerrahi işlemi önerilmektedir (Russmann vd., 2004: 1952-1954).

Levodopa kullanımı öncesinde cerrahi işlemin Parkinson hastalarında en etkili yöntem olduğu düşünülmektedir. Tremorda tatmin edici sonuçlar

alınmaması durumunda bu anterior pallidotomi terk edilmiştir (Counihan vd., 2001: 799-802).

2.6.7. Hücre Yakma Ameliyatları ve Ablasyon

Hücre yakma ameliyatları ve ablasyon incelendiğinde (Apaydın vd., 2013);

- Talamotomi: Baş üzerine anestezi uygulanmak sureti ile beyne BT ve MR görüntülemesi yapılmak suretiyle hedeflenen bölgenin yeri tespit edilmektedir. Bununla, taraf el ve ayaktaki titreme azaltılmaktadır.
- Pallidotomi: Stereotaksi yöntemi ile globus palidusa hasar oluşturulmaktadır. Bununla dalgalı seyir, titreme, kas sertliği, istemsiz hareketler ve hareket yavaşlığının büyük ölçüde önüne geçilmektedir.
- Gamma ışın bıçağı: Gamma bıçağı ile yakma ameliyatı gerçekleştirilmektedir. 192 gamma ışımından çıkan ışınlar ile tespit edilen bölgedeki hücreler yok edilmektedir. Türkiye’de az sayıdaki merkezde uygulama alanı bulmaktadır.

3. Referanslar

- Akbayır, E., Şen, M., Ay, U., Şenyer, S., Tüzün, E., Küçükali, C.İ., (2017). Parkinson Hastalığının Etyopatogenezi, Deneysel Tıp Dergisi, 7(13).
- Apaydın, H., ve Özekmekçi, S., (2013). Parkinson Hastalığı, Hasta ve Yakınları İçin El Kitabı, Parkinson Hastalığı Derneği, Gözden Geçirilmiş 5. Baskı, İstanbul.
- Apaydın, H., Özekmekçi, S., Oğuz, S., Zileli, İ., (2013). Parkinson Hastalığı Hasta ve Yakınları İçin El Kitabı, Parkinson Hastalığı Derneği, Gözden Geçirilmiş 5. Baskı, İstanbul, ss. 20-21.
- Chaudhuri, K.R., Healy, D.G., Schapira, A.H., (2006). Non-motor Symptoms of Parkinson’s Disease, Diagnosis and Management, The Lancet Neurology, 5(3).
- Counihan, T.J., Shinobu, L.A., Eskandar, E.N., (2001). Outcomes following staged bilateral pallidotomy in advanced Parkinson’s disease. Neurology, pp. 799-802.
- Çakmur, R., (2003). Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi, Klinik Gelişim, s. 54, https://klinikgelisim.org.tr/kg_10_1/9.pdf, Erişim Tarihi: 10.11.2022.

- Çakmur, R., (2018). Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi, Türk Nöroloji Derneği ve Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu.
- Çolakoğlu, Z., (). Hareket Bozukluklarında Laboratuvar İncelemeleri ve Algoritmik Yaklaşım, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji, İzmir.
- De Lau, L.M., ve Breteler, M.M., (2006). Epidemiology of Parkinson's Disease, *Lancet, Neurology*, 5(6), p. 525-535.
- De Rijk, M.C., (1997). Prevalence of Parkinsonism AND Parkinson's Disease in Europe, the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62(1).
- Ertan, S., (2005). Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri, Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi, No: 42.
- Glaab, E., ve Scheneider, R., (2014). Comparative pathway and network analysis of brain transcriptome changes during adult aging and in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, p. 1-13.
- Goldman, S.M., (2014). Environmental Toxins and Parkinson's Disease, *An Rev Pharmacol Toxicol*, 54, p. 141-164.
- Guyton, A.C., Gökhan, N., Çavuşoğlu, H., (1960). Beyin Sapı ve Bazal Gangliyonların Motor Fonksiyonları, Merek Yayıncılık, İstanbul.
- Gültekin, M., ve Hanağası, H.A., (t.y.). Parkinson Hastalığında Klinik, Ayırıcı Tanı ve Yaklaşım İlkeleri, Türk Nöroloji Derneği ve Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu, İstanbul, s. 35.
- Gümüş, H., Akpınar, Z., Demir, O., (2013). Erken Dönem Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Semptomların Değerlendirilmesi, *TJN*, 19(3), ss. 2046-2054.
- Hipkiss, A.R., (2014). Aging Risk Factors and Parkinson's Disease: Contrasting Roles of Common Dietary Constituents, *Neurobiol Aging*, 35(6), p. 1469.
- Hoehn, M.M., Yahr, M.D., (1967). Parkinsonism: onset Progression and Mortality , *Neurology*, 17 (5), pp. 427-442.
- Karabudak, R., (2014). Parkinson Hastalığı, Türk Nöroloji Derneği, s. 2, <http://www.noroloji.org.tr>,

- Kiebertz, K., ve Wunderle, K.B., (2013). Parkinson's Disease: Evidence for Environmental Risk Factors, *Mov Disord*, 28, p. 8-13.
- Klein, C., ve Westenberger, A., (2012). Genetics of Parkinson's Disease, *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(1), p. 1-15.
- Koçer, A., (2016). İdiopatik Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Semptomların Plazma Ürik Asit Seviyesi İle İlişkisi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Malatya, s. 12.
- Lester, J., ve Otero-Siliceo, E., (2006). Parkinson's Disease and Genetics, *The Neurologist* 12, p. 240-244.
- Lill, C.M., (2006). Genetics of Parkinson's Disease, *Mol Cell Probes*, 30(6), p. 386-396.
- Ozansoy, N., ve Nazlı Başak, A., (2004). Parkinson Hastalığının Genetiği ve Nörodejenerasyonun Moleküler Biyolojisi, *Parkinson Hastanesi Hareket Bozuklukları Derneği*, 7(2), s. 109-120.
- Özekmekçi, S., (1999). Parkinson Hastalığı Tedavisi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Akılcı İlaç Kullanımı Sempozyumu, ss. 143-149.
- Özkan, S., (2008). Parkinson Hastalığının Etiyolojisi, *Türkiye Klinikleri: J. Neural-Special Topics*, 1(4).
- Öztürk Mutlu, N., (2019). Parkinson Hastalığında Görülen Hareket Bozukluklarının Tespitine Yönelik Yöntem Geliştirme, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Ankara, s. 4.
- Postuma, R.B., Berg, d., Stern, M., (2015). MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 30.
- Rajpur, A.H., ve Birdi, S., (1997). Epidemiology of Parkinson's Disease, *Parkinsonism Relat Disord*, 3, s. 175-187.
- Reeve, A., Simcox, E., Tumbull, B., (2014). Ageing and Parkinson's Disease, Why is Advancing Age The Biggest Risk Factor?, *Ageing Res Rev*, 14, p. 19-30.
- Rewar, S., (2015). A systematic review on Parkinson's disease (PD). *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*. 3, p. 2321.

- Rodriguez, M., Rodriguez-Sabata C., Morales, I., Sabata, M., (2015). Parkinson's Disease as a Result of Aging, *Aging Cell*, 14(3), p. 293-305.
- Russmann, H., Ghika, J., Villemure, J.G., (2004). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology*, ss. 1952-1954.
- Standaert, D.G., Saint-Hilarie, M.H., Thomas, C.A., Collard, J., Collard, R., *Parkinson's Disease HANDBOOK*, American Parkinson's Disease Association, 135 Parkinson Avenue Staten Island, NY 10305. 1-800-223- 2732. apdaparkinson.org,
- Tanner, C.M., Hubble, J.P., Chan, P., (1997). Epidemiology and Genetics of Parkinson's Disease, *Mov Disord*, p. 137-152.
- Tanrıkut, A., (2011). Parkinson Hastalığı ve Parkinsonizm, İstanbul, <https://fizik-tedavi.org/parkinson-hastaligi-ve-parkinsonizm/>,
- Tüzün, S., Çifçili, S., Uzuner, A., (2010). Tremor II: Ayırıcı Tanıda Parkinson, *Türk Aile Hekimliği Dergisi*, 13(1), s. 25.
- Wooten, G.F., Currie, L.J., Bovbjerg, V.E., Lee, J.K., Patrie, J.J., (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?. *Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. pp. 637-639.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 18



Yüksek Yoğunluklu Egzersizlerin Nörolojik Etkileri

(Merve Akgül Günay)

Yüksek Yoğunluklu Egzersizlerin Nörolojik Etkileri

Merve Akgül Günay

Merzifon Karamustafa Paşa Devlet Hastanesi,

E-mail: mrvakglny@gmail.com

1. Giriş

Günümüzde sağlıklı yaşam veya spor amaçlı olarak kas dayanıklılığını, esnekliğini, kas-iskelet koordinasyonunu ve fonksiyonel fiziksel kapasiteyi korumak ve geliştirmek için farklı egzersiz türleri kullanılmaktadır. Egzersizin nabız aralığı uygulanacak yükün prensibine göre belirlenir ve bu nabız aralığının vücudun kas gruplarına etkisi farklıdır. Bu etkiler kas kuvvetinin gelişimi, hızın gelişimi ve dayanıklılığın gelişimidir. Bu amaçla egzersiz planlamasında farklı yükleme ilkeleri uygulanabilir (Demir ve Filiz 2004). Sürekli egzersiz; sürekli ve kesintisiz yükleme ile sağlanır. Sabit yük altında farklı zamanlarda uygulanabilir. Aralıklı egzersizde, sabit bir yoğunlukta çalışmak yerine, programlı olarak değişen egzersiz yoğunluğunun birbirini izleyen dinlenme ve yükleme aşamaları vardır. 'Etkili dinlenme' olarak adlandırılan dinlenme aşaması, uyarlanabilir olayı sürdürmeyi amaçlayan, daha yüksek egzersiz yoğunluğu dönemlerini tanımlayan düşük yoğunluklu egzersiz ile karakterize edilir. Yüksek yoğunluklu egzersizler yükleme aşamasında maksimum yoğunlukta yapılır ve dinlenme aşamasında egzersizin yoğunluğu seçilen programa göre değişir (Gillen ve ark. 2011). Aralıklar, aerobik antrenmanı sırasında seçkin sporcular tarafından rutin olarak kullanılır.

Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin geleneksel dayanıklılık antrenmanına benzer fizyolojik etkilere sahip olduğu incelenmiştir. Aerobik egzersiz programının iskelet kasları üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir (Dunham ve Harms 2012). Sağlıklı bireylerde solunum fonksiyonunun ve solunum kas kuvvetinin iyileştirilmesi akciğer hastalığından koruyucu tedavinin ana prensibidir (Yalman, 2016).

Spor bilimcileri, düzenleyiciler ve antrenörler, sedanter bireylerde sporcuların performansını ve sağlıkla ilgili parametreleri iyileştirmek için sürekli olarak yeni antrenman yöntemleri aramaktadırlar (Issurin, 2010). Bu arama genellikle üç nedenden dolayı gereklidir. İlk olarak, sporcular için hazırlık süresinin kısa olması nedeniyle hızlı ve verimli adaptasyon gerekmektedir. İkinci olarak, tekrarlanan benzer yük örüntüleri, kondisyonun azalmasına, psikolojik rahatsızlıklara, yeni adaptasyonların gelişmemesine ve verimliliğin düşmesine yol açar ve son olarak sedanter bireylerin günlük iş ve

yaşam koşulları nedeniyle egzersiz için yeterli zamanları olmaz. Bu durumlarda egzersiz bilimcileri, antrenörler ve düzenleyiciler sporcularının veya sedanter bireylerin daha etkili egzersiz yöntemleri ve farklı modlardan stres uygulayarak yeni adaptasyonlar geliştirmelerini isterler (Akgül ve ark., 2017). Çaba, öncelikle aerobik kapasiteyi geliştirmeyi amaçlamaktadır. Çünkü aerobik kapasiteyi geliştirmek çok çaba ve uzun saatler egzersiz gerektirir. Dayanıklılık egzersizlerine 8-12 hafta boyunca haftada en az 3 kez tekrarlanarak en az 45-50 dakika devam edilmelidir. Bu bağlamda, şimdiye kadar bildirilen yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (YSIA) yaklaşımı, aerobik kapasiteyi geliştirmede daha etkilidir (Ankaralı ve Bayramlar, 2019). Dayanıklılık gelişimi açısından bu yöntem aynı zamanda yeni eğitim programlarından biri olmuştur. Bunun yanı sıra bu yöntemde hızlı ve etkin bir adaptasyon ihtiyacı karşılanmaktadır. Bu ihtiyaç karşılanırken, aynı zamanda egzersiz süresi de kısaltılır. YSIA yöntemi ayrıca pek çok şekliyle aerobik ve anaerobik kapasiteyi, kardiyovasküler sistemi ve metabolik işlevi geliştirmek için günümüzde en etkili antrenman yöntemi olduğu bildirilmektedir (Akgül ve ark., 2017). Öyle ki araştırmalar, 2 hafta ve 6 seanslık LCI eğitiminin aerobik ve anaerobik kapasitenin yanı sıra metabolik işlevi de önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Son zamanlarda YSIA yöntemi sedanter insanlar ve sporcular için aktif fitness, sağlık ve performans açısından yeni olumlu katkılar sağlamıştır (İmamoğlu ve ark., 2010).

Geleneksel aerobik egzersiz reçeteleri ile karşılaştırıldığında zaman daha verimli ve daha ekonomik olması açısından aerobik sistem ile beraber anaerobik sistem, fiziksel performansı ve metabolik fonksiyonu da arttırmaktadır. Bu neden ile beraber büyük ilgi söz konusu olmuştur. Bu durumda incelendiğinde ise hem takım sporları hem de bireysel sporlar açısından oldukça etkili bir sistemdir. Klinik olarak da kanıtlanan bu yöntemde kronik hastalıklar ile ilişkili hastalıklar ile ilgili birçok vaka ele alınmıştır. Bugün yüksek yoğunluklu egzersizler, her türden sporcunun kardiyovasküler sistemini, metabolik işlevini, nörolojik etkilerini ve fiziksel performansını iyileştirmenin en etkili yollarından biridir. Bu durumda sporcular, maksimum kardiyovasküler sistem ve periferik adaptasyon elde etmek için birkaç dakikayı (%90 VO₂max) optimum stimülasyonda harcarlar (Çabuk ve ark., 2020). Yüksek yoğunluklu egzersizler, sadece fizyolojik parametreleri ve performansı iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda sporcuların performansını uzun süreler boyunca VO₂max'ın %90'ının üzerinde tutmak da dahil olmak üzere antrenman rejimlerini karakterize ederek egzersiz biliminin dikkatini çeker. Çünkü antrenman yükünün ne olması gerektiği henüz bilinmemekle birlikte, egzersiz bilimcileri, büyük motor üniteleri güçlendirmek ve kalp debisini artırmak için egzersiz yoğunluğunun VO₂max'a yakın olması gerektiği konusunda hemfikirdir (Bozdağlı ve Koz, 2019). Ayrıca Yüksek yoğunluklu egzersizler, süre ve

toplam egzersiz süresi bakımından daha kısa olmasına rağmen, orta yoğunluktaki sürekli eğitimden fizyolojik olarak daha etkilidir. Yüksek yoğunluklu egzersizlerin geleneksel dayanıklılık antrenmanına daha iyi bir alternatif olma etkinliğine sahip olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Bu bilgilere ek olarak, yüksek yoğunluklu egzersizlere olan yaklaşımlar planlarken eğitim yanıtını yeterince karakterize etmek için diğer fizyolojik değişkenler de dikkate alınmalıdır (Akgül ve ark., 2017).

2. Yüksek Yoğunluklu Egzersizlerin Bilişsel ve Ruh Sağlığına Etkisi

Son araştırmalar, fiziksel aktivite ve zindeliğin gençlerin ruh sağlığı (depresyon, kaygı vb.) üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini vurgulamıştır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde fiziksel aktivitenin yüksek yoğunluklu olarak yapılması, gençler arasında yaygın olmakla beraber; gençlerde öğrenme mekanizmalarını, duygusal gelişimi, psikolojiyi ve zihinsel sağlığı iyi bir şekilde iyileştireceği de ortaya konulmuştur (Bay ve Yılmaz, 2020). Yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanın genç erişkinlerde fiziksel zindeliği geliştirmede etkili olduğu bildirilmiştir. Yine, bu eğitim yönteminin yetişkin popülasyonları, örneğin yaşlılar, kanser hastaları, kanserden kurtulanlar üzerinde olumlu etkilerinin yanı sıra fiziksel sağlık ve depresyon üzerinde olumlu etkilerinin yanı sıra uyku kalitesini ve ruh halini iyileştirdiğine dair güçlü kanıtlar vardır (Tanık ve Naz Gürşan, 2022). Son araştırmalar, bu eğitim yönteminin bilişsel ve zihinsel sağlık üzerindeki etkilerini inceliyor. Araştırma sınırlı olmasına rağmen, bu eğitim yönteminin gençlerin fiziksel benlik kavramı, duygusal refahı ve psikolojik stresi için etkili olduğu gösterilmiştir (Akgül ve ark., 2017; Şahin ve Şahin, 2020).

3. Fiziksel egzersizin insan vücudu üzerindeki etkileri

Günümüzde spor önemli bir sosyal aktivite haline gelmiştir. Önemli bir endüstri olarak spor gelişmeye devam etmekte ve bilimsel olarak planlanmaktadır. Ayrıca sağlık için önemli olan düzenli egzersiz yapma alışkanlığının geliştirilmesi olarak da değerlendirilebilir (Çoruh, 2019). Sporda birçok bilim dalından insan gücünün sınırlarını zorlama çalışmasından yararlanmak gerekir. Düzenli fiziksel aktivitenin sağlık için önemli giderek daha belirgin hale geliyor. Egzersiz; kasların, kemiklerin, eklemlerin, kardiyovasküler sistemin ve fonksiyonların optimal çalışmasını sağlar. Uzun mesafe koşusu, uzun mesafeli yüzme, bisiklete binmek gibi dayanıklılık sporları yapan kişilerde koroner arter hastalığı, diyabet ve hipertansiyon daha az bir şekilde görülmüştür. İnsan vücudu, özel yeteneklere sahip olan mükemmel bir sistem olmakla birlikte insanlardaki merkezi sinir sistemi de yaşamın canlılığını kontrol etmektedir. Kalp, yaşam boyu düzenli aralıklar ile vücuda kan pompalamaya devam etmektedir (Demir ve Filiz, 2004). Tutarlı egzersizle solunum, sindirim, boşaltım ve kas-

iskelet sisteminizin optimum seviyelerde tutulmasını sağlayabilirsiniz. Uzun süre hareketsiz kalan kişi hareket kabiliyetini kaybeder ve sağlık sorunlarına yol açabilir. Egzersiz sırasında koroner damarlardan akan kanın hacmi damarları genişleterek kalbin çeşitli bölgelerine daha fazla kanın ulaşmasını sağlar. Düzenli aerobik antrenmanı yapan ve orta derece hipertansif olan hastalar, bu egzersizleri yaptıkları zaman kan basınçları düşmektedir. Bunun yanı sıra şiddetli olan hipertansiyon hastalarında bu etki daha azdır. Maksimale oksijen tüketimi ile birlikte genel olarak bir kişinin durumunun belirlenmesi ya da tahmin edilmesi için kullanılan bir değer olarak literatüre girmiştir. Ayrıca solunum, metabolizma ve dolaşımla ilgili olan değerlendirmeler incelendiğinde aynı şekilde submaksimal yükün ölçülmesi, daha yüksek olan O₂ kullanımına göre şartların belirlenmesi noktasında çok daha değerli olabilmektedir. Sporla ilgilenenler kişinin beden ve ruh sağlığını iyileştirmeyi, özgüven kazanmayı ve yüksek performans göstermeyi amaçlar (Uslu ve ark., 2022).

4. Yüksek Yoğunluklu Egzersizlerin Nörolojik Etkileri ve Sendromların İncelenmesi

Sporun doğası gereği kazanma mücadelesi ve hırsı, sporcuları fiziksel sınırları ile beraber nörolojik durumlarını da en uç noktalara kadar zorlamaya yatkın hale getirir. Ancak bu gerginlik uygun bir dinlenme ve toparlanma dönemini de içeriyorsa çok tatmin edici sonuçlar doğurabilir. Aksi takdirde bu denge bozulur ve sporcu çok fazla zorlarsa aşırı antrenman sendromu yaşayabilir. Bu durum sporcunun kariyerinin bitmesi ile sona erebilir. Kullanılan yöntemlerin standardizasyonundaki sınırlamalar nedeniyle teşhis zordur. Literatürde; aşırı antrenman sendromu, aşırı antrenman, açıklanamayan düşük performans sendromu (UUPS), yorgunluk, tükenmişlik, kronik yorgunluk sendromu gibi birçok terim bazen birbirinin yerine kullanılmaktadır (Gümüüşdağ ve ark., 2015).

Açıklanamayan performans düşüklüğü sendromu (UUPS): Antrenman ve dinlenme dengesizliği ortaya çıktığında bu durum, UUPS'nin ana nedenleri arasında yer almaktadır. Bunun dışında ise ekonomik, sosyal, eğitimsel vb. parametrelerden etkilenebilen multifaktöryel bir etolojiye sahip olması ile aşırı antrenman sendromundan ayrılmaktadır. Konu ile ilgili olarak verilen örnekler arasında önemli bir stres faktörünün varlığı ya da yetersiz beslenmelerden kaynaklanan sebepler gösterilebilir. Dolayısıyla UUPS tanısı konulduğu zaman öncelikle ön koşul gereklidir. Ön koşul sağlanırken uzun süreli dinlenme sonrasında performansta beklenmeyen bir düşüş söz konusu olmak ile beraber, daha da geniş bir sebep de bağlantı noktasında gösterilebilir. Antrenörler ayrıca "açıklanamayan düşük performans" tanımını kullanmayı tercih edebilirler, çünkü "aşırı antrenman"

terimi antrenman yükünün bir göstergesidir ve üzerlerine bazı sorumluluklar yükler (Kalkavan ve Ayyıldız, 2021).

Aşırı Antrenman Sendromu: Bu durum, antrenman yükü sabit kaldığında veya arttığında performansta azalma, yorgunluk, uyku düzeninde bozulma ve sosyal davranışlarda değişiklik olarak kendini gösterir. Bu durum yeterli/uygun dinlenme yapılmadan çok sık ve aşırı antrenman uyarılarına maruz kalınmasından kaynaklanır. American College of Sports Medicine (ACSM) ve European Association for Sports Science (Avrupa Spor Bilimleri Derneği) tarafından yapılan ortak açıklamada terminoloji karmaşasına değinilmiş ve “overtraining sendromu” terimi kullanılmıştır (Akyıldız, 2019).

Bitkinlik: Aşırı olarak yapılan antremanlardan sonra kötü bir sonucun ifade edilmesi, bitkinlik olarak nitelendirilmektedir. Bu durumda sporcu, yerleşik rejime uyum sağlamadığında, kişide bitkinlik söz konusu olur. Yoğun olan antremana fizyolojik ve duygusal uyumsuzluklar, bitkinlik tepkisi şeklinde ortaya çıkmaktadır (Günay ve Cicioğlu, 1998).

Kronik yorgunluk sendromu: Bu durumda fiziksel aktiviteler yoğun olduğu zaman bu fiziksel aktivitelerin orantısız olması ve aynı zamanda belirgin bir sebep olmadan altı ay süre ya da daha uzun süre içerisinde devam eden yorgunluk ile eş değer olarak değerlendirme yapılmaktadır. Bu durumdan etkilenen kişiler, kas gücünde ve aynı zamanda pik aerobik kapasite dâhilinde çok az düşüş ile karşılaşmasına rağmen, yorucu olan egzersizlerden kaçınmaktadırlar. Buna ek olarak tetikleyen etkenler; depresyon, anksiyete, hormonal dengesizlikler, bağışıklık sisteminin baskılanması, beslenme yetersizliklerinin ortaya çıkması, fiziksel ve duygusal streslerin yaşanması, yaralanma, travma gibi örnekler verilebilir (Can ve ark., 2014).

Overreaching: Kısa ila orta vadeli aşırı yük durumu olarak tanımlanabilir. Haftalarca süren ve atletik performansın düşmesine neden olan yüksek yoğunluklu antrenman seansları veya yarışmalar "aşırı antrenman" olarak tanımlanır. İşlevsel ve işlevsiz olmak üzere iki türü vardır. Aşırı çalışma, bir yükleme periyodunun ardından performansta kısa süreli (2 haftaya kadar) bir düşüş anlamına gelir. Ancak işlevsel aşırı eğitim, bir eğitim programının çok yararlı bir parçası olabilir. Çünkü planlı aşırı antrenman, olumlu fizyolojik adaptasyonlar ve performans iyileştirmeleri sağlayabilir. Disfonksiyonel aşırı genişleme ise uzun vadeli performans düşüşünü (yaklaşık 2-4 hafta) tanımlar. Ancak yeterli istirahat ile tam iyileşme sağlanabilir. Aşırı eğitimden aşırı eğitim sendromuna geçiş ince bir çizgiye sahiptir (Gelen ve ark., 2020).

Tükenmişlik: Fiziksel aktiviteye katılıma olumsuz bir duygusal tepki olarak kendini gösterir. Tükenmişlik ve kronik yorgunluk eşanlamli olsa da

farklı tıbbi müdahaleler gerektiren farklı durumlar olduğu ileri sürülmektedir. Aralarındaki önemli farklardan biri, her iki durumda meydana gelen duygusal değişikliklerin, yorucu antrenman yükü ve tükenmişliğin bilişsel stresörleri ile ilişkili olmasıdır (Akçataş ve Arı, 2018).

4.1. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar, farklı tanı kriterleri kullanan bilimsel çalışmalar ve küçük örneklem gruplarından dolayı çok net verilere sahip değildir. Bununla birlikte, genel olarak, sporcuların %5-64'ünün bunu yaşamları boyunca en az bir kez deneyimlediği söyleniyor. Cinsiyet farklılıkları söz konusu olduğunda, çalışmalar tutarsız olmuştur. Bilinen noktalar şu şekilde sıralanabilir (URL-1):

- Beceri düzeyi ile orantılı olarak artar.
- Bisiklete binme, koşma, yüzmeye, kürek çekme vb. dayanıklılık sporları vücudu aşırı uzun süreli stres altına sokar ve büyük risk altındadır.
- Geçmişte aşırı eğitim sendromu öyküsü riski artırır.
- Genç kadın sporcularda daha sık görülür.

4.2. Sınıflandırma

Aşırı eğitim sendromu klinik olarak iki türe ayrılır (Kayıhan, 2009):

- Sempatik tip irritabilite(çabuk/kolay sinirlenme), huzursuzluk, aşırı duygusal stres, taşikardi, ajitasyon (taşkınlık), tansiyonda artış, egzersiz performansındaki yaşanan düşüş ile karakterizedir. Sempatik model, disfori (hızlı/kolay sinirlilik), taşikardi, huzursuzluk, ajitasyon, egzersiz kapasitesinde azalma, duygusal stres ve artmış kan basıncı ile karakterizedir.
- Parasempatik disfori; egzersiz ve toparlanma esnasında yaşanan performansta azalma, antrenmana karşı yaşanan isteksizlik, kronik yorgunluk, anksiyete, depresyon, sinirlilik, uyku düzeninde bozulma, sık bir şekilde yaşanan enfeksiyonlar, genel olarak yaşanan yorgunluk, başışıklık ve üreme bozukluklarıdır.

4.3. Patofizyolojik Teoriler

Glikojen teorisi: Sürekli yüklemekten sonra meydana gelen kas hasarının, GLUT-4 proteininin hücre zarına sunumunu olumsuz etkileyebileceği, bunun da glikoz taşınması üzerinde azaltılmış bir etkiye sahip olabileceği ve hücre içi glikojen içeriğinin azalmasına neden olabileceği öne sürülmüştür.

Glikojen, orta ve yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında periferik yorgunluğa ve düşük performansla yol açabilen ana enerji kaynağıdır (Bulut ve Turnagöl, 2018).

Merkezi Yorgunluk Teorisi: Azalan glikojen sentezi, dallı zincirli amino asitlerin (BCAA'lar) glikoza oksidasyonuna yol açarak enerji açıklarını azaltır. Aynı zamanda ikincil enerji kaynağı olarak görev yapan yağ asitlerinin seviyeleri de artar. Yağ asitleri, albümin bağlanması için triptofan ile rekabet eder ve plazma triptofan seviyeleri yükselir. Triptofan ve BCAA, kan-beyin bariyerini geçmek için aynı taşıyıcıyı kullandığından, plazma BCAA düzeylerinde bir azalma ve triptofanda bir artış, triptofanın merkezi sinir sistemine verilmesini artırır. Burada triptofan serotonine (5-HT) dönüştürülür. Bu, aşırı eğitim sendromunda ortaya çıkan birçok nöroendokrin ve duygusal durumla ilişkilidir (URL-1).

Otonom Dengesizlik Teorisi: Bu teoriye göre, ilk mekanizma, yüksek yoğunluklu antrenman sırasında aşırı katekolaminlerin salınması ve negatif geri bildirim yoluyla zaman içinde bazal katekolamin düzeylerinde düşüşe yol açmasıdır. İkincisi, egzersizle ilişkili artan metabolik süreçler beyindeki nörotransmitter metabolizmasında değişikliklere yol açarak plazma amino asit seviyelerinde dengesizliklere ve belirli amino asitlerin (fenilalanin, triptofan, tirozin) konsantrasyonlarında artışa neden olur. Beyindeki artan triptofan ve beyin dopamin konsantrasyonları, sempatik sinir sistemi üzerinde inhibe edici bir etki gösterir. Bunlara ek olarak, yüksek yoğunluklu egzersizin neden olduğu merkezi sıcaklıktaki artış, hipotalamusun sempatik sinir merkezi üzerinde de inhibe edici bir etkiye sahip olabilir. Son olarak, egzersize dahil olan kaslardaki katekolamin reseptörlerinin aşağı regülasyonundan dolayı negatif geri besleme oluşur (URL-1).

Sitokin teorisi: Bu teori kapsamında yüksek yoğunluklu antrenmanların yapılması ve bu antrenmanlar arasında yaşanan yetersiz dinlenme sürelerinin olması, kas ve eklemlerde dokuların hasarlanmasına sebep olabilmektedir. Bununla beraber başlangıçta lokal inflamasyona sebep olurken, aynı zamanda sistemik inflasyona da neden olabilmektedir. İnterlökin-1-beta, tümör nekroz faktörü-alfa ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artan salınımı, kronik olarak yükselen sitokinler, hormonal ve metabolik değişikliklerin yanı sıra merkezi ve periferik yorgunluğa yol açabilir (Akgül ve ark., 2017).

4.4. Tanı/Ayırıcı Tanı

Aşırı eğitim sendromu aslında bir dışlanma teşhisidir. Bir sporcu, ruh hali dalgalanmaları, yorgunluk, sık yaralanmalar ve artan kas ağrısının da eşlik ettiği bir performans düşüşünden şikayet etmeye başlarsa; bu bağlamda aşırı antrenman sendromu tanısı koymadan önce ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bunlar

ise Enfeksiyöz mononükleoz, bağımlılık, majör depresif bozukluk, anemi gibi durumları ortaya çıkarır. Bunun yanı sıra yine ortaya çıkan semptomlarda diyabet, yeme bozuklukları, adrenal hastalık, hipotiroidizm ve hepatit gibi durumlar söz konusudur. Aşırı eğitim sendromu, birçok klinik ve endokrin bozukluğa benzediği için teşhis edilmesi zor bir bozukluktur (Şentürk ve Göbel, 2022).

4.4.1. Teşhis Adımları

Anamnez: Ana şikayet karşılanmalıdır. Yeterli dinlenme ile performansta düşüş, ruh hali değişiklikleri, düşük performansın diğer olası nedenleri, kronik veya önceden var olan tıbbi durumlar, sporcunun bölümü için hedefler, yaklaşan yarışma için artan antrenman programı, diyeti, ilaç kullanımı (lipid düşürücü, oral kontraseptifler, insülin, diüretikler, antihipertansifler, beta-agonistler, alkol, antidepresanlar, antihistaminikler, anksiyolitikler, beta blokerler) sorgulanmalıdır (URL-1).

Fizik Muayene: Genellikle normaldir. Bununla birlikte, kan basıncında ve kalp atış hızında artışlar tespit edilebilir.

Laboratuvar: Öncelikle ucuz ve kolay bulunabilen parametreler kontrol edilmelidir. Öncelikle ısı dengesi ölçümü, tek nokta testi (enfeksiyöz mononükleoz), kan biyokimyası ve elektrokardiyogram yapılmalıdır.

Antrenman sürecinden etkilenmeyen ve aşırı antrenman sendromunun teşhisi için kullanılabilecek, kolayca ölçülebilir, minimal invaziv, uygun maliyetli teşhis biyobelirteçleri yoktur. Bu alanda yapılan çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir. Literatürde karşımıza çıkan göstergeler şu şekilde sıralanabilir (Altıntaş ve Akalan, 2008):

Duygu Durum Değerlendirme: Klinik değerlendirmenin bir yönü duygusal değerlendirmedir. Bunun için Duygudurum Anketi Profili (POMS) kullanılabilir. Aşırı antrenman sendromunu erken teşhis etmek için faydalı bir yöntem olsa da nedeni hakkında bilgi vermez. Ek olarak, Sporda Stres ve Dinlenme Anketi (RESTQ-Sport/Recovery and Stress Questionnaire in Sport) kullanılabilir (Urfa ve Aşçı, 2019).

Hormonal değerlendirme: Fonksiyonel/fonksiyonel olmayan hiperekstansiyon ve aşırı antrenman sendromlarının teşhisi için mevcut olan hormonlar üzerine çalışmalar yapılmıştır. Dolayısıyla bazal hormon değerleri ile fonksiyonel/fonksiyonel olmayan hiperekstansiyon ve aşırı antrenman sendromu arasında bir ilişki olduğu söylenemezken, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve büyüme hormonunun (GH) stimülasyon testi üzerindeki akut etkilerinin olduğu sonucuna varılabilir. Maksimal egzersizle üretilen tepkiler bastırılır, bu nedenle iyi belirteçler olabilirler. Ancak burada dikkat çeken sınırlayıcı faktörlerden biri maksimal egzersiz uyarı testinin

endokrinoloji otoriteleri arasında yaygın olarak kabul görmemesi ve yaygın olarak kullanılmamasıdır (URL-1).

Kalp Atım Hızı (KH): Dinlenirken, antrenmandan önce ve sonra izlenmelidir.

Kalp Hızı (Nabız) Değişkenliği (HRV): Kalbin otonomik dengesinin bir göstergesidir. Kalp nabız hızında kalp atışları arasındaki değişimlerin tanımlanması da kalp hızı değişkenliği tanımında yer almaktadır. Otonom sinir sisteminde sempatik ve parasempatik modülasyon yolu ile kardiyovasküler fonksiyonlar kontrol edilmektedir. Egzersiz yapıldığı sırada ve egzersizden sonra homeostaz korunmaktadır. Bununla beraber yüksek yoğunluklu dayanıklılık antrenmanı, kombine antrenman, direnç antrenmanı, spora özel antrenmanlar, kalp kızı değişkenliğinde düşüşlere neden olduğu incelenmiştir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğu zaman, düşük HRV'de antrenman ve yarışmalardan kaynaklanan akut yorgunluklar olduğu düşünülebilir. Yapılan bir araştırma kapsamında yine egzersiz performansında olan iyileşmelerde istirahatın HRV ölçümlerinde eşzamanlı bir artış ile ilişki olduğu incelenmiştir. Dolayısıyla bu süreç içerisinde gözlenen artışlarda parasempatik kalp hızı düzenlemesiyle bağlantılı olduğu, yapılan araştırmalar kapsamında incelenmiştir. Genel olarak ise HRV düzeyindeki artış, faydalı olan antrenman uyarlamalarını ve daha iyi bir şekilde iyileşme durumlarını yansıtmaktadır. HRV'deki düşüşler stresi ve daha zayıf iyileşme durumlarını yansıtmaktadır. HRV düzeyinin değişkenliği birçok faktör ile ilişkilendirilirken, bu faktörler arasında cinsiyet faktörü, genetik faktörü, kilo faktörü, yaş faktörü ve ırk faktörü de yer almaktadır. Bunun yanı sıra nabız hızının ölçümü ile ilgili olarak geliştirilmiş olan bir takım uygulamalar söz konusudur. Bu uygulamalar ile beraber ölçüm periyodunda sporcunun pozisyonu, ölçüm zamanı vb. durumlar parametrede bir takım değişkenlere bağlı bir şekilde güvenilirliği kanıtlamayabilir. Bu nedenle, HRV'nin bir sporcunun iyileşmesini veya fizyolojik kondisyonunu belirlemek için toplanan diğer metriklerle bütünsel olarak kullanıldığında daha geçerli sonuçlar verebileceği tartışılabilir (Usalp ve ark., 2020).

Kan laktat seviyeleri: Maksimum egzersiz seviyeleri sırasında üretilen laktat miktarı, aşırı antrenman sendromu olan sporcular için normalden daha düşüktür. Ayrıca, kan laktat seviyeleri, kas ve karaciğerdeki glikojen seviyeleri ile ters orantılıdır ve sadece aşırı antrenman sendromuyla değil, aynı zamanda sporcuların zindelik seviyeleriyle de bağlantılıdır (Işın ve ark., 2020).

Kreatin kinaz (CK): Aşırı antrenman sendromuna özgü değildir. Çünkü döngüsel CK seviyeleri düşük ve orta dereceli antrenman, eksantrik egzersiz veya alışılmamış antrenman sonrasında da yükselir. Orta yoğunlukta

egzersizden sonra CK seviyeleri için genel kabul görmüş bir "normal" değer yoktur. Bununla birlikte, incelenen sedanter bireyler ve sporcular için bazı yerleşik referans değerler vardır. Yapılan bir çalışmada referanslar ele alınırken, üst referans sınır erkek atletler için 1083 U.L-1 ve kadın atletler için 513 U.L-1 olmuştur. Ancak referans değerlerin egzersiz türüne göre değişiklik gösterdiğine dikkat çekilmiştir. Örneğin, yüzücülerin ortalama CK değeri 523 U.L-1 iken, futbolcuların ortalama CK değeri 1492 U.L-1'dir. Aynı çalışmada sporcu olmayanlar için belirlenen referans değerler erkekler için 491 U.L-1, kadınlar için 252 U.L-1 olarak belirlenmiştir. Ancak sporcu olmayanlar için üst sınırın erkekler için 350 U.L-1, kadınlar için (15-17 yaş) 200 U.L-1 olduğunu söyleyen yayınlar da vardır. Buradan CK değeri için standart bir değer olmadığı anlaşılmaktadır. Ancak her sporcunun CK değerinin bireysel bazda izlenmesi ve aşırı antrenman sendromunun klinik semptomları ile birlikte önemli sapmaların dikkate alınmasının yol gösterici olabileceği söylenebilir (Uyaroğlu, 2020).

Aşırı antrenman sendromu, klinik olarak tanımlanırken, bu tanımlamaların zor olması sebebi ile önleyici tedbirlerin alınması bir gerekçe olarak sunulmaktadır. Dolayısıyla sporcuların laboratuvar verileri ya da klinik verileri düzenli bir şekilde izlenmeli ve tüm bunlar kayıt altına alınmalıdır. Bunun yanı sıra sporcuların izlenmesi/takip edilmesi ve aşırı egzersiz sendromunu önleme stratejilerinin ele alınması gerekmektedir (Akyıldız, 2019).

Tükürükteki IgA seviyeleri: Bu, son yıllarda sıklıkla vurgulanan başka bir parametredir. Mukozal immün sistemin önemli bir savunma elemanı olan IgA'nın aşırı antrenman sendromlu sporcularda iyi antrenmanlı sporculara göre azaldığı gösterilmiştir. Tükürük IgA seviyeleri bireyler arasında büyük farklılıklar gösterdiğinden, sporcuların bireysel tükürük IgA profillerinin çıkarılması ve bu değerlerdeki farklılıkların karşılaştırılması önerilir (İriadam ve Özbek, 2010).

5. Sporcu İzleme için Önleme Yöntemleri

Aşırı antrenman sendromu tüm sporcular için önemli bir durum olsa da kimlerin risk altında olduğunu bilmek de önleyici tedbirler almak için önemlidir. Risk grupları şu şekilde sıralanabilir:

- Antrenman takımı veya antrenörü olmayan, çoğunlukla yalnız çalışan sporcular.
- Bir spora yeni başlayan biri aşırı hevesli olabilir ve antrenman ile dinlenme arasındaki dengeyi bozabilir.

- İlk başarılarını elde eden sporcular bu motivasyonu daha sıkı antrenman yapmak için kullanırlar.
- Kendinden daha başarılı sporcularla antrenman yapan kişiler.

Deneyimli ve bilinçli bir antrenör ile çalışmak, performansın zirvesinde olması ve aşırı antrenman sendromundan kaçınması için önemlidir. Antrenman programları ile ilgili değişkenler de izleme ve önleme için önemlidir. Örneğin antrenman hacmi ile dinlenme hacmini dengede ayarlamak çok önemlidir ve başta antrenör olmak üzere sporcunun çevresindeki kişilerin bu konuda bilinçlenmesi ve antrenman yapması çok önemlidir. Planlanan eğitim dönemleri ve yeterli dinlenme süresi ile ilgili uygun zamanlama yapılmalıdır. İyileşme, egzersizin en önemli kısımlarından biridir. Antrenman veya yarışmadan sonra optimum dinlenme için (Akyıldız, 2019):

- Hidrasyon ve beslenme
- Rahatlama ve duygusal destek
- Uyku ve dinlenme
- Germe ve aktif dinlenme anahtar noktalardır.

Masaj ve hidroterapi gibi gevşeme tekniklerinin yanı sıra daha fazla sıvı ve karbonhidrat tüketmek gibi yöntemler de daha yüksek antrenman seviyeleriyle baş etmeye yardımcı olabilir. Sporcu takibinde gerekirse üç günlük beslenme günlüğü tutulmalı, eksiklik varsa beslenme uzmanına yönlendirilmelidir. Sporcular bunun farkında olmalı ve maçları izleyen sağlık ve teknik ekipler bu parametrelerin karşılandığına dikkat etmelidir (Özdemir, 2010).

Takip: Bu, aşırı antrenman sendromunu teşhis etmek için kesin bir yöntem olmadığından, hem laboratuvar hem de klinik parametreler izlenmelidir. Böylece Sporcu Aşırı Antrenman Sendromu vakaları tespit edilebilir ve tam oturmadan önce bazı önleyici tedbirler alınabilir. Bu amaçla aşağıda sıralanan bazı değerlerin düzenli olarak kaydedilmesi gerekmektedir (URL-1):

- Aile, iş faktörleri, yaralanma, hastalık gibi stresli durumlar
- Antrenman ayrıntıları (süre, yoğunluk, yoğunluk, algılanan yoğunluk, kalp atış hızı tepkisi)
- Antrenman programlarına ilişkin sporcu algıları
- Çeşitli anketlerde sporcuların mutluluk puanları (aylık anket uygulaması)

- Huzursuzluk
- Kas ağrısı
- Uyku kalitesi

5.1. Tedavi

Beslenme: Diyet, yetersiz sıvı ve elektrolit alımı, varsa negatif enerji dengesi düzeltilmelidir.

Dinlenme: Aşırı antrenman sendromunun teşhisi karmaşık olduğu için tek bir kesin tedavi yoktur. Tedavi planı her vakanın kendi ayakta tedavi durumuna göre geliştirilmelidir. Bununla birlikte, tedavinin en yaygın ve önemli bileşeni, semptomların şiddetine bağlı olarak mutlak veya göreceli dinlenmedir. Hafif vakalar sadece birkaç haftalık göreceli istirahatten sonra iyileşebilirken, daha şiddetli vakalar aylarca nispi veya tam istirahat gerektirebilir veya iyileşmeyebilir (Çırak ve Çakıroğlu Funda, 2017).

Farmakoterapi: İyileşme süresini kısaltmak ve psikolojik semptomları iyileştirmek için seçici serotonin geri alım inhibitörü ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü grubu psikiyatrik ilaçlar önerilmektedir.

Glutamin takviyesi: Kanıt düzeyi düşük olsa da glutaminin bağışıklık sistemi ile ilişkisi nedeniyle önerilebilir. Glutamin, bağışıklık sisteminin belirli hücreleri için önemli bir yakıttır. Travma, açlık veya uzun süreli/şiddetli egzersiz gibi stresli durumlarda, kandaki glutamin konsantrasyonu genellikle önemli ölçüde azalır. Dayanıklılık sporcularında bu düşüş, bağışıklık sisteminin geçici olarak baskılanmasıyla aynı zamana denk gelir. Glutamin ve glutamin öncülerinin dayanıklılık sporcularında hastalık insidansını azalttığı gösterilmiştir (URL-1).

Oksijen: Tekrarlayan, aralıklı hipoksik-hiperoksi uygulaması ile hafif, öncelikle egzersize yönelik bir egzersiz programı önerilir. Böylece, düşük yoğunluklu egzersizle birlikte 4 hafta boyunca tekrarlanan hipoksik-hiperoik uygulamasının, aşırı antrenman sendromu tanısı alan sporcularda fiziksel performansı, otonom sinir sistemi yanıtlarını ve hipoksiye toleransı geliştirdiği gösterilmiştir.

Aşırı eğitim sendromu, fark edilmesi çok zor olabilen sistemik ve karmaşık bir tablodur. Tanınması ve önlenmesinde en önemli etken sporcu ve çevresindeki destek personelinin bilinçlenmesidir. Düşük performans yakından takip edilmeli ve beslenme, uyku ve dinlenme, duygusal desteği içeren çok yönlü bir yaklaşımla iyileşme süreci izlenmelidir (Buzdağlı ve Koz, 2019).

6. Egzersiz Yapmayan İnsanlar İçin Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Önerileri

Yüksek yoğunluklu interval antrenman, tüm fitness seviyelerindeki kişiler ve obezite, diyabet gibi özel durumları olan kişiler için kolaylıkla uygulanabilen bir antrenman yöntemidir. Yüksek yoğunluklu interval antrenmanı tüm spor modları için uygundur (koşu, yürüyüş, yüzme, bisiklete binme, su sporları vb.).

- Egzersiz sıklığı: Haftada 3-5 gün.
- Egzersiz türü; büyük kas grupları için önerilir. (koşu, yürüyüş, yüzme, bisiklete binme, su sporları vb.)
- Egzersiz yoğunluğu; orta düzeyde egzersiz (≥ 80 HR).
- Egzersiz süresi; ≥ 80 HR 30 saniye - 2 dakika (≥ 80 HR) devam etmelidir. Daha sonra egzersiz sırasında kalp hızı ≥ 40 -50'ye düşene kadar dinlenmesi ve 3-5 kez tekrarlanması önerilir (Akgül ve ark., 2017).

Tablo 1. Yüksek yoğunluklu antrenmanın araştırma durumu (Akgül ve ark., 2017).

Referans	N	Haftalık antrenman seansı	Toplam antrenman seansı	Toplam antrenman süresi (hafta)	Egzersiz Şiddeti	Sonuç
Tong ve ark., (24).	16	3	18	6	120% of peak aerobic power	$W_{peak}-VO_{2peak}$ -END time $\uparrow$
Esfarjani ve Laursen (25).	17	2	20	10	130% VO_{2max}	VO_{2max} - V_{LT} $\uparrow$ T_{max} $\downarrow$
Jacops ve ark., (26)	16	3	6	2	90% VO_{peak}	VO_{2peak} -PPO-COX-NIRS $\uparrow$
Talanian ve ark., (27).	8	3-4	7	2	90% VO_{peak}	VO_{2peak} $\uparrow$ FFA $\downarrow$
Babraj ve ark.,(28).	16	3	6	2	75% of peak aerobic power	Plasma glucose- insulin and NEFA concentration $\downarrow$
Shing ve ark., (29).	7	3	12	4	90% of peak aerobic power	Plasma adiponectin concentration- VO_{2peak} - PO $\uparrow$
Heydari ve ark., (30).	46	3	36	12	80-90% HR	VO_{2peak} $\uparrow$ FFA total fat mass- adiposity-visceral fat $\downarrow$
Laursen ve ark., (31).	14	3	6	2	100% VO_{2peak}	VO_{2peak} $\leftrightarrow$ VT_1 - VT_2 - PPO $\uparrow$
Bayati ve ark., (32).	24	3	12	4	"All out sprint"	VO_{2max} - T_{max} -PPO-MPO $\uparrow$
Dunham ve Harns (33).	8	3	12	4	90% VO_{2max}	VO_{2max} - ENDtime- P _{max} - P _E max $\uparrow$
Ghorbani ve ark., (34).	10	-	1	-	"All out sprint"	IL-6- IL-1-TNF- α $\uparrow$
Racil ve ark., (35).	11	3	36	12	100 to 110 % of MAS	BMI-Z-score-(%BF)- WC-TC-TG-LDL-C- $\downarrow$ HOMA-IR - VO_{2peak} -MAS $\uparrow$
Akgül ve ark.,(36).	10	3	6	2	"All out sprint"	VO_{2peak} - VO_{2max} -TTE $\uparrow$
Karabiyik ve ark.,(37).	10	3	24	8	"All out sprint"	VO_{2peak} - VO_{2max} -TTE $\uparrow$
Akgül ve ark.,(38).	10	3	6	2	"All out sprint"	PPO-MPO $\uparrow$
Wadley ve ark., (39).	10	1	1	-	80% VO_{2max}	TAC- LOOH-IL-6-IL-10 $\uparrow$
Fisher ve ark.,(40).	8	1	1	-	90% of Anaerobic Power	SOD-CAT-GPX $\uparrow$
Barlett ve ark., (41).	10	1	1	-	90% VO_{2max}	PGC-1-mRNA-AMPK-p38- p53 $\uparrow$

Açıklamalar (Akgül ve ark., 2017):

- CAT: Katalaz,
- ENDtime: egzersiz tükenme süresi,
- FFA: serbest yağ asidi,
- GPX: Glutasyon peroksidaz.

- % BF:Yüzde yağ oranı,
- HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein,
- HOMA-IR: İnsülin direnci için homeostaz model değerlendirme endeksi,
- IL-1-IL-6,IL-10-TNF: Bağışıklık sisteminde doğal olarak yer alan sitokinler.
- LDL-C:Düşük yoğunluklu lipoprotein,
- LOOH: Yağ hidroperoksit seviyesi,
- MAS: maksimal aerobik hız,
- MPO: Ortalama güç çıktısı,
- mRNA-AMPK:Protein kinazlar
- NIRS: İskelet kası oksijenlenme göstergesi,
- p38- p53: Mitojen aktivitelevleri ↓ = azalma; ↑ = artma; ↔ = değişiklik yok.
- PEmax: Maksimum hava akışı hacmi,
- PGC-1: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-
alpha,
- PImax:Maksimum solunum basıncı,
- PPO: Zirve güç çıktısı,
- SOD: Süperoksit dismutaz,
- TAC: Toplam antioksidan kapasitesi,
- TC: Total kolesterol,
- TG: trigliserit,
- Tmax: Maksimal güce ulaşma süresi
- VLT: COX: İskelet kasındaki mitokondrial hacim yoğunluğu göstergesi,
- VO2max: Maksimal oksijen tüketimi,
- VO2peak: Zirve oksijen tüketimi,
- VT1, VT2 : Solunum eşikleri,
- WC: bel çevresi,
- Wpeak: Zirve güç çıktısı.

7. Sporcular İçin Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenman Önerileri

Aerobik ve anaerobik kapasiteyi geliştirmek için tüm branşlara yüksek yoğunluklu interval antrenmanları uygulanabilir. Yüksek yoğunluklu interval antrenman yöntemi olarak branşın özelliğine (koşu, yürüyüş, yüzme, bisiklet, su sporları vb.) öncelik verilmelidir. Özellikle hazırlık sırasında dayanıklılığı artırmak için önerilir.

- Egzersizin Frekansı; 3-5 gün/hafta.
- Egzersizin Süresi; Bir antrenman biriminde 30 saniye - 2 dakika ($\geq$ %90 maksimal kalp atım hızı - $\geq$ %90 VO2max - All out sptint).
- Egzersizin Şiddeti; Yüksek şiddette egzersizler ($\geq$ %90 maksimal kalp atım hızı - $\geq$ %90 VO2max - All out sptint)
- Egzersizin Tipi; Branşın özelliğine yönelik olması tavsiye edilmektedir. (koşma, yürüme, yüzme, bisiklet, aqua vb.)

Daha sonra 2-4 dakika ara vermek bunu 4-6 tekrar olarak uygulamak tavsiye edilmektedir (Akgül ve ark., 2017).

8. Referanslar

- Akçataş, A. ve Arı, E. (2018). Anlambiliminin Eş Anlamlılık Sorunu. *Avrasya Dil Eğitimi ve Araştırmaları Dergisi*, 2 (2), 126-152.
- Akgül, M. Ş., Koz, M., Gürses, V. V. ve Kürkcü, R. (2017). Yüksek şiddetli interval antrenman. *Spormetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 15 (2), 39-46.
- Akyıldız, Z. (2019). Antrenman Yüğü. *CBÜ Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 14 (2), 152-175.
- Altıntaş, A. ve Akalan, C. (2008). Zihinsel Antrenman Ve Yüksek Performans. *Spormetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 6 (1), 39-43.
- Ankaralı S. ve Bayramlar Z. (2019). Aerobik Kapasite ve Bilişsel Performans İlişkisi. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 24(2): 159-169.
- Bay, Ü. S. ve Yılmaz, E. (2020). Ruhsal Bozukluklarda Fiziksel Aktivite ve Egzersizin Etkileri ile İlgili Yapılmış Çalışmaların İncelenmesi. *Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi*, 3 (2), 437-447.
- Bulut, S. ve Turnagöl, H. (2018). Glikojen Depoları, Egzersiz Antrenmanı ve Diyet Etkileşimi. *Spor Bilimleri Dergisi*, 28 (4), 205-219.
- Buzdağı, Y. ve Koz, M. (2019). Yükseltide Spor Ve Fizyolojik Etkileri. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 21 (4), 52-68.
- Can, S., Arslan, E. ve Ersöz, G. (2014). Güncel bakış açısı ile fiziksel aktivite. *SPORMETRE Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 12 (1), 1-10.
- Çabuk, R., Çayır, H., Yıldız, M., Onat, T., Cincioğlu, G., Adanur, O. ve Kayacan, Y. (2020). Egzersizin fizyolojik sistemler üzerine etkileri: Sistematik Derleme. *Helal Yaşam Tıbbi Dergisi*, 2 (1), 21-38.
- Çırak, O. ve Çakıroğlu Funda, P. (2017). Sporcularda Sıvı Dengesi ve Performansa Etkisi. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6 (1), 139-150.
- Çoruh, Y. (2019). Stres Ve Sağlık Üzerine Boş Zamanlarda Yapılan Sporun Etkisi. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 21 (3), 73-78.
- Demir, M. ve Filiz, K. (2004). Spor Egzersizlerinin İnsan Organizması Üzerindeki Etkileri. *Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi*, 5 (2), 109-114.

- Demir, M., ve Filiz, K. (2004). Spor egzersizlerinin insan organizması üzerindeki etkileri. Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi, 5(2), 109–114.
- Dunham, C., ve Harms, C. A. (2012). Effects of high-intensity interval training on pulmonary function. Eur J Appl Physiol, 112(8), 3061–3068.
- Gelen, M., Eler, S. ve Eler, N. (2020). Detraining: COVID-19 Ve Üst Düzey Performans. Milli Eğitim Dergisi, 49 (227), 447-464.
- Gillen, J. B., Percival, M. E., Skelly, L. E., Martin, B. J., Tan, R. B., Tarnopolsky, M. A., ve Gibala, M. J. (2014). Three minutes of all-out intermittent exercise per week increases skeletal muscle oxidative capacity and improves cardiometabolic health. PLoS ONE, 9(11), 1–9.
- Gümüşdağ, H., Egesoy, H. ve Cerit, E. (2015). Sporda Toparlanma Stratejileri. Hitit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 8 (1), 53-70.
- Günay, M. ve Cicioğlu, İ. (1998). Sürantrenman Ve Sporcu Performansı. Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 3 (1), 11-16.
- Issurin, V.B. (2010): New horizons for the methodology and physiology of training periodization Sport Med, 40(3), 189-206.
- Işın, A., Löklüoğlu, B., Türk, A. ve Melekoğlu, T. (2018). Maksimal Aerobik Egzersiz Sonrası Laktat Seviyelerinde Cinsiyet Farklılıkları. Ulusal Spor Bilimleri Dergisi, 2 (2), 146-154.
- İmamoğlu, O., Ağaoğlu, S. A., Kışalı, N. F. ve Çebi, M. (2010). Erkek Milli Judocularında Aerobik, Anaerobik Güç, Vücut Yağ Oranı, El Kavrama Kuvveti Ve Vital Kapasite Aralarındaki İlişki. Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 1 (3), 96-101.
- İriadam, M. ve Özbek, S. (2010). Sporcularda Kısa ve Uzun Süreli Egzersizlerde Immunglobulin G Alt Gruplarının Plazma Değerleri. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 1 (4), 82-86.
- Kalkavan, A. ve Ayyıldız, Y. (2021). Salgın Döneminde Sporcuların Algılanan Stres Düzeylerinin Araştırılması. Spor Eğitim Dergisi, 5 (3), 14-20.
- Kayhan, G. (2009). Hipertansiyon Ve Egzersiz. Spormetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 7 (3), 93-101.

- Özdemir, G. (2010). Spor Dallarına Göre Beslenme. SPORMETRE Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 8 (1), 1-6.
- Şahin, A. ve Şahin, F. (2020). Zihinsel Engelli Çocuklarda Spora Katılımın Sosyal Beceri Gelişimine Etkileri. Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi, 3 (2), 236-242.
- Şentürk, G. ve Göbel, P. (2022). Sporcularda Egzersiz Sonrası Gecikmiş Kas Ağrısı (Doms) Ve Beslenme Müdahaleleri. Spor ve Performans Araştırmaları Dergisi, 13 (1), 101-115.
- Tanık, F. ve Naz Gürşan, İ. (2022). Kanserde Fiziksel Aktivite ve Egzersiz - Koruyucu ve Tedavi Edici Etki. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 7 (1), 129-132.
- Urfalı, O. ve Aşçı, F. H. (2019). Spor Duygu Ölçeği: Geçerlik Ve Güvenirlilik Çalışması. Spormetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 17 (4), 42-55.
- URL-1. <https://journalofsportsmedicine.org/full-text/508/tur> Erişim Tarihi: 19.11.2022.
- Usalıp S., Taşın B., Kemal H. S., Yaman B., Akpınar O., Cerit L., Gül İ., Günel A., Duygu H. (2020). Kalp Hızı Değişkenliği ve Serebrovasküler Olaylar. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 17(3): 378-382.
- Uslu, S., Hindistan, İ. E. ve Çetin, E. (2022). Maksimum Oksijen Tüketiminin Adım Kinematikleri Kullanılarak Makine Öğrenme Yöntemleriyle Belirlenmesi. Spor ve Performans Araştırmaları Dergisi, 13 (2), 201-216.
- Uyaroğlu, O. A. (2020). "Asemptomatik kreatin kinaz (CK) yüksekliği: Hiper-CK-emi". Cukurova Medical Journal 45, 756-757.
- Yalman, A. (2016). Sağlıklı Genç Olgularda Yüksek Yoğunluklu İntervalli Aerobik Egzersiz Eğitimi İle Submaksimal Sürekli Aerobik Egzersiz Eğitiminin Solunum Fonksiyonları, Egzersiz Kapasitesi, Stres Düzeyi Ve Benlik Saygısı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Denizli.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 19



Alzheimer Tanı ve Tedavisi
(Merve Akgül Günay)

Alzheimer Tanı ve Tedavisi

Merve Akgül Günay

Merzifon Karamustafa Paşa Devlet Hastanesi,

E-mail: mrvakglgny@gmail.com

1. Giriş

Günümüzde sağlık hizmetlerindeki birçok gelişme ile birlikte yaşam beklentisi uzamakta, yaşlılık ve geriyatrik sorunlar artmaktadır. Alzheimer, gelişmiş ülkelerde yaşlılarda en sık görülen sorunlardan biridir. Bunun yanı sıra gelişmekte olan ülkelerde giderek yaygınlaşmaktadır (Ünsal Barlas ve Onan, 2010). Alzheimer hastalığı, yaşlılık ve önceki demansın en yaygın nedenlerinden biridir. Beynin primer dejeneratif bir hastalığıdır, genellikle sinsi başlangıçlı ve ilerleyicidir. Soyutlama yeteneği gibi yönlerden ciddi eksiklikler vardır. Yaşamın herhangi bir sürecinde geri dönüşümsüz olarak gelişebilen Alzheimer, başlangıç durumlarında bireyde hafıza kaybı ile beraber kafa karışıklığı yaşatabilir. Oldukça çeşitli kişilik değişikliklerine sebep olabilen bu belirtiler arasında karar verme, düşünme ve dil becerileri gibi bilişsel yetenekler konusunda bir düşüş meydana gelebilir. Bunun yanı sıra ise ciddi bir zihinsel işlev bozukluğu bu durumla beraber gelişebilir. Böylece hastalığın son evrelerinde tüm bilişsel işlevler etkilenir ve hatta temel motor beceriler kaybolabilir (Leventoğlu, 2022).

Hastalık genellikle 60 yaşından sonra ortaya çıkar ve semptomların başlamasından tanıya kadar yaklaşık 3 ila 5 yıllık bir gecikme söz konusu olur. Bazı hastalarda hızlı progresyon ve 3-5 yıl içinde ölüm görülebilirken, diğerleri ise semptomların başlamasından sonra 20 yıla kadar yaşayabilir. Çoğu hasta tanı konulduktan sonra yaklaşık 8-10 yıl yaşar (Öcal ve Kuzugüdenlioğlu 1999). Hastalarda sıklıkla donukluk ve ilgi kaybı, amaçsız gezinme, yönelim bozukluğu, ilgi odağı olma isteği ve hoşgörü, öfke ve saldırganlık gibi davranış sorunları görülmektedir. Bu hastalar aynı zamanda öz bakım, beslenme ve tuvalet ihtiyaçlarında belirli sıkıntılar yaşayabilirler (Ünsal Barlas ve Onan, 2010).

Alzheimer hastalığı bakımı, hastalığın şiddetine göre değişmektedir. Hastalık hafif veya orta şiddette ise, hastanın bağımsızlık ve özerklik sorunları, sosyal ilişkilerden geri çekilme, günlük aktiviteler için yardıma ihtiyaç duyma, korku, kaygı, güvenli ortam, uyku bozukluğu ve depresyon hasta bakımında ele alınması gereken önemli konulardır. Hastalık ilerledikçe tedaviden çok bakıma olan ihtiyaç artar (Nazlıer Keser, 2019). Hastalık ilerledikçe başkalarının bakımına tam bağımlılık, hareket kısıtlılığı olan

hastalara özgü tıbbi sorunlar, ajitasyon, sanrılar, hastanın kuruma kabulü, yaşam destek önlemleri gibi konular giderek önem kazanmaktadır (Öcal ve Kuzugüdenlioğlu, 1999).

2. Alzheimer Hastalığında Risk Faktörleri

Alzheimer hastalığı riskini artıran faktörler şunlardır: genetik yatkınlık, sağlıklı yaşam tarzı, kişilik özellikleri, işsizlik, travmatik yaş, zihinsel yetenek, fiziksel ve çevresel koşullar, fiziksel gerileme, mesleki durum ve düşük sosyoekonomik durumlardır (Ünsal Barlas ve Onan, 2010). Yaşlanmanın Alzheimer hastalığının gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu, 65 yaşından sonra hastalığın görülme sıklığının her beş yılda bir ikiye katlandığı bildirilmiştir (Adalı ve ark., 2020).

Alzheimer hastalığının gelişimindeki bir diğer önemli faktör de genetik yatkınlıktır. Birinci derece akrabalarında Alzheimer hastalığı olan kişilerde riskin arttığı gözlemlenmiştir. Amiloid öncü protein (APP), presenilin 1 (PS1), presenilin 2 (PS2) ve apolipoprotein E (ApoE), AH ile ilişkili olduğu bulunan ana genlerdir. Amiloid öncü proteini, PS1 ve PS2 genlerindeki tam penetrasyon mutasyonlarının, vakaların %5'ini oluşturan erken başlangıçlı AD gelişimine yol açtığı ve ApoE epsilon 4 (e4) alelinin AD riskini artırdığı bildirilmiştir. Alzheimer hastalığında 21. kromozom üzerinde yer alan APP geni ve 1. kromozom üzerinde yer alan PS2 genindeki mutasyonlar nedeniyle amiloid (Ab) peptit düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. 14. kromozom üzerinde bulunan PS1 genindeki mutasyonların da AD gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir. Presenilin 1 genindeki mutasyonlar, APP'nin yanlış bölünmesine ve toksik antikorların üretilmesine yol açar. PS1 genindeki mutasyonlar ise tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak nörofibriler yumak (NFY) oluşumunu tetikler (Demir Özkay, Öztürk ve Can, 2011).

Erken başlangıçlı ailesel AD'nin yaklaşık %2-3'ünde APP genindeki mutasyonlara, %20'sinde PS2 genindeki mutasyonlara ve %70-80'inde PS1 genindeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir. 19. kromozom üzerinde bulunan ApoE geninin geç başlangıçlı AD gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir. Bu genin e2 alelinin AD (koruyucu alel) riskini azalttığı, oysa e4 alelinin AD riskini artırdığı bildirilmiştir. ApoE e4 alelinin amiloid plakları ve NFY oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir. ApoE genindeki mutasyonlar, geç başlangıçlı AD'nin yaklaşık %50-80'inden sorumludur. Alzheimer hastalığı için diğer olası risk faktörleri arasında düşük eğitim düzeyi, Down sendromu, bilinç kaybına yol açan kafa travması, aterosklerotik karotid arter hastalığı, miyokard enfarktüsü öyküsü ve atriyal fibrilasyon sayılabilir. Çalışmalar ayrıca ileri yaşta anne olanlarda, alkol tüketimi ve depresyon öyküsünün Alzheimer için risk faktörleri olabileceğini

göstermiştir. Akdeniz diyeti (örneğin sebze, meyve, balık), egzersiz ve bilişsel aktivitenin Alzheimer riskini azaltabileceği ve bu faktörlerin kontrol altına alınmasının Alzheimer'ı önlemede etkili olabileceği öne sürülmüştür (Demir Özkay, Öztürk ve Can, 2011; Szekely, Breitner ve Zandi, 2007).

3. Alzheimer Hastalığının Evreleri

Alos Alzheimer tarafından 1901 yılında tedavi edilen hastalarda tanımlanan Alzheimer hastalığı, zihinsel bozulmaya, çeşitli nöropsikiyatrik davranış bozukluklarına ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulmalara neden olan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığı, merkezi sinir sisteminin ilerleyici, kalıtsal, geri dönüşümsüz, yaygın hücre içi dejeneratif bir hastalıktır ve en sık görülen bunama türüdür (Akpınar, 2009). Buna aynı zamanda bilişsel bozulma eşlik etmektedir (Selekler, 2012). Bilişsel işlev; hafıza, dikkat, görsel uzamsal işlev, tanıma, problem çözme, muhakeme, yürütücü işlev, beceriler ve dil olarak tanımlanmaktadır (Güler, 2011).

Bireyin bilişsel işlevinin kaybı, bireyin günlük yaşam aktivitelerini yerine getirememesine ve başka bir bireyin bakım ve desteğine ihtiyaç duymasına neden olur. Alzheimer kliniğinin en büyük özelliği ince bir şekilde başlayıp yavaş ilerlemesidir. Alzheimer hastalığının seyri sırasındaki semptomların şiddetine göre klinik belirtiler erken, orta ve geç olmak üzere üç evreye ayrılabilir (Yıldız ve Yüce, 2014). Selekler'e (2012) göre Alzheimer hastalığı preklinik, çok erken, erken veya hafif, orta ve şiddetli olmak üzere beş evreye ayrılmaktadır (Selekler, 2012). Bazı çalışmalar Alzheimer aşamasına presemptomatik eklenmiştir. Bu çalışmada ise Alzheimer hastalığının erken, orta ve geç evreleri dahil edilmiştir.

Erken (hafif) evre: Mental muayenede genellikle hafızanın kayıt evresi korunurken hatırlama ve tanıma evreleri bozulur. Dikkat, planlama ve muhakeme bozuklukları şeklinde hafif yönetici işlev bozukluğu ve ayrıca kelime bulma güçlüğü ile karakterize dil bozukluğu tespit edilebilir. Hafıza fonksiyonunda unutkanlık artar ve yakın geçmişle ilgili yeni bilgileri öğrenmede zorluk yaşanır, ancak uzak geçmişle ilgili bilgiler güvenilirdir. Bu nedenle hastaların aileleri bu dönemi anlatmak için “eski beni hatırlayamaz, yenisi hemen unuttur” gibi sözler kullanabilmektedir (Yıldız ve Yüce, 2014). Bu süre zarfında hafızada bozulma, yeni bilgileri öğrenmede güçlük, yön bulmada güçlük gözlemlenmiştir. Unutkanlık günlük yaşam aktivitelerinde görülebilir. Kelimeleri bulmada zorluk, kekeleyerek konuşma ve diğer dil engelleri belirlenen etkiler arasındadır. Erken Alzheimer hastalarında nesnelerin yerlerini karıştırma veya kaybetme, isimleri unutma, cep telefonu, bulaşık makinesi gibi araçları kullanmayı unutma, tekrar soru sorma gibi davranışlar gözlemlenmektedir (İldem, 2021).

Orta evre: Bu evrede semptomlar biraz daha şiddetlidir. Hastalar günlük yaşam aktivitelerinde başkalarının yardımına ihtiyaç duyarlar. Yakın hafızanın bozulması artar ve uzak hafıza bozulmaya başlar. Bu bağlamda yeni olan bilgiler hemen unutulmakla beraber, diğer bilgiler ise yeniden geçmişe doğru kronolojik bir sıralama ile unutulmaya başlanır. Buna eşlik eden durumlar arasında ise insan, zaman algısı, yer algısı gibi durumlar bozulmaya başlar. Giyinme, soyunma, kişisel temizlik ve ev işlerinde yardıma ihtiyaçları olabilir. Zihinsel ve davranışsal sorunlar artar. Dil engelleri, bir konuşmanın sürdürülemeyeceği bir düzeyde ortaya çıkar. Bu evredeki hastaların belirtileri isimlerini, okullarını, mesleklerini vb. hatırlayamamaları, gece-gündüz ayrımını yapamamaları, bu nedenle hava karardığında uyumaları, amaçsızca hareket etmeleri şeklinde sıralanabilir (Gök Uğur ve ark., 2018).

Ağır (İleri) evre: Bu evrede öz bakım becerilerini ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirememe nedeniyle hasta, başkalarının bakımına tamamen bağımlı hale gelir. Akıl sağlığı tamamen bozulur veya yalnızca bazı hatırlamalar söz konusu olur. Yakın akrabaları tanır, ancak öz bilgisini kaybeder. Söylenenleri anlamama, saçma sapan sesler çıkarma, niyetlerini yorumlayamama meydana gelmektedir. Yemek yemek, yıkanmak ve giyinmek gibi günlük ihtiyaçları gideremeyecek düzeyde olabilirler. Bununla beraber idrar kontrolü sağlanamaz ve idrar kaçırma sorunları baş gösterir. Kas sertliği, deformite, diskinezi ve yatak bağımlılığı gelişir. Alzheimer hastalığı, bunamanın en yaygın türü olarak bilinmektedir. Bu nedenle, demans hakkındaki bilgiler Alzheimer epidemiyolojisinin bir kaynağıdır (Yıldız ve Yüze, 2014).

4. Hastalığa İlişkin Bilgiler

Demans; hafıza, dil, yürüme, görsel uzamsal işlevler ve davranış dahil olmak üzere iki veya daha fazla bilişsel alanda, yaşam aktiviteleri için araçsal ve/veya temel günlük kapasitenin kaybıyla sonuçlanan, kişiliğin ilerleyici düşüşü ile karakterize edilen klinik bir sendromdur. Alzheimer hastalığı, tüm demans tanılarının %80'ini oluşturan, demansın açık ara en yaygın nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde inme ve kardiyovasküler hastalıktan genel ölüm oranı düşüyor olsa da, Alzheimer'a bağlı ölümlerin oranı artmış ve 2000 ile 2014 yılları arasında %89 oranında artış göstermiştir (Akyar, 2011).

Alzheimer ile ilgili sağlık hizmetlerinin doğrudan ve dolaylı maliyetlerinin yılda yaklaşık 500 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. Beyin dokusunun ölümü ile beraber Alzheimer'ın kesin tanısının değerlendirilmesi yapılabilir. Ancak beyin omurilik sıvısı (BOS) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) biyobelirteçleri nispeten yeni birkaç klinik kriter ile birleştirildiği zaman, hayatta olan hastalar için de tanı konulabilir ya da

taniya yardımcı olabilir. Şu anda mevcut tedaviler, Alzheimer demansının herhangi bir aşamasına sahip hastalar için kolinesteraz inhibitörlerini ve orta ila şiddetli Alzheimer demansı olan hastalar için memantini içerir. Hastalık sürecinde uygun zamanda reçete edildiğinde, bu ilaçların hasta ve bakım verenlerin yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir, ancak düşüşün seyrini veya oranını değiştirmez. Klinik araştırmalar, bu terapilerin hastalıkla ilişkili ilerleyici bilişsel düşüşü azaltacağı beklentisiyle, Alzheimer'ın ayırt edici patolojisini daha kesin bir şekilde tedavi etmeye doğru ilerlemektedir (Weller ve Budson, 2018).

1984'teki orijinal teşhis kriterlerine dayanarak, Ulusal Yaşlanma-Alzheimer Derneği Enstitüsü (NIA-AA), 2016-8 standardında hafif bilişsel bozukluk (MCI) ve Alzheimer'ın neden olduğu demansın farklı aşamalarını teşhis etmek için klinik kılavuzları revize etmiştir. Alzheimer patolojisinin destekleyici biyobelirteç kanıtlarının (görüntüleme, serum ve CSF) kullanımı, Alzheimer'ı diğer demans biçimlerinden ayırmaya ve Alzheimer kaynaklı Hafif Bilişsel Bozukluğu (HBB) teşhis etmeye yardımcı olmak için dahildir. Mental Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), deliryum, demans, amnezi ve diğer geriatrik bilişsel bozuklukları daha geniş nörobilişsel bozukluklar olarak yeniden sınıflandırmıştır. Bu değişiklik, Alzheimer'ı Lewy cisimcikli demans ve frontotemporal demans gibi farklı nörodejeneratif hastalıkları daha iyi ayırt etmek ve majör nörobilişsel bozukluğu (demansa eşdeğer) ve hafif nörobilişsel bozukluğu (MCI'ye eşdeğer) dahil etmek için yapılmıştır (Kurban ve ark., 2010).

Son olarak, güncellenen kriterler, dejeneratif beyin hastalıklarının teşhisi için mevcut ve gelecekteki biyobelirteçlerin kullanımına izin vermektedir. Non-invaziv tanısal görüntülemenin geliştirilmesi, son zamanlarda AD10'un tanısal doğruluğunu artıran bir teste yol açmıştır. Radyoaktif olarak etiketlenmiş bir izleyicinin enjeksiyonundan sonra, hastalara, amiloid-beta (A β) peptitlerinin canlı beyinlerdeki plaklarda birikmesini saptayan özel PET taramaları yapılır. 2012'de klinisyenler, yöntemi %96 duyarlılık ve %100 özgüllükle (daha sonra otopsi ile gösterildiği gibi) hastalığı doğru bir şekilde teşhis etmek için kullanabildiler. Ertesi yıl, aynı test hastalığı daha az şiddetli olan hastalarda benzer sonuçlar göstermiştir. Pittsburgh Üniversitesi araştırmacılarının ilk izleyiciyi oluşturmasından yaklaşık on yıl sonra, ABD Gıda ve İdaresi, Alzheimer patolojisini saptamak için florbetapir kullanımını onaylamıştır. Florbetapir'e ek olarak, amiloide özgü PET ligandları listesi artık her ikisi de benzer özelliklere sahip olan florbetaben ve flutemetamol'ü içermektedir. Bununla birlikte, amiloid PET görüntülemenin pratikte kullanımı, çoğu hasta için pahalı olması ve çoğu sigorta şirketi tarafından karşılanmaması nedeniyle sınırlı kalmıştır. Şu anda, amiloid PET görüntülemesi yapılan çoğu hasta klinik deneylerin bir parçasıdır. Daha

invaziv ancak daha az maliyetli değerlendirmeler, A β 42, hiperfosforile tau peptidi (p-tau) ve toplam tau protein seviyeleri için BOS'un incelenmesini içerir (Özçelik ve ark., 2019).

Güncel Tedavi incelendiğinde, günümüzde Alzheimer hastaları için yalnızca iki sınıf ilaç tedavisi mevcuttur. Kolinesteraz inhibitörleri donepezil, rivastigmin ve galantamin, hafif, orta veya şiddetli Alzheimer demansı ve Parkinson hastalığı demansı olan hastaların tedavi edilmesi için önerilen yöntemler arasına girmektedir. Bunun yanı sıra hem rekabetçi olmayan bir N-metil-D-aspartat reseptörü antagonisti hem de bir dopamin agonisti olarak aktif olan memantin, konsantrasyon ve uyanıklık güçlüğü sergileyen orta ila şiddetli Alzheimer'lı (Mini Mental State Examination [MMSE] <15) hastalarda kullanım için onaylanmıştır. Nutrasötik huperzin A, alternatif tedaviyi tercih eden hastalarda hem hafıza işlevinde hem de günlük yaşam aktivitelerinde faydalar göstermiştir. Bununla birlikte, Huperzine A, Amerika Birleşik Devletleri dışında devlet tarafından onaylanmış bir ilaç olmasına rağmen, Gıda ve İlaç İdaresi tarafından düzenlenmemektedir ve etki ve saflıkta dalgalanmalara tabi olabilir. D vitamini eksikliği, herhangi bir nedene bağlı bunama gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak da tanımlanmıştır. Bu bağlamda D vitamini eksikliği teşhisi konan hastalara D vitamini takviyesi önerilir. Birçok retrospektif gözlemsel çalışma, NSAID'lerin kullanımıyla Alzheimer riskini azaltarak Alzheimer gelişiminde enflamasyonun rolüne işaret etse de, daha kapsamlı araştırmalar, bu ilaçları alan hastalarda bilişsel performansta herhangi bir anlamlı fark bulamamıştır. Son on yılda, balık yağı da dahil olmak üzere omega-3 yağ asidi takviyeleri, kardiyovasküler faydaları nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Yakın zamanda yapılan iki randomize, kontrollü, çift kör çalışma, balık yağı takviyeleri alan MCI hastalarında düşünme ve hafızada iyileşmeler gösterdi, ancak bu çalışmalar küçük örneklem boyutlarıyla sınırlıydı. Son olarak, kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimi hem serebrovasküler hem de nörodejeneratif hastalıklarda genel beyin sağlığına katkıda bulunur (Weller ve Budson, 2018).

Yakın tarihli bir sistematik inceleme, Akdeniz diyetine (taze ürünler, kepekli tahıllar, zeytinyağı, baklagiller ve deniz ürünlerinden oluşan yemekler, süt ve kümes hayvanı ürünlerini sınırlarken; kırmızı et, tatlılar ve işlenmiş gıdalardan kaçınan yemekler) bağlı olan kişilerin daha az olası olduğunu bulmuştur. Düzenli aerobik egzersizin diyabet ve koroner arter hastalığı gibi metabolik durumlara karşı koruma sağladığı bilinmektedir ve ayrıca Alzheimer hastalarında işlevi korur ve bakıcıların yükünü azaltır.

Fiziksel aktivite, hasta yaşlandıkça güç ve çeviklik kaybını önlemekle kalmaz, aynı zamanda nöropsikiyatrik semptomları ve bu problemlerle ilişkili artan bakım ihtiyacını da azaltır. Rekreasyon amaçlı fiziksel aktivite,

egzersizin başlangıcındaki yaştan bağımsız olarak kaydedilen faydalarla, ileriki yaşamda bilişsel işlevi geliştirir. Alzheimer için genetik risk faktörleri olan hastaların beyinlerinde düzenli egzersiz yapmayanlara kıyasla daha az atrofi gözlenmiş; bu da aerobik egzersizin nörodejenerasyona karşı koruduğunu düşündürmüştür. Biyobelirteçlerle doğrulanmış Alzheimer patolojisi olan hastalarda fiziksel aktivitenin uzun vadeli etkilerini incelemek için daha büyük kontrollü çalışmalara hala ihtiyaç duyulsa da, doğal sistemik faydalar ve sağlık risklerinin olmaması, tüm sağlık çalışanlarının hastalarına düzenli egzersiz önermesine yol açmalıdır (Weller ve Budson, 2018).

5. Alzheimer İçin Hastalık Bakım Modelleri ve Alan Gereksinimleri

Yaşlı nüfus hem dünyada hem de Türkiye'de toplam nüfusa oran olarak giderek artış göstermektedir. Türkiye Aile Yapısı Araştırması'na (TAYA) göre, 1950'de dünyada 65 yaş üstü insan sayısı 128 milyon (%5) iken, bugün bu sayı 5 milyarı (%8) aşmıştır (Şahin, 2019). Ortalama yaşam süresi arttıkça ve nüfus yaşlandıkça, başka sorunlar ortaya çıkmaya başlar. Bu sorunlardan biri olan Alzheimer hastalığı için ülkemizde 65 yaş ve üzeri nüfusun %5'inin, 85 yaş ve üzeri nüfusun ise %30-50'sinin Alzheimer hastalığına yakalandığı tahmin edilmektedir (Baral Kulaksızoğlu, 2014). Alzheimer hastalığı, hastaların ve bakım verenlerin günlük yaşamlarında değişikliklere neden olur. Demans ve Alzheimer hastalarına bakım verme süreci zor, yorucu ve bıktırıcı olabilirken, hastalığın ilerleyici doğası hastaları günlük yaşam aktivitelerinden uzaklaştırmakta ve nihayetinde bağımlılığa yol açmaktadır.

Alzheimer hastasının bakımının temel amaçları; hastanın işlevini korumak, yeti yitimini azaltmak, istikrarı sağlamak için çevreyi ve ilişkileri düzenlemek, hastalığın neden olduğu kayıpları telafi etmek, hastanın kişiliğini koruyan ve tedavi kalitesini sürdüren terapötik bir ortam sağlamaktır (Akyar, 2011). Türkiye'de Alzheimer hastalığı genellikle birinci evre sonunda ya da orta evre başında teşhis edilebilmektedir. Bunun nedeni aile bireylerinin veya hastaların sıklıkla bunama ve Alzheimer ile ilişkili semptomları yaşlanma belirtileri ile karıştırmaları ve tıbbi bakımı geciktirebilmesidir. Türkiye Hanehalkı Yapısı Araştırması'nın (TAYA) 2011 yılı verilerine göre yaşlıların üçte ikisi ya yalnız yaşıyor ya da sadece eşiyile yaşamaktadır. 16 Demansın erken ve orta evrelerinde yaşlıların %80-90'ı evde yetişkin çocuklar veya eşleri tarafından bakılırken, demansın ileri evrelerinde sıklıkla bakım evlerinde bakılmaktadır (Özdemir ve Taşçı, 2013). Bu nedenle, demans hastalarının bakımında ailelere önemli sorumluluklar düşmektedir.

1.1. Alzheimer Hastalarının Bakım Modelleri

1.1.1. Evde bakım

Evde bakım hizmetleri, hastanın öz bakım gereksinimlerini karşılayamayacak kadar yaşlı veya engelli olması durumunda hastaneler, yerel yönetimler, toplum sağlığı merkezleri vb. destek, aile üyelerini hastalık ve hasta bakımı hakkında bilgilendirme ile sorumludur. Evde bakım hizmetlerinin amacı, yaşlının özdeğer duygusu çerçevesinde yaşlının mevcut ihtiyaçlarını en iyi şekilde karşılamak, yaşlının işlevselliğini arttırmak, fiziksel güçlerini korumasına ve bağımsız yaşamasına yardımcı olmaktır (Ardahan, 2017).

Türk toplumunun aile yapısına, yaşam tarzına ve geleneklerine bakıldığında yaşlıların aile içinde saygın bir yere sahip olduğu görülmektedir. Toplumsal yapının bu etkisinden dolayı aile içindeki yaşlılar, amaca yönelik bir kurumda yaşamaktansa aileleriyle birlikte yaşamayı tercih etmektedirler. Sadece yaşlılar değil, onların çocukları ve diğer aile bireyleri de bu tercihe sahiptir. Bu nedenle ülkemizin emeklilik kurumları olması gerektiği gibi gelişmemiştir. Ülkemizde bu tür kısıtlamaların, demanslı bireylere bakım veren kişilerin diğer ülkelerdeki insanlara göre daha fazla bakım yüküne sahip olmalarına, duygusal sıkıntı ve psikolojik stres yaşamalarına neden olduğu düşünülmektedir (Ören, 2016). Alzheimer hastasına bakım veren aile bireylerinin günlerinin büyük bir bölümünü hasta bakımına ayırmak zorunda olmaları, süreçten olumsuz etkilenmelerini ve psikososyal, sağlık ve maddi sorunlar yaşamalarını kaçınılmaz kılmaktadır. Demans ve Alzheimer hastalarına bakan aile bireylerinin evde bakıma ihtiyaç duyduğu durumlarda, hemşire ve doktorlardan oluşan bir ekibin hastayı ziyaret edip muayene edeceğini, pansuman, gerekli tetkikler, egzersiz, kateter yerleştirilmesi ve reçeteli ilaçlar sağlamaktadır (Küçükgüçlü, Şentürk ve Söylemez, 2017).

Bakıma muhtaç hastalara ve onlara bakan aile üyelerine sosyal ve psikolojik destek hizmetleri gibi çeşitli hizmetler de sunulmakta, hastalara evde ücretsiz bakım sağlanmaktadır. Ayda 4 kez başvuranlara ücretsiz olarak sunulan bu hizmet, bakıma muhtaç hastaların günlük ihtiyaçlarını, hijyen bakımını, yataklık hastalarda görülen yaraların tedavisini, ilaçları, nefes egzersizlerini vb. sağlık bakımı sunmaktadır. Hastanın evine giden deneyimli personel, hasta yakınlarına bu tür işleri bağımsız olarak yapabilmeleri için gerekli eğitimi verirler (Şahin, 2019).

1.1.2. Kurumsal bakım

Kurum bakımı, hemşirelik bakımında güçlük çeken, yardıma ihtiyacı olan veya evde bakıma muhtaç durumdaki hastaların kişisel, sosyal ve psikolojik gereksinimlerini karşılayan, boş zaman aktivitelerini uzman eşliğinde

değerlendiren bakım biçimidir. Personel tarafından yürütülen bu bakım tekniğinde, sosyal ilişkiler artırılır ve çeşitli etkinlikler sağlanır (Şahin, 2019).

1.1.3. Yatılı bakım merkezi

Birçok yaşlı yetişkin, hayatlarını bağımsız olarak yönetmelerini engelleyen ve bakım gerektiren fiziksel veya nörolojik rahatsızlıklardan muzdariptir. Bu amaçla, yalnız yaşayan hasta veya engelli yaşlılara bakım ve rehabilitasyon hizmetleri verilmektedir. Alzheimer hastalığı olan kişilerde Alzheimer ilerledikçe, önemli bilişsel gerileme, dil ve psikomotor becerilerin kaybı, yardım gerektiren durumlar ve başkalarına bağımlı hale gelme gibi bir dizi aşamadan geçerler (Nazlıer Keser, 2019). Örneğin uzun süreli bakıma ihtiyaç duyan bu kişiler yalnız yaşıyorsa, bağımlılık derecesi yüksekse, bakımının aile bakım yeteneği yetersizse veya hastalık bakım gerektirecek kadar gelişmişse kurumsal bakım desteğine ihtiyaç duyulur. Bu süreçte aile bakımı yetersiz kalmakta ve daha fazla bakıma ihtiyaç duyulmaktadır. Yatılı huzurevleri özellikle bu ihtiyaç grubuna hitap eden bir hizmet olmakla birlikte tıbbi bakım, özel bakım, fizyoterapi, uğraşı terapisi, solunum terapisi ve konuşma terapisi gibi iyileştirici tedavi hizmetleri de bulunmaktadır (Dölek Önal, 2012).

Profesyonel eğitimli personel sağlayarak demans ve Alzheimer hastaları için ayrılmış özel bir bakım merkezi, bu hasta grubuna özel etkinlikler, özel olarak tasarlanmış alanlar, özel yemek salonları, ayrı büyük, özel iletişim gibi özelliklerle ayırt edilir (Akyar, 2011).

1.1.4. Gündüz bakım merkezi

Gündüz bakım evleri, yaşlılar için başka bir hizmet modelini temsil etmekte olup, işlevsel engelli, engelli, kronik hasta veya rehabilitasyona ihtiyaç duyan yaşlılar için bağımsız yaşamayı desteklemektedir (Şahin, 2019). Gündüz bakım hizmetlerinin amacı, yaşlıların benlik saygısını artırmak, güçlü ve bağımsız bir yaşam sürmelerine yardımcı olmak ve iyilik halini sürdürmektir (Dölek Önal, 2012). Ayrıca ayaktan bakım merkezleri, sadece bakıma muhtaç hastaların değil, evde Alzheimer hastalarına bakan aile bireylerinin de bakım yükünü azaltmaktadır. Yani bakım verenin bakım verme sürecindeki olumsuz ve yıpratıcı etkilerden etkilenmemesini sağlar. Dolayısıyla aile üzerindeki stresi azaltır, psikolojik ve sosyal sıkıntıları en aza indirir. Bunun yanı sıra Alzheimer gündüz bakımevleri hasta ailelerine bir takım olanaklar da sağlamakta olup; bu, ailelere bakım konusunda bilgi vermek, hastalık ve bakım konusunda uzmanlardan destek alarak eğitim ve seminerler düzenlemek ve psikolojik destek olarak özetlenebilir (Şahin, 2019).

Aile bireylerinin tam zamanlı bakım verenleri için kreşler, bakım verenlere hasta bakımevindeyken ihtiyaç duydukları özel zamanı vererek, dinlenmelerini, diğer görevlerini yapmalarını ve kendilerine zaman ayırmalarını sağlayarak fayda sağlar. Aynı zamanda bakım merkezinde müzik, egzersiz programları gibi aktivitelere katılma ve sosyalleşme fırsatları sunarak hastalara fayda sağlamaktadır (Alzheimer Derneği, 2017).

1.1.5. Kısa süreli bakım merkezi

Yarı zamanlı ya da tam zamanlı bakıcılar tarafından uygulanan kısa süreli bakım merkezlerinde; süre olarak bir gece, bir gecedan fazla (birkaç gün), hatta haftalarca süren bir bakım hizmetidir. Bu bakım hizmetinde evde bakıcının her daim sorumlu olduğu geçici bir bakım desteği uygulanmaktadır (Day ve ark, 2000). Demans Hemşirelik Modeli raporunda, geçici bakım hizmetleri kapsamında huzurevlerinin “üç kısa güne kadar” veya en az on gün uzun süreli kalış seçeneği bulunmaktadır. Ancak her iki bakımın da ihtiyaçları karşılamaktan uzak olduğu söylenmekte ve birkaç kurumda Alzheimer hastalarının ihtiyaçlarına cevap veren geçici bakım üniteleri bulunmaktadır (Şahin, 2019). Alzheimer’lı birine bakmak, bakıcının fiziksel ve zihinsel hastalık geliştirme riskini artırır. Bunun için geçici bakım hizmetleri, bakıcının ailesinin veya bireyin ruh ve beden sağlığını korumaya yönelik bakım sağlayan gönüllü kuruluşlar, destek hizmetleri ve belediyelerden mali yardımlar bulunmaktadır (Onat Kaya ve Çelik, 2018).

Kısa süreli bakım hizmetlerini evde bakım hizmetleri ve kurumsal bakım hizmetleri olarak ikiye ayrılabilir. Evde sağlanan kısa süreli bakım hizmetleri, bakıcının yokluğunda dinlenme sağlamak veya psikolojik çöküntü veya tükenmişlik sendromunu önlemek için profesyonel asistanlar veya kişisel bakım asistanları tarafından sağlanan evde sağlık yardımını içerir. Bu çerçevede banyo, giyinme, yemek yeme gibi günlük yaşam aktiviteleri karşılanmakta, aynı zamanda yıkanma, yemek yapma gibi küçük ev işlerine de yardım edilmektedir. Kurumlaşmış kısa süreli bakımda, bir bakım personelinin yokluğunda birkaç hafta geçici bakım sağlanabilir (Erkan ve İtuntaş, 2019). Kısa süreli bakım, kendilerini stresli veya sıkıntılı bulan ya da uzun bir ara ya da tatile ihtiyaç duyan aileler için önemli bir hizmet olabilir. Öte yandan, yeni yerler ile tanışmak bazen Alzheimer veya demans hastalarında olumsuz bir etki yaratabileceğinden, molada kaldıkları süre boyunca hastanın aşinalık ve sevgisinden bazı unsurların olması, kalış sürecini de olumlu yönde etkileyebilir (Soner ve Aykut, 2017).

2. Gelecekte Amaçlanan Tedaviler

Alzheimer’ın gelecekteki tedavisine yönelik araştırmalar, etiyolojik patolojileri hedeflemeyi içerir. Aynı zamanda nörolojik gerilemenin

yavaşladığı ya da durduğu anormalliklerin hangisinin hedef olduğu ve bununla beraber tedaviye ne kadar erken başlanması gerektiği noktasında olan araştırmalar sürdürülmekte ve konu ile ilgili birçok tartışma da devam etmektedir. Başka bir yaklaşım ele alındığında ise bilişsel işlev geliştirilirken, transkortikal ağların güçlendirilmesi ile beraber internöron bağlantılarının da geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Önceki çalışmalardan, yüksek riskli grupların erken tanımlanmasının ve ardından prelinik aşamada tedavinin Alzheimer'ın ilerlemesini yavaşlatmak veya durdurmak için en olası yaklaşımdır (Keleş ve Özalevli, 2018).

Genetik yatkınlığı veya daha yüksek Alzheimer demansı riski olduğunu düşündüren biyobelirteçleri olan asemptomatik hastaları kaydetmek için tasarlanmış devam eden bir klinik araştırmanın sonuçlarının önümüzdeki on yılın başlarında çıkması bekleniyor. AB/ABD/ Alzheimer Klinik Araştırmalar Çalışma Grubu, 2016'da hasta alımı ve elde tutma, altyapı geliştirme ve biyobelirteçler ve klinik sonuçların objektif testi de dahil olmak üzere hasta değerlendirmesinin en etkili ölçütlerini belirlemek amacıyla bu tür birkaç denemeyi incelemiştir (Weller ve Budson, 2018).

Tespit edilen devam eden zorluklardan bazıları, işe alma ve işe alım başarısızlıkları için zaman çizelgeleri, belirli ilaçlarla ilgili önceki çalışmalara dayalı olarak başarıyı tahmin etme zorluğu ve bu tür büyük ölçekli klinik araştırmaların toplam maliyetini içeriyordu. Araştırmacılar arasında daha fazla işbirliği, özel ve kamu finansmanı ve yüksek riskli popülasyonların taranması yoluyla klinik araştırma başarısının daha iyi tahmin edicileri oluşturulabilir.

3. Alzheimer Hastalığının Tedavisi

Mevcut tedavi stratejileri, Alzheimer'i temelden tedavi etmek için henüz mümkün değildir. Öte yandan, hastaların kognitif fonksiyonlarını görece iyileştirmek, emosyonel ve mental değişiklikleri kontrol altına almak ve hastaların yaşam kalitelerini yükseltmek için klinik uygulamada bazı palyatif bakım yöntemleri uygulanmaktadır (Lleó ve ark., 2006). Günümüzde Alzheimer ile ilişkili bilişsel bozukluğu tedavi etmek için kullanılan ilaçlar iki temel mekanizma ile çalışmaktadır. Alzheimer hastaları için bu ilaçlar, onların beyinlerinde zayıflamış olan kolinerjik nörotransmisyonu güçlendirmektedir. Bunun haricinde ise artmış olan glutaminerjik nörotransmisyonu azaltma ihtimali de söz konusudur.

Alzheimer hastalığının tedavisinde sürekli olarak kullanılan ilaçlar olan asetilkolinesteraz inhibitörleri, kolinerjik sinapslardaki ACh miktarını artırarak kolinerjik nörotransmisyonu potansiyalize eden ilaçlardır. Takrin, rivastigmin donepezil ve galantamin Alzheimer tedavisi için geliştirilmiştir.

Tüm bunlar aynı zamanda ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan kolinesteraz inhibitörleridir (Bassil ve Grossberg, 2009). Galantaminin ayrıca allosterik bir nikotinik reseptör modülatörü olduğu gösterilmiştir (Aronson ve ark., 2009). Bu ilaçlardan biri olan takrinin potansiyel hepatotoksitesi, klinik kullanımını sınırlar (Kelley ve Petersen, 2007).

Alzheimer hastalığında glutaminerjik sistemin kronik stimülasyonu ve artmış hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonlarının nöronal eksitotoksiteye, nöronal kayba ve bunun sonucunda nöronal disfonksiyona yol açtığı bildirilmiştir (Lleó ve ark., 2006). Rekabetçi olmayan NMDA reseptörü antagonisti memantin, Alzheimer hastalığında aşırı glutamaterjik aktiviteyi azaltmak için geliştirilmiş ve Alzheimer tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (Kelley ve Petersen, 2007).

Alzheimer hastalığı olan hastalarda hafıza kaybını azaltmak için kullanılan tedavilere ek olarak bu hastalardaki davranış değişiklikleri ve psikiyatrik semptomlar yönetilmelidir. Bunun için oksazepam, lorazepam, buspiron gibi anksiyolitikler, fluoksetin, sertralin, paroksetin gibi antidepresanlar, risperidon, haloperidol, olanzapin, ketiapin gibi antipsikotikler, trazodon, zolpidem, temazepam gibi sedatif/hipnotikler kullanılmaktadır (Demir Özkay, Öztürk ve Can, 2011).

4. Alzheimer Tanı ve Tedavisinde İletişimin Önemi

4.1. Hasta İle İletişim

Yaşlılar arasındaki iletişimi etkileyen birçok faktör vardır. Yaşla birlikte meydana gelen fiziksel değişiklikler nedeniyle iletişim güçlüğü; görme, işitme kaybı, yaşlı erişkinlerde azalan sosyal destek ve çevredeki psikososyal değişikliklere yol açabilir. Bilişsel bir bozukluk olmamasına rağmen, birçok fiziksel değişiklik kişinin benlik kavramını, özgüvenini ve iletişim kurma yeteneğini etkileyebilir. Bu nedenle ileri derecede bilişsel gerileme yaşayan Alzheimer hastalarında iletişim en önemli sorunlardan birini oluşturmaktadır (Ünsal Barlas ve Onan, 2010). Hemşireler, Alzheimer hastalığı olan bir hastayla iletişim kurarken hastanın semptomlarını ve davranışlarını dikkate almalıdır. Genel olarak sağlık çalışanları, şu noktalara dikkat etmelidir (Aştı 1998):

- Odaya girdiklerinde ve sohbet etmeye başlamadan önce kendilerini tanıtmalıdır.
- Net, basit, yavaş konuşmalıdır.
- Tıbbi terimlerden kaçınmalıdır.

- Ad ve unvana göre adres (varsa) sorulmalıdır,
- Anlamak ve yanıt vermek için zaman tanınmalıdır,
- Bağırmadan normal bir tonda konuşmalıdır,
- Gerekirse dokunarak konuşmak,
- Hastanın ne demek istediğini anlamaya çalışmalı,
- Hastanın utanacağı davranışlarda bulunmamalıdır,
- Hastanın vücut dilini gözlemlemek ve kendi vücut dilini doğru kullanmak,
- İyi hatırladığı şeyler hakkında konuşması için onu cesaretlendirmek,
- Kavramları teker teker açıklamalıdır,
- Kendinden emin olmak,
- Savunmacı bir tavır almak yerine temel nedene ulaşmaya çalışmak,
- Sosyal ilişkileri desteklemek,
- Günlük aktivite planı geliştirmek.

Alzheimer hastalığı olan kişilerde yalnızlık ve kaygı duygularıyla mücadele etmek için sosyal bağlantılar önemlidir. Ayrıca etkileşimlerin sıklığı, kişinin kendisinden ve hayatından duyduğu memnuniyetle doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle sağlık çalışanları, hastaların sosyal ilişkilerini düzenlemede ve desteklemede rol almalıdır (Savaşır 1999). Hastanın bir boşlukta kaybolmuşluk hissine bağlı olarak geliştirebileceği saldırganlık ve gezinme davranışı gibi konularda bol bol konuşmak, dinlemek ve yazmak önemlidir. Dil kolay anlaşılır olmalı, hastaya karşı sabırlı olmalı ve hastayı zorlamamalıdır. Ayrıca ajitasyon ve saldırgan davranışı tetikleyen olayların saptanması ve ortadan kaldırılması önemlidir (Öcal ve Kuzugüdenlioğlu 1999).

Sanrı ve halüsinasyonlar görüldüğünde söylenenlerin doğruluğu sorgulanmamalı, ses tonuna dikkat edilmeli, hastanın dikkati başka yöne çevrilmeli, hastanın suçlayıcı ifadeleri bireyselleştirilmemeli, hasta kendinden emin konuşmalıdır (Aştı 1998). Hastayla ilgilenirken mahremiyetine saygı gösterilmeli ve beden dilini gözlemleyerek sözsüz mesajlara dikkat edilmelidir.

Bakım verenin teknik ve terapiden çok; samimi tutumu hastanın hayatına olumlu bir anlam katar. Hastaları kabul etmek ve onaylamak etkili bir yaklaşımdır. Günlük aktivitelerinde olumlu davranışları görmek ve pekiştirmek önemlidir. Hastaların uzun süreli bakımında koşulsuz sevgi ve

yakın ilişkiler çok önemlidir. Alzheimer hastalığı olan kişilerle iletişim sırasında bağlamsal faktörler de dikkate alınmalıdır. Servise giriş ve çıkış hızı çok hızlı olmamalıdır; aksi takdirde anksiyete ve depresyon artacaktır. Ortamdaki gürültü, ses, ışık gibi aşırı uyaranlar strese neden olabileceği için azaltılmalıdır. Hastanın bulunduğu ortamda, hasta güvenliği ve mahremiyet gereklilikleri mümkün olduğunca karşılanmalıdır (Ünsal Barlas ve Onan, 2010).

4.2. Hastanın Ailesiyle İletişim Kurmak

Alzheimer hastalığı her geçen gün daha fazla insanı etkilemekte, kronik ve bağımlılık yapan bir hastalık olması nedeniyle hem bakım verenler hem de hastalar için zorlu bir süreçtir. Bu süreçte aile üyeleri fiziksel, sosyal, duygusal ve mali sorunlarla karşı karşıya kalmaktadır (Öcal ve Kuzugüdenlioğlu 1999). Alzheimer teşhisi konan hastaların davranışları bozulur ve kendi yaşamlarını sürdüremez hale gelirler. Bu da aile rollerinde değişikliklere yol açar ve aile üyelerini olumsuz etkiler. Hastanın günlük yaşamını sürdürebilmesi için ailesinin desteğine ihtiyacı vardır. Hastanın bu durumu aile üyeleri için önemli bir stres kaynağıdır (Farcnik ve Persyko 2002). Hastanın sürekli bakım ihtiyacı, aile üyelerinin sosyal yaşamlarını, iş stresini ve aile sorunlarını olumsuz etkileyebilir. Bu durum, bakıcılar için ikincil bir stres kaynağıdır. Aile bireylerinde kronik yorgunluk, öfke, suçluluk, hastaya karşı utanç, gelecek kaygısı, hastaya karşı artan ilgi, çatışma, sosyal bağlam kaybı, kişisel zamanın kısıtlanması ve depresyon gelişebilir. Ailelerin bu sorunlarla baş edebilmelerinin en önemli anahtarı iletişimidir (Ünsal Barlas ve Onan, 2010).

Aileler, beden dilini dikkatle gözlemleyerek ve dinleyerek hastalar hakkında bilgi edinebilirler. Sözsüz iletişim, bakım vereni birçok konuda bilgilendirirken, karşılıklıdır ve hem hastadan hem de bakım verenden hassasiyet ister. Bu anlamda bakım verenler her şeyden önce kendi vücut dillerinin farkında olmalıdır. Hastanın kafası ne kadar karışık olursa olsun bilgiyi kısmen de olsa algılayabilir (Seman 2003). Sözsüz iletişimin bir diğer önemli unsuru dokunmadır. Hassas ve nazik dokunuş önemlidir. Hasta kendini tehdit altında hissediyorsa dokunmayı yanlış yorumlayabilir ki bu durumda dokunma tehdit edici olabilir. Bakım verenin ses tonu iletişim sürecinde önemlidir. Normal bir tonda konuşulmalı, bu bağlamda ses tonu çok yüksek veya çok düşük olmamalıdır. Ses tonunun emir verici ve alaycı olmaması iletişim sürecini olumlu yönde etkiler (Ünsal Barlas ve Onan, 2010).

Ortaya çıkabilecek herhangi bir değişiklik durumunda, Alzheimer hastası bu durumdan rahatsız olabilir. Bununla beraber hasta üzerinde kaygı, kafa karışıklığı, huzursuzluk artabilir. Bu bağlamda ise aile, hastaya uygun düzenli

bir ortamın oluşturulması ve sürdürülmesi konusunda bilinçlendirilmelidir. Hastayı tanımak için her gün aynı saatte uyanma, yemek yeme, ilaç alma ve egzersiz yapma gibi aktivitelere izin veren sabit bir program oluşturulmalıdır. Ayrıca hastanın her gün çalışılan saat ve yer, tarih, mevsim, hava durumu ve aile fotoğraflarının yer aldığı bir panodan oluşan bir oryantasyon köşesi hazırlanması, hasta ile iletişim konusuna yardımcı olur (Öcal ve Kuzugüdenlioğlu, 1999).

4.3. Sağlık Çalışanlarının Aile Danışmanlığı Sırasında Dikkat Etmesi Gereken Unsurlar ve Öneriler

Ülkemizde yaşlı bakımı geleneksel olarak aile yaşamının bir parçasıdır. Yaşlılara önemli sağlık sorunları olmadıkça özel bakım verilmez. Sağlık sorunları olan yaşlıların bakımı, sağlıklarının izlenmesi ve iyileşmelerine yardımcı olmak aile bireylerine farklı sorumluluklar yüklemekte ve yaşamlarında önemli değişiklikler yaratmaktadır. Bu koşullardaki değişiklikler “yaşam stresi” olarak kabul edilebilir. Literatürde buna “bakım veren stresi” adı verilir ve bakım verenlerdeki fiziksel ve psikolojik stresi tarif eder (Baltaş 2000).

Aile bireylerindeki sağlık sorunları aile dinamiklerini ciddi şekilde etkileyebilmektedir. Aileler hasta ve hastalıkla ilgili kaygılarla baş edebilmek, hastalığa uyum sağlayabilmek ve gerekli davranış değişikliklerini yapabilmek için eğitime, rehberliğe ve desteğe ihtiyaç duyarlar (Aştı 1998). Bu durumda sağlık çalışanları ailelerle ilgilenirken birçok yönü göz önünde bulundurmalıdır. Aileye hastalık ve gidişatı hakkında bilgi vermekle başlar. Tıbbi terim kullanılmaması, aile bireylerinin sorularına söylendiğinde açık ve anlaşılır bir şekilde cevap verilmesi önemlidir.

Hasta bakımında ortaya çıkan davranış sorunlarının üstesinden gelebilmek için aile bireylerinin hastalara basit görevler vermeleri, gününbirlik gezilerde desteklemeleri ve ceplerinde her zaman adres ve telefon numaralarını gösteren bir kimlik bulundurmaya özen göstermeleri, gündüz uyumalarını ve gece uyumalarını önlemek ve evde yeni bir ortam yaratılması konusunda belirli öneriler vermeleri gerekir. Güvenli alanda olması gereken hastaların aynı zamanda, yeterli paraya sahip olmaları gerekir. Aynı saatte, aynı odada yemek yemelerini önerilmelidir. Ayrıca sağlık çalışanları, ailelere duygusal ifade olanağı sağlayarak stres ve kaygı ile baş edebilecek derin nefes egzersizleri, progresif gevşeme, pozitif düşünme, zaman yönetimi ve öfkeyle baş etme becerilerini öğretmeli ve onları destek gruplarına yönlendirmelidir (Ünsal Barlas ve Onan, 2010).

Sağlık çalışanlarının hastalar ve aileleri ile ilgili sorunları belirlemeleri ve bu konulardaki bilgilerini bakım planları geliştirmek için kullanmaları önemlidir. Bu nedenle sağlık çalışanlarının hastalık ve hasta/aile bireylerini

nasıl tedavi edecekleri konusunda eğitim almaları gereklidir. Bir bakım planı geliştirmek, kendileri ve hasta/aile için stres ve kaygıyı azaltmak açısından önemlidir. İletişimin tüm kronik hastalıklarda stresi azaltmak için önemli bir araç olduğu iyi bilinmektedir. Bu bilinçle hemşirelerin iletişim konusundaki bilgi ve becerilerini artırmak ve bu becerileri hastaların ve kendilerinin yararına kullanabilmeleri için uygulamalı eğitimlere katılmaları sağlanmalıdır (Başol, 2018).

5. Referanslar

- Adalı, A., Yirün, A., Koçer-gümüşel, B. ve Erkekoğlu, P. (2020). Alzheimer Hastalığının Gelişiminde Biyolojik Ajanların Olası Etkileri. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44 (1), 167-187.
- Akpınar, B. (2009). Alzheimer Hastalığı, Hafif Kognitif Bozukluk Ve Vasküler Demans Seyrinin Klinik Ve Nöropsikolojik Açıdan İncelenmesi, Bilim Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir.
- Akyar, İ. (2011). Demanslı hasta bakımı ve bakım modelleri. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*, 18(2), 79-88.
- Alzheimer Derneği. (2017). 2017 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement*, 13: 325-373.
- Ardahan, M. (2017). Evde Bakımda Sosyal Politikalar ve Evde Bakım Hemşireliği. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 26 (1), 38-43.
- Aronson, S., Van Baelen B., Kavanagh S. ve Schwalen S. (2009). Optimal dosing of galantamine in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: post Hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs Aging*, 26(3), 231-239.
- Aştı, N. (1998). Demanslının Evde Bakımı ve Aileler İçin Başa Çıkma Yolları. I. Ulusal Evde Bakım Kongresi Kitabı. M.Ü. Teknik Eğitim Fakültesi Matbaa Birimi, İstanbul, 193-200.
- Baltaş, Z. (2000). Sağlık Psikolojisi Halk Sağlığında Davranış Bilimleri. *Remzi Kitabevi*, İstanbul, 282-283.
- Baral Kulaksızoğlu, I. (2009). Alzheimer'li Hastalarda Görülen Psikiyatrik ve Davranışsal Sorunlar. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Dergisi*, 2(1), 36-44.

- Bassil, N. ve Grossberg G.T. (2009). Novel regimens and delivery systems in the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, 23(4), 293-307.
- Başol, E. (2018). Hasta İle Sağlık Çalışanları (Doktor Ve Hemşire) Arasındaki İletişim Sorunları Ve Çözüm Önerileri. *International Anatolia Academic Online Journal Social Sciences Journal*, 4 (1), 76-93.
- Bateman, R.J., Xiong C. ve Benzinger T.L. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 367(9), 795–804.
- Day, K., Carreon D., Stump C. (2000). The Therapeutic Design of Environments for People With Dementia: A Review of the Empirical Research. *The Gerontologist*, 40 (4), 397-416.
- Demir Özkay Ü., Öztürk Y. ve Can Ö. (2011). Yaşlanan Dünyanın Hastalığı: Alzheimer Hastalığı. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 18(1), 35-42.
- Dölek Önal, B. (2012). Evde ve kurumda uzun süreli bakım. *Klinik Gelişim*. 25:94- 101.
- Erkan, H. ve Altuntaş, M. (2019). Evde Sağlık Hizmeti Alan Hastalarda Bakım Yükünün Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, 19 (3), 591-601.
- Farcnik, K. ve Persyko M.S. (2002). Assessment, measures and approaches to easing caregiver burden in alzheimer's disease. *Drugs Aging* 19 (3): 203-215.
- Gök Uğur, H., Orak, O. S., Yaman Aktaş, Y. ve Enginyurt, Ö. (2018). Alzheimer Tanılı Hastaya Ev Ortamında Bakım Veren Bireylerin Hastalarıyla İlgili Yakındıkları Hastalık Semptomları. *Ankara Medical Journal*, 18 (4), 601-611.
- Güler, S. (2011). Yaşlılarda Yürüme Bozuklukları ve Kognitif Yıkım Arasındaki İlişki. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 24 (4), 331-339.
- İldem, S. (2021). Alzheimer Demansta Başlangıçtaki Nöropsikiyatrik Envanter İle Bakılan Davranışsal Semptomların Bilişsel Bozulma İle İlişkisi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- Keleş, E. ve Özalevli, S. (2018). Alzheimer Hastalığı ve Tedavi Yaklaşımları. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 3 (2), 39-42.
- Kelley, B.J. ve Petersen R.C. (2007). Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neurol Clin, 25(3), 577- 609.
- Kurban, N. K., Zencir, M., Kartal, A. ve Şahiner, T. (2010). Alzheimer hastalığı olan ve olmayan yaşlı bireylerin yaşam kalitesi ve depresyon düzeylerinin karşılaştırılması. Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi, 3 (1-2), 34-43.
- Küçükgüçlü, Ö., Şentürk, S. G. ve Söylemez, B. A. (2017). Alzheimer Hastalığı Olan Bireye Bakım Veren Aile Üyelerinin Bakım Verme Sürecindeki Deneyimleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 10 (2), 68-78.
- Leventoğlu, A. (2022). Alzheimer Hastalığı. <https://www.alevleventoglu.com/tr/tedavi-alanlari/noroloji-beyin-ve-sinir-hastaliklari-tedavi-alanlari/alzheimer> Erişim Tarihi: 10.12.2022.
- Lleó, A, Greenberg SM, Growdon JH. (2006). Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. Annu Rev Med, 57, 513-33.
- Nazlır Keser, E. N. (2019). Alzheimer Hastalarına ve Bakım Verenlere Yönelik Sosyal Politikalar: Türkiye – Almanya Karşılaştırması. Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Dergisi, 20 (45), 93-118.
- Onat Kaya, H. ve Çelik, Y. (2018). Hasta Bakım Yüğü: Alzheimer Hastalarına Bakım Verenler Arasında Bir Çalışma. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 21 (4), 625-640.
- Öcal A, Kuzugüdenlioğlu D (1999). Alzheimer Hastalığında Tanıdan Tedaviye. Türkiye Klinikleri Dergisi Eki Psikiyatri, 1(1), 1-14.
- Ören, N. (2016). Alzheimer hastalarına bakım veren bireylerin bakım yükü ve tükenmişlik durumları arasındaki ilişki. Yüksek Lisans Tezi. Beykent Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Özçelik, A. B., Akdağ, M., Ergün, M. ve Uysal, M. (2019). Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Yeni Yaklaşımlar. Erzincan University Journal of Science and Technology, 12 (2), 1149-1159.
- Özdemir, Ü. ve Taşcı, S. (2013). Kronik hastalıklarda psiko-sosyal sorunlar ve bakım. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 1 (2), 57-72.

- Savaşır, I. (1999). Yaşlılık. Sağlık Psikolojisi. (Ed: Ülgen H. Okyayuz).Türk Psikologlar Derneği Yayınları No:19. Ankara, 201-219.
- Selekler, K. (2012). Alzheimer Orta Yaşta Başlar. İstanbul: Melis Tellioglu, S. B. (2011), Alzheimer Hastalığı, Hafif Kognitif Bozukluk Ve Vasküler Demans Seyrinin Klinik ve Nöropsikolojik Açidan İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin.
- Seman, D. (2003). Listen with the ears of your heart. caring for people with alzheimer's disease involves much more than ADLs. Nursing Home Magazine September, 34-37.
- Soner, S. ve Aykut, S. (2017). Alzheimer Hastalık Sürecinde Bakım Veren Aile Üyelerinin Yaşadıkları Güçlükler ve Sosyal Hizmet. Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 3 (2), 375-387.
- Szekely C.A., Breitner J.C. ve Zandi P.P. (2007). Prevention of Alzheimer's disease. Int Rev Psychiatry 19(6), 693- 706.
- Şahin, D. (2019). Fiziksel Çevrenin Alzheimer Hastalığındaki Yeri Ve Önemi: Farklı Tipteki Özel Alzheimer Bakımevleri İçin İç Mekân Tasarım Kriterlerinin Geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü.
- Ünsal Barlas G. ve Onan N. (2010). Alzheimer Hastası Ve Aileleri İle İletişim. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 11(4), 105-111.
- Weller, J. ve Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment[version 1; referees: 2 approved]. F1000Research, 7(F1000 Faculty Rev):1161 Last updated: 01 AUG, 1-9.
- Yıldız, N. ve Yüce, O. (2014). Alzheimer Hastalığını Etkileyenpsiko-Sosyal Faktörleri Saptayarak Alzheimer Hastalarına Yönelik Tıbbi Sosyal Hizmet Müdahaleleri Geliştirme. Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi, 0 (4), 36-48



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 20



Fiberle Güçlendirilmiş Postlara Güncel Bir Bakış
(Merve Utar, Fatma Pertek Hatipoğlu)

Fiberle Güçlendirilmiş Postlara Güncel Bir Bakış

Merve Utar¹, Fatma Pertek Hatipoğlu²

¹*Protetik Diş Tedavisi Uzmanı Serbest Diş Hekimi,*

E-mail: dtmerveutar@gmail.com

²*Dr.Öğr. Üyesi, Ömer Halisdemir Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti*

Anabilim Dalı, E-mail: pfatma@ohu.edu.tr

1. Giriş

Endodontik tedavi görmüş dişlerin prognozu yalnızca uygulanan kök kanal tedavisinden değil aynı zamanda yapılacak restorasyonun tipinden de etkilenmektedir. Dişte meydana gelmiş olan madde kaybının ardından yapılacak restorasyona bir kök kanal postunun dahil edilip edilmemesi değerlendirilmesi gereken seçeneklerdendir ¹. Bu açıdan döküm metal postlar, uzun yıllardır altın standart olarak kullanılıyor olsa da özellikle anterior bölge için daha estetik materyaller geliştirilmektedir. Bununla beraber prefabrike postların kullanılmasıyla, geleneksel yöntemin gerektirdiği zaman ve uzun laboratuvar prosedürleri elimine edilmiş olmaktadır. Son yıllarda fiberle güçlendirilmiş ve seramik estetik postlarda önemli gelişmeler yaşanmaktadır ².

Karbon fiber postlar, prefabrike cam ve kuartz fiber postlar, polietilen fiber postlar ve hollow fiber postlar fiberle güçlendirilmiş post çeşitlerini oluşturmaktadır ³. Karbon fiber postlar koyu renklerinden ötürü estetik restorasyonlar için avantaj oluşturmamaktadır. Ayrıca kompozit rezin korla bağlantısının zayıf olması ve radyoopak olmaması dezavantajları arasında sayılmaktadır. Cam ve kuartz fiber postlar, epoksi polimer veya metakrilat matrisle bağlanmış, önceden gerilip silanlanmış cam veya kuartz fiberden oluşmaktadır. Polimer matris, kuvvetleri fiberlere iletirken fiberler de dayanıklılık ve katılığı sağlamaktadır. Bu postlar çok iyi estetik özelliklere ve bükülme dayanımına sahip olmakla beraber, dentine benzer elastisite modülü sergilemekte ve laboratuvar prosedürlerini elimine etmektedir. Ayrıca gerekli durumlarda kök kanalından uzaklaştırılması kolaylıkla mümkün olmaktadır ⁴. Polietilen fiber postlar, plazma uygulanmış yüksek molekül ağırlıklı polietilen fibrillerden oluşmaktadır. Çapraz bağlı yapısı üstün bir mekanik kilitlenme sağlamaktadır. Fiberin yüzeyel gerilimi soğuk gaz plazma uygulaması ile azaltılmaktadır ve bu işlem rezin materyallerle iyi bir kimyasal bağlantı sağlamaktadır. Bu tür fiber postlar iyi retansiyon ve kırılma dayanımına sahip olmalarına rağmen maliyetinin yüksek olması günlük kullanımını sınırlandırmaktadır ³. Hollow fiber postlar, fiberle güçlendirilmiş

plastik içi boş bir postun içerisine restoratif materyalin kanal boyunca enjekte edilmesi ile oluşmakta ve kullanılmaktadır ⁵.

Bu derlemede, fiberle güçlendirilmiş postların kullanımı, yapısı, kullanımında dikkat edilmesi gerekenler, simantasyon işlemleri ve mevcut postlar üzerinde durulmaktadır.

2.Fiber Post İçin Kök Kanal Hazırlığı

Kök kanallarında kullanılacak post sistemine uygun olarak mekanik bir hazırlık yapılmaktadır. Apikalde en az 4 mm guta perka kalmasına dikkat edilerek kök kanal dolgu maddesi uzaklaştırılmakta ve tercih edilen posta uygun bir drille kanal şekillendirilmektedir. Kök kanalları irrigasyonla temizlendikten sonra kurutulup fiber postların simantasyon aşamasına geçilmektedir. Bu noktada postun retansiyonu için hem post yüzeyi hem de dentin yüzeyi için çeşitli materyaller kullanılarak yüzey işlemi uygulanabilmektedir. Fakat rutin uygulamada firmanın önerileri takip edilmelidir. Rezin siman kök kanalına lentülo ile uygulandıktan sonra fiber post yerleştirilip polimerize edilmektedir ⁶. Simanın post yüzeyi yerine kanala uygulanması postun retansiyonunu artırmaktadır. Lentülo veya enjektör kullanılması rezin simanın ısınmasına neden olarak polimerizasyonu hızlandırabilmekte ve çalışma zamanını kısaltabilmektedir. Simanı hem kanal içine ve hem de post çevresine uygulamak için daha uzun bir süre gerekmektedir, bu da self ve dual-cure simanların çalışma süresini ve polimerizasyonunu etkilemektedir. Ayrıca, postun etrafına simanın uygulanması genellikle bir spatula ile yapıldığından, bu işlem hava kabarcıklarını önlemek açısından problem oluşturabilmektedir ⁷.

3.Fiber Postların Retansiyonuna Etki Eden Faktörler

Post uzunluğu, post çapı, tasarım şekli, kalan dentin miktarı, post yüzey işlemi ve kullanılan siman fiber postun retansiyonuna etki eden faktörler arasında sayılmaktadır ³.

Normal rezin simanlar pek çok değişkenden etkilenmektedir, ancak self adeziv rezin simanlar daha az teknik hassasiyet gerektirmektedir. Hekim tecrübesi de bu açıdan önemli bir parametre olmaktan çıkmaktadır. Fakat normal rezin simanlar kullanıldığında, postun etrafına siman uygulamadan kanala yerleştirmek, uygulayarak yerleştirmekten daha iyi sonuçlar göstermektedir ⁷. In vivo ve in vitro çalışmalar fiber post-core restorasyonlardaki başarısızlığın genellikle fiber post-rezin ve/veya rezin-dentin ara yüzeyindeki bağlanma probleminden kaynaklandığını göstermektedir ^{6,8}. Post materyalinin fibrilleri arasında bulunan polimer matriks yüksek oranda çapraz bağ içermekte ve bu durum onun bağlanma konusunda daha az yanıt oluşturmaya yol açmaktadır. Dolayısıyla rezin

siman ajanlarına ve diş yapısına bağlantı konusunda sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bu noktada, silan ajanı epoksi polimer matriksle rezin siman arasında bağlantıyı artırmak için kullanılmıştır, ancak silanın epoksi matriks üzerinde yeterince etkili olmadığı bildirilmektedir. Bu nedenle kimyasal ve mekanik yüzey işlemleri uygulanarak bağlanma dayanımı geliştirilmeye çalışılmaktadır. Hidroflorik asit ile pürüzlendirme mikro mekanik bağlantıyı güçlendirmek için kullanılmaktadır. Asitin etkisi zamana bağlı olarak değişmekte ve postun matriks ve fibril yapısından etkilenmektedir. Bu teknik cam fiberlerde önemli sayılabilecek hasara yol açabilmekte ve postun bütünlüğünü etkilemektedir ⁹. Hidroflorik asitin seramik matrikste bulunan camsı faz üzerindeki koroziv etkisi nedeniyle cam fiberler, kuartz fiberlerden daha zayıf görünmektedir ¹⁰. Dolayısıyla hidroflorik asit kullanımı, estetik fiber postların pürüzlendirilmesi için genel bir tavsiye olarak belirtilememektedir ⁹. Bir çalışmada %62 kuartz fiber %38 epoksi rezin matrikse ve %60 cam fiber %40 epoksi rezin matrikse sahip olan iki fiber post üzerine metilen klorid, hidrojen peroksit ve silan uygulanarak kompozit rezine bağlanma dayanımları kıyaslanmıştır. Metilen kloridin bağlanma dayanımı üzerinde anlamlı bir etkisi olmazken hidrojen peroksit kullanımının hem silan hem de metilen klorid kullanımına göre bağlanma dayanımını anlamlı ölçüde etkilediği bildirilmektedir ⁸. Post yüzeyine hidroflorik asit ve fumarik asit uygulamasının karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada dentin yüzeyine de fumarik asit uygulanan hidroflorik asit grubunun yalnızca post yüzeyine hidroflorik asit uygulanıp dentine bir işlem yapılmayan gruba göre bağlanma dayanımı konusunda anlamlı farklılık oluşturduğu belirtilmiştir. Fumarik asit ve hidroflorik asitin bağlanma dayanımı açısından benzer sonuçlar oluşturduğu ifade edilmektedir ⁶. Bir diğer yüzey işlemi seçeneği alüminyum oksit partiküllerle kumlama. Bu işlem yüzey pürüzlülüğünü artırmaktadır. Co-Jet sistemi silika ile modifiye edilmiş alüminyum oksit partiküllerin kullanımına dayanmaktadır. Sonuç olarak, tribokimyasal kaplama adı verilen bir işlem ile post yüzeyinde bir silikat tabakası oluşturulmaktadır. Bu işlemleri, önceden işlenmiş fiber post yüzeyinin silanizasyonu takip etmektedir, böylece kimyasal ve mikromekanik bağlanma bir arada gerçekleştirilebilmektedir. Fakat bu tür işlemlerde de yine tüm post yüzeyinin bu uygulamaya maruz kalması ve post şeklinde kontrol edilemeyen değişikliklerin meydana gelmesi gibi çekinceler bulunmaktadır. Fakat epoksi rezin matrikse sahip postlar için 5 sn süreyle 30 mm uzaklıktan 2.5 bar basınçla 50 mikronluk alüminyum oksit partiküller kullanılarak yapılan kumlama işleminin post üzerinde gözle görünür bir deformasyon oluşturmadığı ifade edilmektedir ⁹.

Ferrule etkisi, preparasyon basamağından koronale doğru uzanarak dentinin paralel duvarlarını çevreleyen kronun 360 derecelik bileziğidir. Dentinin miktarının artmış olması kronun direncinde de artışla

sonuçlanmaktadır. Kron marjiniinden koronale uzanan paralel dentin duvarları bir bilezik oluşturmaktadır. Bir kron ile çevrelendikten sonra stresleri azaltarak “ferrule etkisi” olarak bilinen koruyucu bir etki oluşturulmasını sağlamaktadır. Fakat hiç koronal dentini bulunmayan dişlerde kalan koronal ve kök yapısı pahasına bu etki sağlanmaya çalışılmamalı, ferrule etkisinin restore edilen endodontik tedavili dişlerde önerilen parametrelerden yalnızca biri olduğu akılda tutulmalıdır ¹¹. Post çapı ve kalan dentin miktarı da retansiyonu etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Optimum koşullarda post çapı, mine-sement birleşiminde kök çapının üçte birinden az olmalı ve postun çevresinde 1 mm veya daha fazla dentin kalmalıdır. Postun uzaklaştırılması, internal rezorpsiyon veya apikal kısma ulaşabilmek için koronalde aşırı eğim oluşturulması koronal bölümdeki dentin kalınlığını azaltmaktadır. Koronal duvarların kalınlığının azalması da ferrule etkisini azaltabilmektedir. Bu durumda endodontik tedavi görmüş dişlere yapılacak restorasyonun kalan sağlam koronal dentin miktarına bağlı olduğu göz ardı edilmemelidir ³. Bununla birlikte post dizaynı postun kök kanalına bağlanma dayanımını ve retansiyonu etkileyebilmektedir. Paralel kenarlı postların konik postlara göre daha tutucu olduğu belirtilmektedir¹². Post yüzeyinde yapılacak düzenlemeler post retansiyonunu artırabilmektedir ¹³. Yivli ve tırtıklı post yapılarının da rezin siman ve post arasındaki retansiyonu artıracığı söylenmektedir ¹⁴. Bunların yanısıra post uzunluğu da kök üzerindeki stres dağılımını ve kırığa karşı direnci etkilemektedir. Post uzunluğunun artması retansiyonu artırmakta fakat kök perforasyonu riskini de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle post uzunluğunun kron boyuna eşit olması veya kök boyunun 2/3’ü kadar olması tavsiye edilmektedir ¹⁵.

4. Fiber Post Sistemleri

Prefabrike fiber postlar belirli standartlarda üretilmekte, mekanik preparasyonla kök kanalında hazırlık yaparak veya en yakın post çapı seçilerek kök kanalına adaptasyonunun sağlanması gerekmektedir. Tırtıklı, yivli , konik, paralel yapıda fiber postlar mevcuttur. Diş dokusu ile ilgili gereksinimler doğrultusunda post seçimi yapılmaktadır. Bu bölümde, kullanımda olan fiber postlar üzerinde durulmaktadır. Geleneksel olarak bilinen tek parça solid fiber postlar, post-core uygulamasını kolaylaştıran sistemler, fiber demeti şeklinde hazırlanmış postlar tercih edilebilecek seçenekler arasında bulunmaktadır.

Glassix Plus, cam fiberle güçlendirilmiş radyoopak bir post türü olup non metalik bir yapıdan oluşmaktadır. Kök kırığı riskini en aza indirecek şekilde dentine benzer elastisite modülüne sahiptir. Kırılma dayanımı metal veya seramikten daha yüksektir. Önceki post jenerasyonlarının aksine adeziv simantasyona uygun olmayan epoksi rezini içermemektedir. Konik şekilli bu

postun spiral şeklinde düzenlenmiş tasarımı, retansiyona katkı sağlamaktadır. Kaçış kanalları artık simanın uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Bu post sistemi guta perkanın uzaklaştırılmasını ve sonrasında kanalın post için şekillendirilmesini sağlayan iki drill içermektedir. Kanal şekillendirilmesi, irrigasyon ve diğer hazırlıklardan sonra postun simantasyonu gerçekleştirilmektedir. Restoratif prosedürlere bu aşamadan sonra geçilebilmektedir. Bununla beraber aynı firmanın Unic post-core sisteminde, prefabrik farklı çaplarda post ve korlar bulunmaktadır. Prefabrik kor, drill ile hazırlanan koronal diş dokusuna simante edilir. Bu korun merkezinde kök kanalına girişi sağlayan bir boşluk bulunmaktadır. Bu aşamada post olmaksızın, geçici kron yapımı için dişin preparasyonu tamamlanabilmektedir. Geçici kronu hazır olan hastanın geçici kronu çıkarıldıktan sonra endodontik tedavisi korun içerisindeki kanal aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Tedavinin ardından fiber postun adeziv simantasyonu yapılmakta, gerektiği kadar boyu kısaltılmakta ve daimi kron yapımına geçilmektedir. Korun hiperboloid yapısının, ani kuvvet oluşumlarının çok iyi bir şekilde karşılanmasını ve dağıtılmasını sağladığı ifade edilmektedir. Kron yapımı için kanal tedavisinin tamamlanmasını beklemek gerekmemektedir ¹⁶.

Unicore fiber post ve drill sistemi radyopak kuartz fiber posttan ve hem postun kanala yerleştirilmesinde hem de uzaklaştırılmasında kullanılan drillden oluşmaktadır. Postun yerleşiminde olduğu gibi uzaklaştırılmasında da kullanılabilen bir drilinin olması kolaylık sağlamaktadır. Beş farklı çapta post içermektedir ¹⁷.

Bir diğer post türü %60 oranında zirkonyum ile güçlendirilmiş cam fiber ve %40 oranında epoksi rezin matriks içeren Easy Post'tur. Dört farklı çapta drill içermektedir. Exacto, Reforpost ve Reforpin de aynı firmaya ait olan, kullanım açısından tercih edilen fiber postlar arasında bulunmaktadır. Exacto çift konik yapıda dört farklı çapta cam fiber translüsent postlardan oluşmaktadır. Reforpin ise daha hafif konik yapıda olup cam fiber içerikli yardımcı post olarak nitelendirilebilecek postları oluşturmaktadır. Dar kanallarda, alt anterior dişlerde tek başına da kullanılabilir. Reforpost ise silindirik, paralel şekilli, eğimli apikal ucu bulunan ve tırtıklı yapıda karbon ve cam fiber seçeneklerini içeren fiber post türüdür. Morfolojik özellikleri, tutuculuğu açısından avantaj sağlamaktadır. Bu post tipleri için de prefabrik cam fiber korlar üretilmiştir. Post ile aynı anda simante edilebilmektedir ¹⁸. Splendor-SAP cam fiber post ise tek bir boyutta üretilen, kök kanalında önemli bir mekanik hazırlık gerektirmeyen bir post türüdür. Farklı kanal morfolojilerine hem çap hem de eğim yönünden adapte edilebilen bir yapıya sahiptir. Kendi driliyle post boşluğu hazırlandıktan sonra önce post kanala uygulanmakta, sonra da üzerine kol kısmı yerleştirilmekte ve istenen uzunlukta kesilmektedir ¹⁹.

Konik uçlu, kanal içerisinde kalan kısmında yüzeyel mikropörözite içeren Relyx 3D fiber postlar da koronal kısımda kalan retantif kısmı sayesinde kor materyali için tutuculuk açısından avantaj sağlamaktadır. Ayrıca kanal içinde kalan mikropöröz yüzeyi de simanla bağlantıyı güçlendirmektedir²⁰.

Bu bahsedilen tek parça solid postların aksine bir de fiber demetlerinden oluşan ve kanalda post boşluğu için mekanik hazırlık gerektirmeden fiber demetlerinin kanala adapte edilmesiyle simante edilerek kullanılabilen post türü bulunmaktadır. Rebilda Post GT, farklı sayılarda 0.3 mm çapındaki postların demet haline getirilmesi ile elde edilen, dört ayrı ebatla posttan oluşan, cam fiberle güçlendirilmiş kompozit post sistemidir. Bir araya getirilmiş ince postların, herhangi bir kök kanal morfolojisine kolay yerleştirmeyi sağladığı belirtilmektedir. Sağlıklı diş yapısını koruyarak kök kanallarını mekanik olarak hazırlama ihtiyacını en aza indirdiği ve restorasyon içindeki yüzey alanını artırarak retansiyon değerlerini en üst düzeye çıkardığı ifade edilmektedir²¹.

5. Sonuç

Geniş madde kaybına sahip dişlere yapılacak restorasyonun başarısı konusunda kullanılacak post ve kor sistemleri önemli bir parametreyi oluşturmaktadır. Dentine benzer elastisite modülüne sahip birçok post sistemi günümüzde kullanılmakta ve gerek dentin adaptasyonu gerekse retantif özellikleri konusunda pek çok gelişmeler yaşanmaktadır. Hastaya uygun materyal tercihi konusunda faydalı seçenekler bulunmaktadır. Bu noktada, hekimin dişe ve tedavi sürecine uygun materyal tercihi, restorasyon sürecini etkilemektedir. Günümüzde mevcut post sistemleri konik, çift konik, paralel, yivli, tırtıklı şekilleri sayesinde uygun alternatifler sunmaktadır. Bununla beraber kök kanalındaki dentin miktarının zarar görmesi endişesine karşılık mekanik preparasyonun da elimine edilebileceği ihtimaller bulunmaktadır. Bunlarla ilgili hem in vitro hem de in vivo çalışmaların takibinin de fiber postların tercihi noktasında önemli olduğu düşünülmektedir.

6. Referanslar

- [1] Tang, W., Wu, Y., & Smales, R. J. (2010). Identifying and Reducing Risks for Potential Fractures in Endodontically Treated Teeth. *Journal of Endodontics*, 36(4), 609-617. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.12.002>
- [2] Aggarwal, R., Gupta, S., Tandan, A., Gupta, N. K., Dwivedi, R., & Aggarwal, R. (2013). Comparative evaluation of fracture resistance of various post systems using different luting agents under tangential loading. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 3(2), 63-67. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2013.04.002>

- [3] Bonchev, A., Radeva, E., & Tsvetanova, N. (2015). Fiber Reinforced Composite Posts—A Review of Literature. 6(10), 8.
- [4] Avilagalhano, G., Felipevalandro, L., Marquesdemelo, R., Scotti, R., & Antoniobottino, M. (2005). Evaluation of the Flexural Strength of Carbon Fiber-, Quartz Fiber-, and Glass Fiber-Based Posts. *Journal of Endodontics*, 31(3), 209-211. <https://doi.org/10.1097/0000137652.49748.0c>
- [5] Inaba, Y., Teraoka, F., Nakagawa, M., & Imazato, S. (2013). Development of a new direct core build-up method using a hollow fiber-reinforced post. *Dental Materials Journal*, 32(5), 718-724. <https://doi.org/10.4012/dmj.2013-038>
- [6] Saricam, E., & Arslan, M. (2020). Effect of dentin and fiber post surface treatments with fumaric acid on the bonding ability of fiber posts. *Microscopy Research and Technique*, jemt.23562. <https://doi.org/10.1002/jemt.23562>
- [7] Skupien, J. A., Sarkis-Onofre, R., Cenci, M. S., Moraes, R. R. de, & Pereira-Cenci, T. (2015). A systematic review of factors associated with the retention of glass fiber posts. *Brazilian Oral Research*, 29(1), 1-8. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0074>
- [8] Yenisey, M., & Kulunk, S. (2008). Effects of chemical surface treatments of quartz and glass fiber posts on the retention of a composite resin. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 99(1), 8.
- [9] Monticelli, F., Osorio, R., Sadek, F. T., Radovic, I., Toledano, M., & Ferrari, M. (2008). Surface Treatments for Improving Bond Strength to Prefabricated Fiber Posts: A Literature Review. *Operative Dentistry*, 33(3), 346-355. <https://doi.org/10.2341/07-86>
- [10] Özcan, M., & Vallittu, P. K. (2003). Effect of surface conditioning methods on the bond strength of luting cement to ceramics. *Dental Materials*, 19(8), 725-731. [https://doi.org/10.1016/S0109-5641\(03\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S0109-5641(03)00019-8)
- [11] Juloski, J., Radovic, I., Goracci, C., Vulicevic, Z. R., & Ferrari, M. (2012). Ferrule Effect: A Literature Review. *Journal of Endodontics*, 38(1), 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.09.024>
- [12] Pruthi V, Talwar S, Nawal RR, Pruthi PJ, Choudhary S, Y. S. (2018). Evaluation of retention and fracture resistance of different fiber reinforced posts: An in vitro study. *J Conserv Dent*, 21(2), 157-161.

- [13] Naves Lucas Zago, Santana Fernanda Ribeiro, Castro Carolina Guimarães, Correia Andréa Dolores Valdivia Miranda, Soares Da Mota Adérito, Estrela Carlos, Correr-Sobrinho Lourenço, S. C. J. (2011). Surface treatment of glass fiber and carbon fiber posts: SEM characterization. *Microscopy Research and Technique*, 74(12), 1088-1092.
- [14] Soares, C. J., Pereira, J. C., Valdivia, A. D. C. M., Novais, V. R., & Meneses, M. S. (2012). Influence of resin cement and post configuration on bond strength to root dentine. *International Endodontic Journal*, 45(2), 136-145. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2011.01953.x>
- [15] Ramírez-Sebastià, A., Bortolotto, T., Cattani-Lorente, M., Giner, L., Roig, M., & Krejci, I. (2014). Adhesive restoration of anterior endodontically treated teeth: Influence of post length on fracture strength. *Clinical Oral Investigations*, 18(2), 545-554. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-0978-3>
- [16] Amin, R. A., Mandour, M. H., & Abd El-Ghany, O. S. (2014). Fracture Strength and Nanoleakage of Weakened Roots Reconstructed Using Relined Glass Fiber-Reinforced Dowels Combined with a Novel Prefabricated Core System: Relined Fiber-Reinforced Dowel Fracture Resistance and Nanoleakage. *Journal of Prosthodontics*, 23(6), 484-494. <https://doi.org/10.1111/jopr.12139>
- [17] Ultradent. Unicore™ Post & Drill System. Giriş tarihi 07 Kasım 2022, <https://www.ultradent.com/products/categories/endodontics/posts-drills/unicore>
- [18] Angelus Fiber posts. Giriş tarihi 07 Kasım 2022, <https://www.angelusdental.com/products/details/id/149>
- [19] Angelus. Splendor fiber posts. Giriş tarihi 07 Kasım 2022, <https://www.angelusdental.com/products/details?id=217>
- [20] 3M. RelyX 3D fiber posts. Giriş tarihi 07 Kasım 2022, https://www.3m.com/3M/en_US/p/d/b00025398/
- [21] Voco. Rebuilda Post GT. Giriş tarihi 7 Kasım 2022. <https://www.voco.dental/en/products/indirect-restoration/core-build-up/rebuilda-post-gt.aspx>



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 21



Pilonidal Sinüs Hastalığı
(Murat Aba)

Pilonidal Sinüs Hastalığı

Murat Aba

Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Diyarbakır

E-mail: mdmurataba@gmail.com

Özet

Pilonidal sinüs hastalığı, sakrokoksigeal bölgede akıntılı bir sinüs veya apse ile ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir tablodur. Hastaların %80'ini 15-30 yaş arasındaki erkekler oluşturmaktadır(1). Risk faktörleri arasında obezite, kötü hijyen ve uzun süreli oturma sayılabilir(2). Hastalığın tanısı fizik muayenede sakrokoksigeal bölgede akıntılı sinüs görülmesi ile konur. Günümüzde pilonidal sinüs hastalığının tedavisinde temel yaklaşım hastalıklı bölgenin cerrahi olarak eksize edilmesidir(3). Orta hat primer kapatma, Limberg flep ve Karyadakis flep prosedürlerine ek olarak marsupializasyon, fenol enjeksiyonu ve endoskopik sinüs tedavisi gibi minimal invaziv teknikler de alternatif olarak ortaya çıkmaktadır(4). Uygun tedavi yöntemi nüks ve komplikasyon oranları, iyileşme süresi, hasta tercihi gibi faktörler göz önüne alınarak seçilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Pilonidal sinüs, Pilonidal Apse, Limberg Flep

Abstract

Pilonidal sinus disease is a chronic inflammatory condition that presents with a draining sinus or abscess in the sacrococcygeal region. Males between the ages of 15-30 constitute 80% of the patients (1). Risk factors include obesity, poor hygiene, and prolonged sitting(2). The diagnosis of the disease is made by the presence of a draining sinus in the sacrococcygeal region on physical examination. Today, the basic approach in the treatment of pilonidal sinus disease is surgical excision of the diseased area(3). In addition to the midline primary closure, Limberg flap and Karyadakis flap procedures, minimally invasive techniques such as marsupialization, phenol injection and endoscopic sinus therapy are emerging as alternatives(4). Appropriate method preference and appropriate customer preference can be considered as patient preference.

Keywords: Pilonidal sinus, Pilonidal Abscess, Limberg Flap

1. Giriş

Pilonidal sinüs hastalığı, sakrokoksigeal bölgedeki bir sinüsten kronik akıntı veya bu bölgenin apsesi zemininde gelişen kronik inflamasyonu olarak

tanımlanmaktadır. 15-30 yaş arasında en yüksek isidansa ulaşmaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha sık gözlenir. Hebert Mayo tarafından ilk kez 1833 yılında tanımlanmıştır(5). Etiyoloji net olarak aydınlatılamamış olup en etkin tedavi yöntemi hakkında günümüzde halen bir konsensus oluşmamıştır. Sık görülmesi ve kişinin yaşam kalitesini bozması nedeniyle pilonidal sinüs hastalığı önemli bir toplum sağlığı problemidir.

Edinsel ve Konjenital olmak üzere 2 farklı teori öne sürülmüştür. Edinsel teoriye göre kıl foliküllerinde aneorobik mikroorganizmaların üremesini takiben oluşan inflamasyon ve ödemin, kıl foliküllerinin tıkanmasına neden olarak pilonidal apse ile sonuçlanır(6). Konjenital teoride ise koksigeal bölgedeki hücresel kalıntıların sakrokoksigeal kistleri oluşturduğu, bu tabloya konjenital anomalik epitelyum traktının eklenmesiyle ailesel yatkınlık temelli pilonidal sinüs hastalığına sebep olduğu fikri temel alınmıştır(7).

Pilonidal sinüs hastalığı gelişimini kolaylaştıran risk faktörlerinden bazıları; yaş, obezite, kötü hijyen koşulları, sedanter ve uzun süre oturmayı gerektiren yaşam tarzı, yoğun sert ve kaba kıl yapısı, aşırı terleme ve aile öyküsü şeklinde sıralanabilir(8). Ayırıcı tanısında perianal apse, hidraadenitis supurativa, Crohn hastalığı ve aktinomikoz enfeksiyonlarla karışabileceği göz önünde bulundurulmalıdır(9).

2. Klinik Bulgular

Hastalık çoğunlukla sakrokoksigeal bölgede asemptomatik bir sinüs ağzı şeklinde saptanır. Hastalarda kistin enfekte olması ve apse formasyonu gelişimi sonrası bu bölgede ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve akıntı gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Tanısı genellikle fizik muayenede sakrokoksigeal sinüs ağzının görülmesi ile konulur. Apsse formasyonu gelişen hastalarda ultrasonografik görüntüleme apse lokalizasyonunu saptamak açısından tercih edilebilir.



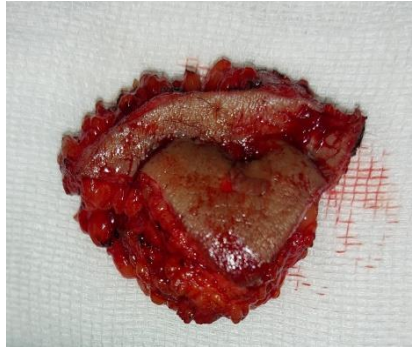
Şekil 1: Pilonidal sinüs ağzı

Pilonidal sinüs hastalarının yaklaşık yarısında ilk başvuru anında apse formasyonu olduğu gözlenmiştir(10). Bu hasta grubunda temel tedavi yaklaşımı apse drenajı ve antibiyoterapi şeklinde olmalıdır. Birçok olguda geç başvuru nedeniyle spontan drenaj gelişir. Ağrı ve akıntı ensik gözlenen semptomlar olup ateş, kanama ve titreme nadir gözlenir. Lezyonlardan izole edilen mikroorganizmaların yaklaşık %75'i anaerobik mikroorganizmalardır(11). Tedavi edilmeyen olgularda sistemik enfeksiyon riski olduğu ve bazı olgularda nadiren kist-sinüs temelinde squamöz hücreli kanser gelişebileceği bildirilmiştir(12).

Predispozan faktörlere sahip bireylerde hastalığın gelişiminde ve tedavi sonrası nüksü önlemede en önemli basamak sakrokoksigeal bölgenin temiz, kuru ve kıllardan arındırılmasını içeren bir hijyenik yaklaşımdır. Obezite ve uzun süreli oturma yaklaşımından kaçınmak bir diğer önemli adımdır(13).

3. Tedavi

Asemptomatik hasta grubunda profilaktik cerrahiden ziyade önleyici tedbirlerle hastaların takip edilmesi temel yaklaşım olarak benimsenmelidir. Enfektif tabloda olup apse gelişmeyen olgularda yatak istirahati ve antiinflamatuvar ilaçlara ek olarak olası mikroorganizmalara yönelik ampririk antibiyotik tedavisi de uygulanabilmektedir(14). Enfekte apse ve yetersiz spontan drene olgularda temel cerrahi operasyon öncesi uygun insizyonla apse formasyonunun drenajı yapılarak enflamasyonun geriletilmesi sağlanmalıdır.



Şekil 2: Pilonidal sinüs eksizyon materyali

Tedavide temel sorun yaygın nüks gelişimidir. Tedavi edilmiş pilonidal apselli olgularda sıklıkla ilerleyen süreçlerde kronik inatçı pilonidal sinüs tablosu gelişmektedir. Bu tablo konservatif yaklaşımlarla takip edilebilse de düşük nüks ve hızlı iyileşme gibi faktörler nedeniyle cerrahi eksizyon yaklaşımı cerrah ve hasta tarafından tercih edilmektedir. Cerrahi yaklaşımda temel amaç enfekte dokunun geniş eksizyonudur. Eksizyon sonrası cerrahın

tercihine göre primer kapama, Limberg flep ve Karyadakis flep gibi yöntemlerle oluşan yara kapatılabilir. Sekonder kapamaya bırakmak ve marsupializasyon tercih edilebilen yöntemlerdendir. Fenol uygulaması ve endoskopik sinüs tedavisi cerrahi dışı teknikler olarak uygulanabilmektedir(15).

Tüm bu tedavi yöntemlerinin birbirine üstünlüğü gösterilememiş olup hastalığın durumu, hastanın isteği ve cerrahın kararı göz önünde bulundurularak uygun tedavi yöntemi tercih edilmelidir.

4. Kaynaklar

- 1-Shabbir J., Chaudhary B.N., Britton D.C.: Management of sacrococcygeal pilonidal sinus disease: a snapshot of current practice. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: pp. 1619-1620.
- 2-Yildiz T, et al. Risk factors for pilonidal sinus disease in teenagers. *Indian J.Pediatr.*2017 ;84:134–138.
- 3-de Parades V, Bouchard D, Janier M, Berger A. Pilonidal sinus disease. *J Visc Surg.* 2013 Sep;150(4):237-47.
- 4-Gavriilidis P, Bota E. Limberg flap versus Karyadakis flap for treating pilonidal sinus disease: A systematic review and meta-analysis. *Can. J. Surg.* 2019;62:131–138.
- 5-Anderson AW. Hair extracted from an ulcer. *Boston Med. Surg. J.*1874; 36-74
- 6-Miocinovic M. The prevalence of anaerobic infection in pilonidal sinus of the sacrococcygeal region and its effect on the complications. *Acta Med. Croatica* 2001; 55 (2) : 87-90
- 7- Brihaye J. Rectomeningeal fistula in dysraphic states. *Surg. Neurol.* 1978; (10): 93-5
- 8- da Silva JH. Pilonidal cyst: cause and treatment, *Dis Colon Rectum* 2000;43(8):1146-56.
- 9- Chinn BT. Outpatient management of pilonidal disease, *Semin Colon Rectal Surg* 2003;14(4):166-72.
- 10- Bissett IP. The management of patients with pilonidal disease - a comparative study. *Aust N.Z.J. Surg.*1987; (V57): 939-42
- 11- Hasse FM. The Dufourmental flap-plasty for treatment of chronic pilonidal sinus *Chirurg*; Jun. 1998; 69(6): 663-6

- 12- Humphries AE, Duncan JE. Evaluation and management of pilonidal disease, Surg Clin North Am 2010;90(1):113-24.
- 13- Schulze SM, Patel N, Hertzog D, Fares LG 2nd. Treatment of pilonidal disease with laser epilation, Am Surg 2006;72(6):534-7.
- 14- Notaro JR. Management of recurrent pilonidal disease, Semin Colon Rectal Surg 2003;14(4):173-85.
- 15- Berger A. Pilonidal sinus Ann.1995; Chir. 49(10): 889-901



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 22



**Kas Ağrısı Ölçümünde Objektif Kullanılan
Yöntemler
(Ömer Pamuk)**

Kas Ağrısı Ölçümünde Objektif Kullanılan Yöntemler

Ömer Pamuk

*Karamanoğlu Mehmetbey University, Faculty of Sport Sciences,
Department of Movement and Training Sciences. Karaman/TURKEY
E-mail: omrpmk03@gmail.com*

1. Giriş

Ağrı; International Association for the Study of Pain (IASP) derneğince doku harabiyeti ya da potansiyel doku harabiyeti ile ortaya çıkan veya doku hasarı aşamasında belirtilen duyuşsal ve emosyonel bir durum olarak nitelenmektedir (Merskey ve Bogduk, 1994). Oturma şekli ya da devamlı tek yön oturuş ya da yatar pozisyonunda durmak vücut ağırlığının oluşturduğu basınçla basınca maruz kalan uzuvlarda kan dolaşımının azalması bir ağrı uyarısına sebep olur ve bireyin duruş pozisyonunu değiştirmesine sebep olur (Guyton ve Hall, 2007). Farklı biçimlerde ağrı sınıflandırılmıştır. Ağrının sebebine göre etiyolojik, zaman açısından akut-kronik, diğer bir sınıflandırmada lokal bel ağrısı-baş ağrısı olarak karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak nörofizyolojik mekanizmalarda ağrı 3 grupta değerlendirilmektedir.

2. Ağrı Çeşitleri

2.1. Nosiseptif Ağrı

Nosiseptif ağrının ileti sistemine baktığımızda uyarının ilk olarak omuriliğe ikinci sırada talamusa geldiği sonuç olarakta serebral korteks uyarılır. Algılama işlemi nosiseptörlerce yapılır. Ağrının algılanmasında iki tane yolak vardır bunlar visseral-somatik ağrı olarak adlandırılır. Sempatik liflerle visseral ağrı iletilirken, duyussal liflerle de somatik ağrı taşınmaktadır. En yoğun hissedilen ağrı somatik tip ağrıdır.

2.2. Nöropatik Ağrı

Nosiseptif ağrı mekanizmasında ağrı sürekliyken nöropatik ağrıda böyle değildir.

Nöropatik ağrının ortaya çıkış sürecinde nörolojik yapıda kimyasal olarak değişimler sonrasında ağrı hissi başlar

Kendi içinde de sınıflanır 1. İnme sonrası görülen Talamik ağrı bu ağrının tedavi süreci oldukça zordur. Bu ağrı çeşidi santral nöropatik ağrı olarak

adlandırılır. 2. Periferik nöropatik ağrı ise diyabet hastalarında düzenli görülen ağrı çeşididir.

2.3. Psikojenik Ağrı

Bu tarz ağrıların ortaya çıkışı psikolojik vakaların vuku bulması ile ortaya çıkar.

Psikolojik etkenlere dayalı ağrı bozukluğu durumudur. Ağrı uyarı oluşumu hem bilişsel ve hem de duygusal olabilmektedir (Erdine, 2007). Egzersiz esnasında meydana gelen ağrının oluşumu; periostal doku, kemik yapısında ve kaslarda meydana gelmektedir. Esasen kas dokusundaki ağrı Kompartman Sendromu tarzın da ortaya çıkmaktadır (Saka ve Yıldız, 2007). Antrenmanlarda ki şiddet ve süresinin uzaması kas ağrısı olarak görülebilmekte sonuç olarak kaslarda kasılma sonu, sertleşme ve hassasiyet meydana gelmektedir. Bilhassa egzersizden sonrasında kas dokusundaki travma durumunda zaman zaman görülen ağrıdır. Gecikmiş kas ağrısı ise sporcunun ilk antrenmanda yüklenmesi sonucu kas yapısındaki hasara verilen adlandırmadır. Kas ağrısının en çok deneyimlendiği egzersiz türleri: pliometrik antrenmanlar, sprint antrenmanları, kuvvet antrenmanlarıdır yani eksantrik kasılmaların fazlaca olduğu çalışmalarda daha sık görülmektedir. Egzersiz esnasında ve akabinde ortaya çıkan bu ağrı, 12-24 saatlik zaman aralığında artarak en yüksek ağrı hissedilir duruma 1-3 günlük zamanda ortaya çıkmaktadır (Korkmaz, 2010). Dirençli eksantrik egzersizlerde ciddi kuvvet eksikliği meydana gelir ve rehabilitasyonun süresinin arttığı deneyimlenmiştir. Bilimsel çalışmalarda, yoğun eksantrik egzersizlerin neticesinde görülen güç kaybının kas uzunluğundaki artışla ilgili olduğunu, uzamış durumdaki kasın kasılmak için ekstra güce ihtiyaç duyduğu, bu sebeple güç kaybı meydana gelmektedir (Serinken, 2011). Eksantrik kasılmanın şiddetli meydana geldiği antrenmanlarda sarkomer boyunda gelişme görülür, bilhassa gelişme optimum seviyenin %140 seviyelerini bulabilir. Sıra dışı bu gerilim kas dokusundaki proteinlerde hasara sebep olur. Proteinlerdeki farklılaşma Z bandında kaymaya neden olur ve sarkomer yapısı zarar görür. Negatif koşul durumu; kas dokusunda gerilme, kas enzim seviyelerinde değişim ve belirli oranlarda motor beceride eksiklik olarak görülür. Metabolizma bu uyarılara verdiği tepki, kas ağrısı olarak adlandırılır (Kayhan, 2014).

3. Objektif Kriterli Ağrı Eşiği ve Ağrı Toleransı Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

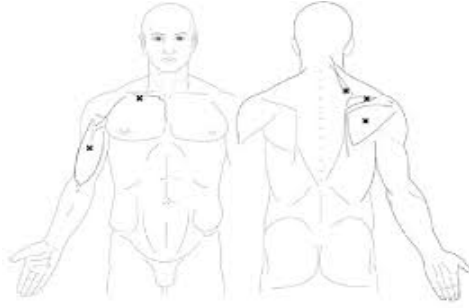
Subjektif olarak yapılan ağrı değerlendirmelerinde tam bir tutarlılık olmaması, ağrının yorumlamasında, fizyolojik ve davranışsal değerlendirme yöntemlerinin öne çıkmasına neden olmuştur. Daha güvenilir sonuçlar

objektif değerlendirme yöntemlerinde görülürken konuşma engeli olan yetişkin, çocuklar ve hayvanlarda ağrı yorumlamasında daha etkili de olmaktadır. Araştırmalarda ağrı ile ilgili veriler veya belirtiler bir uzman tarafından ölçülür ve yorumlanır.

3.1. Bası Yöntemi

Basınç algometre cihazı, basınç ağrı eşiğini ve toleransını tespit etmek için verimli ve güvenilir olan bir cihazdır (Melia M, 2015). Ölçümleri manuel bası ile digital sonuç veren bir cihaz olan algometri ile değerlendirilir. Ölçümler kişilerin dominan kolun fleksör kasında bası yaparak ilk duyumda ağrı eşiği, son dayanma noktasında ağrı toleransı olarak ölçülür.

Algometre cihazı ile yapılmış referanslara baktığımızda bu cihazların hem manuel hem elektronik olanlarının güvenilirliğinin yüksek olduğunu kanıtlanabilir düzeydedir. (Gomes ve ark, 2014, Park ve ark, 2011). Ancak, elektronik basınç algometrelerinin standart klinik uygulamada ve araştırmalarda kullanımları maliyet sebebi ile kısıtlıdır. Fakat, basınç algometreleri çok daha hesaplı olmaları sebebi ile, daha yaygın olarak çalışılır (Park ve ark, 2011). Dahası, standart psikofizyolojik çalışmaların yanında ağrı tedavisinde kullanılan terapatik uygulamaların niteliğini belirlerken klinik deneylerde basınçlı algometre tercih edilebilmektedir (Petrini L, 2015). Algometrede metal probun ucuda 1 cm çapa sahip bir kauçuk plaka bulunur. Probdan merkeze bası aktarılır sonra bası soldan sağa dönen bir ibre panelinden bakılır (Park ve ark, 2011). Başlangıç merkezi olarak sol ve sağ elin tenar lokasyonu seçilir. Ölçüme başlamadan deneklerin dirsek açısı 90° konumunda elini masaya yerleştirmesi söylenir. Deneğe ağrı (basınçla duyulan) ilk hissettiği hissi hemen araştırmacıya bildirmesi gerektiği sözlü olarak uyarılır. Algometre 1 cm²'lik alana, fleksör kas bölgesinden, 1 kg/s hızında basınç yaparak veri elde eder. Bireylerin ağrıyı ilk duyumladığı bölgede ki yük ölçümü (kg olarak), deneğin ağrı eşiği olarak kaydedilir, sonrasında, basınç artarak devam eder, bireyin bu basınca(ağrıya) daha fazla dayanmadığı an, ağırlık göstergesi, ağrı toleransı olarak not edilir. Her bir bası alanı için iki kez veri alınır, ağrının ilk hissedildiği veri ağrı eşiği, ağrının(basıncın) son dayanma evresi ağrı toleransı olarak not edilir.



Şekil 1: Bası ile ağrı ölçümünde referans noktalar

3.2. EMG ve Nosiseptif Geri Çekme Refleksi (NFR) Ölçümü

NFR ağrı değerlendirmesi sural sinire ileti verilerek uyarma yoluyla yapılır. Uyarı baskın bacağın retromalleolar yüzeyine takılan stimülasyon elektrotu vasıtasıyla yapılır. Stimülasyon, baskın(dominan) bacağın retromalleolar yüzeyine yerleştirilen stimülasyon elektrodu vasıtası ile sural sinirin uyarılmasıyla uygulanır. EMG verileri de ipsilateral biceps femoris kasının kısa ucundan alınır. Mekanizması sural sinire 200 ila 300 Hz' lik 1ms zamanlı 5-10 kare dalgadan meydana gelir. 5-15sn ara ile rast gele olarak, toplamında 25 defa tekrarlanan iletiler verilir. Uyarın şiddeti, toplam şiddetin %75'i seviyesinde tatbik edilir. Ek olarak araştırmalarda temporal sumasyon yorumlanarak, Eşik değerin belirlenmesinde NFR ölçümünde kullanılan model kullanılır, Uygulama şekli uyarının şiddeti, maksimal uyarın yoğunluğunun 1.2 misli tatbik edilir. Temporal sumasyonun ortaya çıkması bu şekilde meydana gelmektedir (Guirimand, 2000).

3.3. Elini Soğuk Suya Daldırma Testi (ESSDT)

Bu testin ölçüm mekanizması elini 0° C derece su içinde ne kadar tutabildiğin süre ile ölçülür. Elini geri çekmesi süresi saniye cinsinden kaydedilir.

3.4.Davranışsal değerlendirmeler

Ağrı hem insanlar hem de hayvan araştırmalarında bilinen alışlagelmiş tavır ve duygu durumları ile betimlenmektedir. Gözlenen davranışlar; yüz asılması, inleme, öz güvensiz davranma, ilgisiz ve isteksizlik... sonrasında ağrılı durumdan kurtulmak için çabalar gözlemlenir. Ağrıların, davranışsal dışı vurumlarını belirleyebilmek için farklı ağrı modülleri ile çalışmalar yürütülmekte, ağrılı sonucu suratta meydana gelen mimikler fotoğraflanarak ağrı durumu anlaşılmasına çalışılmaktadır. Ağrıya sonucu yüz mimikleri de analiz edilerek, tarafsız olarak bir yüz kaslarının genel ifadeleri tarafsız olarak yorumlanabilmektedir.

3.5.Fizyolojik ölçümler

Afferent ağrı impuls sistemi ve senkron uyarı ile birlikte kortikal aksiyon ile ilgili bilgiye ulaşılmamasına rağmen, objektif ağrı ölçümü, defalarca denenmiş subjektif verilere göre çok daha geçerli sonuçlar vermektedir. Kalbin atım hızı, deri iletkenliği ve vücut ısısı gibi özerk değerlendirmelerde daha rasyonel veriler sağlamaktadır, ağrı duydu durumu ile paralellik gösterir. Ağırlı uyarılarda kortikal iletilerin nükleer magnetik rezonans ile yorumlama metodu çalışılmaktadır.

3.6.Nörofarmakolojik yöntemler

Metodolojisi, plazma beta endorfin seviyesi ile negatif yönde bağlı ve deri yüzeyinde ki farklılaşmalara dayanır. Nörolojik ölçümler: Uyarılma seviyesi ile sinir ileti hızı arasındaki bağ belirleyicidir.

Biyokimyasal ölçümlerin metabolizmadaki etkisi: Hormonlar üzerinde akut ağrının sonucunda en bilindik olarak anksiyete, hormonal ve otonomik yanıtların tek potada görülmesine ve sonuç olarak serotonin, adrenalin - noradrenalin seviyelerindeki yükselişe sebep olmaktadır. Bir diğer çıktısı antidiüretik hormon ve plazma kortizol artışına neden olmaktadır. Ağrının bir diğer sonucu da omurilik sıvısında, kanda, beyinde opioidler ve endojen seviyesinin değişmesine sebep olmaktadır.

3.7.Elektroensefalografik değerlendirme

Ağrının görüntülenmesi için kullanılan bir yöntemdir. Ağırlı uyarılar sade iki aşamalı oksipitofrontal olarak elektroensefalografide tespit edilebilir ve uyarılmış potansiyel oluşturmaktadır. Uyarının şiddeti ile kortikal sapmalar lateral korelasyon içerir. Sapmaların yüksekliği ise tensler, protoksit ve akupunktur ile aşağıya çekilir.

3.8.Ağrının deneysel olarak elektrik stimülasyonu ile ölçülmesi

Elektrik stimülasyonu ağrının ölçülmesinde uygulanan metodlardan birisidir.

Uygulaması basit bir metod olmasının yanında kolay kullanımlıdır bu özelliği ile derin somatik ağrı, kuteneal ve visseral alanlarda uygulam yapılabilmektedir (Wolf 1985). Bu fiziksel ölçüm cihazı ağrının eşik değeri ile tolerans değerini verir.

Nadiren cilt harabiyetine yol açması sebebi neticesinde tekrarlayan ölçüm metodları kullanılarak veri alınabilir. Belirtilen ve eldeki verilere göre

ağrı eşik bulguları karıncalanma hissinin hissedilmesi ile elde edilir (Nottermans 1966).

4. Sonuç

Araştırmada birçok objektif ağrı ölçüm yöntemi literatür taramasında çeşitli yöntemlere ve kaynaklara rastlanmıştır. Genel ve özel olan araştırmalardan bazı örneklerle bakarsak, Pamuk (2017) Pliometrik antrenmanlar içinde dirençli ve dirençsiz sıçramalarda ağrı ile ilgili verilerinde basınca bağlı ağrı eşiği, toleransı, soğuk suya elini daldırma ve elektriksel uyaran kullanarak ağrı eşiğini belirlemeye ek olarak elektriksel uyaran sonrası iskelet kasında geri çekme refleksinin yorumlanmasında çalışma tablosunun, istirahat durumunda alınan ağrı parametreleri üzerine etkili olduğunu belirlemiştir. Neddermayer (2008) ağrı duyumunun belirlenmesinde basınç, soğuk ve elektriksel uyarımları kullanmıştır. Ağrı algısında olabilecek farklı mekanizmalar göz önüne alındığında ağrının iletiminde birden fazla nosiseptörleri uyarılarak ağrının oluştuğu anlaşılmaktadır. Pamuk (2017) araştırmasında, çalışmanın ilk ölçümlerinde grupların ağrı eşik ölçümlerinde farklılığa rast gelmiştir ancak, basketbolcularda farklı sıçrama gruplarında basınca bağlı ağrı eşiği ve toleransının geliştiğini belirtmiştir. Verilere göre, egzersizin ardından ağrı eşiği ve toleransının yükseldiğini gösteren birçok araştırma ile verileri benzerdir (Janal 1996, Koltyn 2000, Anshel ve Russel 1994). Ergobisiklet ile yapılan bir çalışmada Kemppainen ve ark. (1998), antrenmanın bitiminde pilotlarda boyun ağrısı çekenlerde, elini soğuk suda tutuma oranında boyun ağrısı çekmeyenlere göre daha uzun kalabildiklerini gözlemlemişlerdir. Diğer taraftan Tesarz ve ark. (2014) sporcularda ESSDT yaş aralığı benzer sedanterlerden farklı olmadığını belirtmişlerdir. Bahsettiğimiz araştırmacılar, vibratif duyarlılıkta artma gözlerken, mekanik uyarı sonucu hassasiyette azalmaya dikkat çekmişler ek olarak soğuk-sıcak uyaranlar sonucunda ise farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Pamuk (2017) araştırmasında ise adolesan basketbolcularda farklı pliometrik yüklerde ağrı eşiği ve toleransında basınca bağlı artış gözlerken, dirençli pliometrik antrenmanın ESSDT daha fazla pozitif etki görürken, farklı yükteki sıçrama antrenmanlarının elektriksel uyarana bağlı eşik değerlerine etki etmediğini bildirmişlerdir. Farklı araştırmalar sonucunda ağrı bulgularına göre, antrenman şiddetinin ölçümü sonucunda alınan verilerde ağrı türleri üzerinde çeşitli sonuçlar gösterdiğine ilişkin bulgular bulunmuştur. Bilinen literatürde bu konuda yapılmış bir araştırmaya rast gelmemekle birlikte, ağrı eşiğinin faktör analizi araştırmasında Neziri ve ark. (2011) çeşitli tipte ağrı algısında yakın seviyelerde eşik değerlere sahip olduğu doğrultusundaki inanın geçerliliğinin olmadığı, sonucuna varmışlardır. Araştırmalarda hissedilen ağrı durumu ile bireysel çeşitlilikler az bir oranında, farklı tipte uygulanan

modellerle ilişkilidir. Ağrı ve egzersiz tabanlı yapılan literatür araştırmalarda kişilerde yüksek bir oranla kronik ağrılarda subjektif ağrı puanlaması yapıldığı görülmektedir (Hoffman ve Hoffman 2007, Harkcom ve ark. 1985). Araştırmaların genelinde, antrenman programlarının, sporcularda, ağrı sonuçlarında pozitif yönde indirdiğini göstermektedir (McConnell 2000, Tanaka ve ark. 2013). Stres yanıtı ve egzersiz şiddeti bulgularının birbirleri ile iç içe olgusu birçok araştırmada kanıtlanmıştır. Uygulanan farklı yoğunluktaki antrenman programlarının bilhassa, fizyolojik değerlendirmesinde kan bulgularında S-kortizol / DHEA seviyesi ile ilişki içinde olduğu gözlemlenmiştir. (Bouget ve ark. 2006). Diğer taraftan araştırmalarda güç egzersizlerinin, kasta hipertrofik gelişmeye etkisi olurken, diğer taraftan başka çalışmalarda hormon düzeyine bakıldığında herhangi bir stres yanıtı ile ilgili değişim olmadığını içeren oldukça yüksek sayıda araştırma da mevcuttur (Guezennec ve ark., 1986, Kraemer 1987). Haltercilerde overtraining üzerine yapılmış bir araştırmada Fry ve ark. (1998) yüksek şiddete oranla düşük şiddetle yapılmış antrenmanlar da makul kan değerlerinde kortizole ulaşılmış, çalışma da ek olarak testosteron yanıtında da makul ölçüde olduğu görülmüştür lakin kuvvet egzersizlerinde şiddetin artması ile adrenal&hipofizer& hipotalamu ile aks hormon yanıtları korelatif bir ilişkiye rastlanmadığı gözlemlenmiştir. Stresin metabolik olarak opiyat kaynaklı hem de non-opiyat kaynaklı iletiler ile ağrı algılamasına etki ettiği görülmektedir (Hohmann ve ark. 2005, Lewis ve ark. 1980). Egzersizin akut etkisi literatür taramalarında oldukça geniş çaplı çalışılan bir araştırmadır (Koltyn 2002, Koltyn 2000 ve O'Connor). Hipo-analjezi akut egzersiz sonrasında geliştiği gözlemlenmiştir (Koltyn 2000). Birçok araştırmada opiyatlarla ilişkili ya da ilişkili olmayan akut egzersiz sonucu olduğu düşünülen olgular söylenmektedir (Janal 1996, Koltyn 2002 ve O'Connor). Dayanıklılık sporcuları ve kürek sporcu yapanlarda akut egzersizin β – endorfin salınımını yükselterek öfori-benzeri bir olgu meydana geldiği görülmüştür. (Cohen ve ark. 2010, Boecker ve ark. 2008). Lakin farklı şiddetteki güç antrenmanlarını uygulanarak elde edilecek bulgular konusunda literatürde eksiklik vardır. Diğer taraftan istirahat durumunda ağrı duygu durumunu etki eden oldukça fazla sebep ve fizyolojik mekanizmalar vardır. Sonuç olarak bası yöntemi, ağrının deneysel olarak elektrik stimülasyonu ile ölçülmesi, fizyolojik ölçülmesi, osiseptif geri çekme refleksi (NFR) ölçümü ve EMG kaydı ve elini soğuk suya daldırma testi objektif ağrı değerlendirmede daha yaygın kullanılan ağrıyı değerlendirme metotları olarak kullanılmakta olduğu görülmektedir.

5. Referanslar

- Anshel, M. H., Russell, K. G. (1994). Effect of aerobic and strength training on pain tolerance, pain appraisal and mood of unfit males as a function of pain location. *Journal of Sports Sciences*, 12, 535-547.
- Boecker, H., Sprenger, T., Spilker, M. E., Henriksen, G., Koppenhoefer, M., Wagner, K. J., Tolle, T.R. (2008). The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain. *Cerebral Cortex*, 18, 2523-2531.
- Bouget, M., Rouveix, M., Michaux, O., Pequignot, J. M., Filaire, E. (2006). Relationships among training stress, mood and dehydroepiandrosterone sulphate/cortisol ratio in female cyclists. *Journal of Sports Sciences*, 24, 1297-1302.
- Cohen, E. E., Ejsmond-Frey, R., Knight, N., Dunbar, R. I. (2010). Rowers' high: behavioural synchrony is correlated with elevated pain thresholds. *Biology Letters*, 6, 106-108.
- Erdine, S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. (2007). In: Erdine S: Ağrı 3.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 37-49.
- Fry, A. C., Kraemer, W. J., Ramsey, L. T. (1998). Pituitary-adrenal-gonadal responses to high-intensity resistance exercise overtraining. *Journal of Applied Physiology*, 85, 2352-2359.
- Gomes A de O, Silvestre AC, Silva CF da, Gomes MR, Bonfleur ML,
- Bertolini GRF. (2014). Influence of different frequencies of transcutaneous electrical nerve stimulation on the threshold and pain intensity in young subjects. *Einstein (Sao Paulo)*. Sep;12(3):318-22.
- Guezennec, Y., Leger, L., Lhoste, F., Aymonod, M., Pesquies, P. C. (1986). Hormone and metabolite response to weight-lifting training sessions. *International Journal of Sports Medicine*, 7, 100-105.
- Guirimand, F., Dupont, X., Brasseur, L., Chauvin, M., Bouhassira, D. (2009). The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the RIII nociceptive reflex and pain in humans. *Anesth Analg*, 1, 408-414.
- Guyton, A. C., Hall, J. E. Textbook of medical physiology. (2007). 11th ed. Philadelphia: WB Saunders, 683-700.
- Harkcom, T. M., Lampman, R. M., Banwell, B. F., Castor, C. W. (1985). Therapeutic value of graded aerobic exercise training in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 28, 32-39.

- Hoffman, M. D., Hoffman, D. R. (2007). Does aerobic exercise improve pain perception and mood? A review of the evidence related to healthy and chronic pain subjects. *Current Pain and Headache Reports*, 11, 93-97.
- Hohmann, A. G., Suplita, R. L., Bolton, N. M., Neely, M. H., Fegley, D., Mangier, R., Duranti, A. (2005). An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature*, 435, 1108-1112.
- Janal, M. N. (1996). Pain sensitivity, exercise and stoicism. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 89, 376.
- Kayhan, M. (2014). Basketbolcularda Eksantrik Egzersiz Sonrası Oluşan Gecikmiş Kas Ağrısının Bazı Biyokimyasal Parametrelere ve Şut Yüzdesine Etkisinin İncelenmesi. (Yüksek lisans tezi). Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kütahya (Danışman: Doç. Dr. Mehmet Acet).
- Kemppainen, P. E., Härmäläinen, O., Könönen, M. A. (1998). Different effects of physical exercise on cold pain sensitivity in fighter pilots with and without the history of acute in-flight neck pain attacks. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 30, 577-582.
- Koltyn, K. F. (2000). Analgesia following exercise. *Sports medicine*, 29(2), 85-98.
- Koltyn, K. F. (2002). Exercise-induced hypoalgesia and intensity of exercise. *Sports Medicine*, 32, 477-487.
- Korkmaz, S. (2010). Sporcularda uzun süreli yorgunluğun kas hasarıyla ilişkisi. (Doktora tezi). Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana (Danışman: Prof. Dr. S. Sadi Kurdak).
- Kraemer, W. J. (1987). Endocrine responses to resistance exercise. *Army Research Inst Of Environmental Medicine Natick Ma*, 1, 59-87.
- Lewis, J. W., Cannon, J. T., & Liebeskind, J. C. (1980). Opioid and nonopioid mechanisms of stress analgesia. *Science*, 208(4444), 623-625.
- McConnell, J. (2000). A novel approach to pain relief pre-therapeutic exercise. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 3, 325-334.
- McKemy, D. D., Neuhauser, W. M., Julius, D. (2002). Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, 416, 52-58.

- Melia M, Schmidt M, Geissler B, König J, Krahn U, Ottersbach HJ, et al. (2015). Measuring mechanical pain: The refinement and standardization of pressure pain threshold measurements. *Behav Res Methods*.;47(1):216–27.
- Merskey H., Bogduk N. (1994). Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle: *IASP Press*, ss211-218.
- Neddermeyer, T. J., Flühr, K., Lötsch, J. (2008). Principle components analysis of pain thresholds to thermal, electrical, and mechanical stimuli suggests a predominant common source of variance. *Pain*, 138, 286-291.
- Neziri, A. Y., Curatolo, M., Nüesch, E., Scaramozzino, P., Andersen, O. K., Arendt-Nielsen, L., Jüni, P. (2011). Factor analysis of responses to thermal, electrical, and mechanical painful stimuli supports the importance of multi-modal pain assessment. *Pain*, 152, 1146-1155.
- Nottermans S. C. (1966). Measurement of the Pain Threshold Determined by Electrical stimulation and its clinical Application. *Neurology*., 16(11): 1071-86.
- O'connor, P & Cook, D. B. (1999). Exercise and Pain: The Neurobiology, Measurement, and Laboratory Study of Pain in Relation to Exercise in Humans. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 27, 119-166.
- Pamuk, Ö. (2017). Dirençli Pliometrik Antrenmanın Sporcularda Fiziksel Performans ve Ağrı Parametreleri Üzerine Etkisi. (Doktora Tezi). Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Spor Bilimleri Anabilim Dalı, Antalya (Danışman: Prof. Dr. Y. Gül Özkaya).
- Park G, Kim CW, Park SB, Kim MJ, Jang SH (2011). Reliability and Usefulness of the Pressure Pain Threshold Measurement in Patients with Myofascial Pain. *Ann Rehabil Med*.;35(3):412.
- Petrini L, Matthiesen ST, Arendt-Nielsen L. (2015). The effect of age and gender on pressure pain thresholds and suprathreshold stimuli. *Perception*.;44(5):587–96.
- Saka. T & Yıldız, Y. (2007). Egzersize bağlı alt bacak ağrıları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 27, 753-762.
- Serinken, M. A. (2011). Tekerlekli Sandalye Basketbolcularında Eksantrik Egzersiz Sonrasında Oluşan Gecikmiş Kas Ağrısının Pozisyon Hissi ve Şut Yüzdesi Üzerine Etkisi. (Yüksek lisans tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, İzmir (Danışman: Prof. Dr. B. Muammer Kayatekin).

- Tanaka, R., Ozawa, J., Kito, N., Moriyama, H. (2013). Efficacy of strengthening or aerobic exercise on pain relief in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical rehabilitation*, 27, 1059-1071.
- Tesarz, J., Schuster, A. K., Hartmann, M., Gerhardt A& Eich W. (2012). Pain perception in athletes compared to normally active controls: a systematic review with meta-analysis, 153, 1253-1262.
- Wolf B. (1985). *Laboratory Methods of Pain Measurement*. In Melzack R. *Pain Measurement and Assessment*, Rowan Pres, New York, ss1-6.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 23



Kronik Boyun Ağrısı Yönetimi
(Özden Yaşarer, Özge Baykan Çopuroğlu)

Kronik Boyun Ağrısı Yönetimi

Özden Yaşarer¹, Özge Baykan Çopuroğlu²

¹ *İstanbul Arel University, Vocational School, Physiotherapy Program,
E-mail: ozdenyasarer@gmail.com*

² *İstanbul Arel University, Vocational School, Physiotherapy Program,
E-mail: ozgebaykancopuroglu@gmail.com*

1. Giriş

Kronik boyun ağrısı; bel ağrısından sonra en sık görülen omurga ağrısıdır. Boyun ağrısının insanların %70'e kadarının hayatlarının bir noktasında boyun ağrısı yaşayacağı tahmin edilmektedir. Boyun ağrısı, her yaştan insanı etkileyebilen 40 yaşın üzerindeki kişilerde ve kadınlarda daha yaygın olan bir durumdur. Özellikle gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı artmış, oluşturduğu disabilite ve tedavi masrafları ile diyabet ve kalp hastalıklarından sonra maliyeti yüksek sağlık problemleri arasında ilk sıralardadır 2 ,5 Kronik ağrı 3 aydan uzun süren ağrı şikayetleri için kullanılır. Kronik ağrı yorgunluk, uykusuzluk, yaşam kalitesi ve sosyal iletişimde düşüş gibi çok yönlü problemlere yol açabilir. Kronik boyun ağrısının nedenleri arasında inflamatuvar hastalıklar, dejeneratif eklem hastalıkları, fibromiyalji, miyofasyal ağrı sendromu, travmatik durumlar ve postural problemler gösterilebilir.

2. Konservatif Tedavi Yaklaşımları

Boyun ağrısı tedavisi medikal, fizik tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi multidisipliner tedavi yaklaşımlarını içermelidir. Tedavide amaç yaşam kalitesinin artmasını sağlamak olmalıdır. Bu amaçla uygulanacak yöntemlerin temel hedefi normal eklem hareketinin sağlanması, koordinasyon, endurans ve kas gücünün artırılması ile koruyucu tedavi olmalıdır.

2.1. Sıcak-Soğuk Uygulamalar

Soğuk ve sıcak uygulamalar genellikle terapötik etkileri için kullanılır. Soğuk uygulama tipik olarak inflamasyonu azaltmak, ağrıyı azaltmak ve vazokonstriksiyon için kullanılırken, sıcak uygulama kan akışını artırmak, gergin kasları gevşetmek ve vücudu rahatlatmak için kullanılır. Soğuk ve sıcak uygulamalar, baş ağrısı, kas ağrısı ve sertlik gibi çeşitli fiziksel semptomların hafifletilmesine yardımcı olabilir. Bu fizyolojik etkilere ek olarak, soğuk ve sıcak uygulamalar psikolojik bir etkiye de sahip olabilir, stres ve kaygıyı azaltmaya yardımcı olabilecek yatıştırıcı ve rahatlatıcı bir his sağlar.

Soğuk uygulamalar özellikle akut durumlar için tercih edilebilmektedir. Tedavide genellikle buz paketleri, torbaları, masajı ve soğuk spreylere tercih edilir.

Kronik boyun ağrısı için sıcak uygulamalar sıklıkla tercih edilir. Sıcak uygulama yöntemlerinde hotpack, infraruj gibi yüzeysel ısıtıcılar olabileceği gibi, ultrason ve mikrodalga gibi derin ısıtıcılar da kullanılabilir. Bu uygulamalar ile birlikte bölgeyi germek veya masaj yapmak gibi diğer tedavilerle kullanmak da yararlı olabilir.

2.2. Analjezik Akımlar

Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), duyu sinirlerinin uyarılmasıyla ağrıyı inhibe etmek için en sık kullanılan alçak frekanslı bir elektrik akımıdır. TENS tedavisi genellikle güvenlidir ve iyi tolere edilir ve kronik ağrıyı yönetmek için yararlı bir araç olabilir. Akut ve kronik boyun ağrısında sıklıkla tercih edilir.

Diadinamik akımlar iki sinüzoidal akımın üst üste binmesiyle oluşur. Duyu ve motor sinirlerin inhibisyonu ile ağrı kesici etki yaratır. Kronik boyun ağrısı gibi kas iskelet sistemindeki ağrılı durumlarda tercih edilebilen etkili bir yöntemdir.

Enterferansiyel akım orta frekanslı iki akımın üst üste binmesiyle oluşur. Kas kasılmasına neden olur ve derin dokularda metabolizmayı uyarak ödemi inflamasyon ve ağrıyı azaltabilir.

Lazer ışınlarının hücre içinde neden olduğu kimyasal reaksiyonlarla dokuda iyileşmeyi hızlandırıcı etkilere sahiptir. Kronik boyun ağrısı gibi kas iskelet sistemi problemlerinde kullanılır.

2.3. Manuel Tedavi Teknikleri

Klasik masaj: Fizyoterapistler tarafından en sık kullanılan masaj tipidir. Kalp yönünde öfloraj, petrisaj, friksiyon, vibrasyon gibi tekniklerin sistematik olarak uygulanmasıdır. Yüzeysel kaslarda uygulanarak relaksasyon sağlar ve dolaşımı artırır. Özellikle kas spazmına bağlı ağrılarda etkilidir.

Mobilizasyon: Eklem hareket açıklığını ve esnekliği arttırmak için düşük hızda yapılan pasif hareketlerdir. Eklem ağrısı, kas spazmı ve eklem hareketinde azalma gibi sorunları tedavi etmek için kullanılabilir.

Manipülasyon: Eklem yüzeylerinin ani olarak birbirinden ayrılmasıdır. Manipülasyon teknikleri tipik olarak yüksek hız ve düşük amplitüde uygulanır. Özellikle kronik kas iskelet sistemi ağrılarını tedavi etmek için kullanılabilir.

2.4. Egzersiz

Kronik boyun ağrısı tedavisinde en temel uygulamalar arasındadır. Egzersiz yöntemlerinin gene amacı ağrıyı azaltmak, kasları güçlendirmek, mekanik yükü azaltmak, postürü düzeltmek, stabilizasyon sağlamak ve normal eklem hareketini arttırmaktır. Bu amaçlarla eklem hareket açıklığı egzersizleri, stabilizasyon egzersizleri, kuvvetlendirme ve germe egzersizleri, orta şiddette aerobik egzersizler kullanılabilir.

3. Diğer Yaklaşımlar

3.1. Biofeedback

Fizyolojik fonksiyonları görsel ve işitsel çıktıya dönüştüren elektronik cihazlar kullanılarak kişinin fonksiyonları kontrol edebilme yeteneğinin artırılmasının hedeflendiği yöntemdir. Özellikle kronik arı tedavisinde hasta ağrısını modüle etmeyi öğrenir.

3.2. Kognitif-Davranışsal Tedavi

Tedavide hastanın negatif düşünceleri ile mücadele etmesini kolaylaştırmak hedeflenir. Bu düşünceleri tanıma, anlama ve değiştirmesi istenir. Kronik ağrıda sinirsel impuls oluşturan bu negatif düşüncelerin azalması ağrı yönetiminde etkili bir yöntemdir.

3.3. Nörofizyolojik Ağrı Eğitimi

Hastaları ağrının altında yatan nörofizyolojik süreçler hakkında eğitmeyi içeren bir terapi türüdür. Amacı, hastaların ağrılarını ve ağrının nasıl oluştuğunu daha iyi anlamalarına yardımcı olmak ve onlara ağrılarını etkili bir şekilde yönetmeleri için ihtiyaç duydukları araç ve bilgileri sağlamaktır. Tipik olarak hastalara sinir sisteminin yapısı ve işlevi ve bunun ağrı deneyimiyle nasıl ilişkili olduğu hakkında bilgi vermeyi içerir. Hastalara gevşeme teknikleri ve başa çıkma stratejileri gibi ağrı yönetimi teknikleri hakkında bilgi verir. Nörofizyolojik ağrı eğitimi, hastaların kronik ağrılarını daha iyi yönetmelerine ve yaşam kalitelerini artırmalarına yardımcı olmanın etkili bir yollarından biridir.

4. Referanslar

Kong LJ, Zhan HS, Cheng YW, Yuan WA, Chen B, Fang M. Massage therapy for neck and shoulder pain: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:613279.

Gross A, Miller J, D'Sylva J, et al. Cervical Overview Group. Manipulation or mobilisation for neck pain: a Cochrane review. *Man Ther* 2010;15:315-33doi:10.1016/j.math.2010.04.002.

- Cramer H, Klose P, Brinkhaus B, Michalsen A, Dobos G. Effects of yoga on chronic neck pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2017; [forthcoming] doi:10.1177/0269215517698735.
- Kroeling P, Gross A, Graham N, et al. Electrotherapy for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD004251.
- Michaleff ZA, Maher CG, Lin CW, et al. Comprehensive physiotherapy exercise programme or advice for chronic whiplash (PROMISE): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:133-41doi:10.1016/S0140-6736(14)60457-8.
- Harris PE, Cooper KL, Relton C, Thomas KJ. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by the general population: a systematic review and update. *Int J Clin Pract* 2012;66:924-39doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02945.x.
- Cooper KL, Harris PE, Relton C, Thomas KJ. Prevalence of visits to five types of complementary and alternative medicine practitioners by the general population: a systematic review. *Complement Ther Clin Pract* 2013;19:214-20doi:10.1016/j.ctcp.2013.06.006.
- Bertozzi L, Gardenghi I, Turoni F, et al. Effect of therapeutic exercise on pain and disability in the management of chronic nonspecific neck pain: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Phys Ther* 2013;93:1026-36doi:10.2522/ptj.20120412
- Yap E. Myofascial pain—an overview. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:43-8.
- Kiralp M, Ari H, Karabekir I, Dursun H. Comparison of low intensity laser therapy and trigger point injection in the management of myofascial pain syndrome. *Pain Clin* 2006;18:63-6doi:10.1163/156856906775249794.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 24



Papillon Le-Fevre Sendromu: Oral Bulgular ve Tedavi Yaklaşımı

(Özlem Saraç Atagün, Dinemis Alev Altuntaş)

Papillon Le-Fevre Sendromu: Oral Bulgular ve Tedavi Yaklaşımı

Özlem Saraç Atagün¹, Dinemis Alev Altuntaş²

¹*SBÜ Gülhane Dış Hekimliği Fakültesi,*

E-mail:ozlemsarac2806@hotmail.com

²*TCSB Balgat Ağız ve Dış Sağlığı Merkezi,*

E-mail:alevdinemis@hotmail.com

1. Papillon–Lefèvre Sendromu

Papillon–Lefèvre Sendromu (PLS), şiddetli periodontal yıkım sonucu süt ve daimi dentisyonun erken yaşta kaybı ve diffüz palmoplantar eritem ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. İlk olarak 1924 yılında iki Fransız araştırmacı (Papillon ve Lefèvre, 1924) tarafından tanımlanmıştır. Katepsin C (CTSC) genindeki mutasyon sonucu keratinizasyonda meydana gelen defektler ayak tabanı ve avuç içlerinde kalınlaşma ve kızarıklığın yanı sıra periodonsiyumda çok şiddetli yıkıma sebep olur (Wani ve ark., 2006). Enfeksiyonlara yatkınlık, intrakraniyal kalsifikasyon, aşırı terleme, araknodaktili ve mental retardasyon gibi bulgular da PLS’de görülebilmektedir (Sollecito ve ark., 2005).

PLS’de ilk klinik semptomlar 1-4 yaşlar arasında ayak tabanı ve avuç içlerinde hiperkeratozisin görülmesiyle başlar. Keratodermadan önce çoğunlukla eritem şeklinde deri lezyonları görülür. Sonrasında değişiklikler dorsal yüzeylere yayılan psöriatik lezyonlar şeklinde aşıl tendonu bölgesi, diz ve dirsek derilerinde görülür. El ve ayaklarda aşırı terleme, orta düzeyde mental retardasyon, deride rekürrent pyojenik enfeksiyonlara yatkınlık ile sıklıkla *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*’nin neden olduğu böbrek ve karaciğer gibi iç organların abseleri de PLS’de sıklıkla görülebilmektedir (Adamski ve ark., 2020). Serebellar tentoryum, falks serebri ve lateral ventrikülün koroid pleksusu etrafında intrakraniyal kalsifikasyonlar olduğu rapor edilmiştir (Corson, 1939). Solunum sistemi ve üriner sistem enfeksiyonlarına yatkınlık hastaların yaklaşık %25’inde görülebilmektedir. PLS ile ilişki çok daha az sıklıkla görülen semptomlar ise; skuamöz hücreli karsinom (SSC), malign melanom ve albinizmdir. Bunun yanı sıra, kseroderma pigmentosa, araknodaktili ve distal falanksların deformasyonu, aşırı tüylenme, iskeletsel gelişim geriliği ve osteoporoz, perikardit ve depresyon, konsantrasyon bozukluğu ve sinirlilik gibi psikolojik rahatsızlıklar da bazen PLS’li hastalarda görülebilmektedir (Gorlin ve ark., 2001).

2. Etyolojik Faktörler

PLS'nin etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Cinsiyet ve ırk ayrımı gözetmeksizin 1-4 milyonda bir sıklıkla görülür. Bunun yanı sıra her bin kişiden 2-4'ünün heterozigot şekilde PLS genine sahip olup taşıyıcı olduğu düşünülmektedir (Sreeramulu ve ark., 2015). PLS vakalarının yaklaşık üçte birinin akraba evliliği ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Khan ve ark., 2012). Anatomik faktörler, mikrobiyal ve viral ajanlar ile konak yanıtı PLS'de nedensel faktörler olarak göz önüne alınır (Drucker ve ark., 2001).

2.1. Genetik Faktörler

11. kromozomun uzun kolunda (11q14-q21) yer alan CTSC geni, nötrofil, lenfosit ve epitelyal hücrelerde yer alan lizozomal proteaz katepsin C'yi kodlamaktadır (Hart ve ark., 1999). Dipeptil-peptidaz 1 olarak da bilinen bu enzim protein substratının amino terminalinden dipeptitleri uzaklaştırmaya yarar. Aynı zamanda endopeptidaz aktivitesi de vardır.

CTSC geni, avuç içi, ayak tabanı, diz üstü, dirsek ve keratinize dişeti epiteli gibi PLS tarafından etkilenen bölgelerden sorumludur. Bunun yanı sıra, polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve makrofajlar gibi çeşitli immün hücrelerden de yüksek miktarda eksprese edilir. Farklı etnik gruplardaki bireylerde CTSC geninde çeşitli mutasyonlar olduğu rapor edilmiştir (Angel ve ark., 2002).

2.2. İmmünolojik Faktörler

CTCS geni çeşitli immün ve inflamatuvar yanıtlarda yer alır. Kemik iliği hücrelerinden köken alan myeloid ve lenfoid hücrelerin granüllerinden salgılanan serin proteazların aktivasyonunda kritik önemi vardır. Serin proteazlar; T-lenfositlerin ve fagositik hücrelerin aktivasyonu ve bakterilerin fagositozu gibi çeşitli immün yanıtlarda majör role sahiptir. Bu nedenle CTSC fonksiyonunun yetersizliği immünolojik yanıtın kaybına ve enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur. Güncel çalışmalar, Natural Killer(NK) hücrelerin sitotoksik fonksiyonundaki hasarının PLS'de ilk görülen immün disfonksiyon olduğunu bildirmektedir ve bu durumun PLS ile ilişkili periodontal hasarın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. CTCS fonksiyonunun kaybı ve sonucunda nötrofil serin proteaz inaktivitesi, inflame periodontal dokulardaki PMNL yanıtının bozulmasına neden olarak şiddetli doku yıkımına yol açabilmektedir (Sreeramulu ve ark., 2015).

2.3. Mikrobiyal Faktörler

PLS'de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) ve *Stafilokok* türlerine karşı azalan immün yanıt nötrofil fonksiyon testiyle gösterilmiştir. Herpes virüsün de azalan konak yanıtıyla beraber PLS'li hastalarda görülen

periodontitis tablosunda rol oynadığı rapor edilmiştir (Umeda ve ark., 1990). Lökotoksin, kollojenaz, endotoksin, epitelyal toksin ve fibroblast inhibisyon faktörü gibi çok çeşitli virülans faktörlerin varlığı PLS'nin bakteriyolojik olarak yönetildiğini düşündürmektedir. Aa'ya karşı yüksek serum Ig G düzeyi ve periodontal cep örneklerinde yüksek oranda Aa kolonilerinin kültüre edilmesi de PLS'de mikrobiyal faktörlerin önemini göstermektedir (Albandar ve ark., 2012).

3. Klinik Bulgular

3.1. Oral ve Periodontal Bulgular

PLS'de 2-3 yaşlar arasında başlayan periodontal hastalık süt dişlerinin erken kaybıyla sonuçlanmakta ve ergenlikte daimi dişlerin de etkilenmesiyle devam etmektedir. (Giannetti ve ark., 2020).

Süt dişlerinin erüpsiyonu beklenen zamanda ve beklenen sıralamayla gerçekleşir. Mikrodoniti, kök rezorpsiyonu ve tamamlanmamış kök formasyonu olguları PLS ile ilişkili rapor edilmiş olsa da genellikle dişler normal yapı ve forma sahiptir. Erüpsiyondan sonraki ilk bir yıl içinde dişetlerinde belirgin kızarıklık ve ödem görülmeye başlar. Bu durumu periodonsiyumun hızlı ve şiddetli yıkımı takip eder. Hafif uyarıyla bile derin periodontal ceplerden püy geldiği gözlemlenir. Dişlerdeki mobilite nedeniyle çiğneme çok ağrılıdır. Genellikle kötü ağız kokusu görülür. Perioral lenfadenopati görülebilir.

4-5 yaşlarında süt dişlerinin tümüyle kaybedildiği durumlarda gingivanın normal sağlıklı duruma geldiği rapor edilmiştir. Ancak daimi dişlerin sürmesiyle birlikte periodontal dokuların agresif yıkım süreci yeniden başlamaktadır. Daimi dişlerin kaybedildiği bölgelerde dişeti sağlıklı duruma gelir, kalan dişler ise çoğunlukla birbirinden uzaklaşır (Resim 1). Maksiller ve mandibuler ridgelerin şiddetli rezorpsiyonu nedeniyle okluzal boyut kaybı da PLS'li hastalarda sıklıkla görülür.



Şekil1: PLS'li bir hastanın ağız içi görünümü

3.2. Radyografik Bulgular

PLS hastalarında radyolojik olarak ilk fark edilen bulgu şiddetli vertikal kemik kaybıdır. Kemik kaybı, lokalize olarak sadece insizör ve molar dişlerde görülebildiği gibi neredeyse ağızdaki bütün dişlerin etkilendiği generalize formda da görülebilmektedir (Resim 2). Henüz sürmemiş dişler kemik içindeki foliküllerinde normal olarak görülebildiği gibi anormal pozisyonda ve tamamlanmamış kök yapısına sahip olarak da görülebilir.



Şekil2: Aynı hastanın radyografik görüntüsü

3.3. Dermatolojik bulgular

PLS'de deri lezyonları 6 ay-4 yaş arasında görülmeye başlanır. Başlangıçta deride görülen hafif kalınlaşma el ve ayakların dış yüzeylerine doğru yayılan şiddetli hiperkeratinizasyona dönüşür. Parmakların dış yüzeyleri, dirsekler, dizler, bacaklar ve uyluk bölgesi daha az etkilenir. PLS hastalarında vücut gövdesi ise nadiren etkilenir. Deri lezyonları renk, yapı ve görünüm açısından farklılıklar gösterebilmektedir. Beyaz, kahverengi ve kırmızı olabileceği gibi kabuklanma, çatlama ve derin fissürlerin görüldüğü pullu yamalar şeklinde de olabilir. Soğuk havada deri lezyonları artış gösterir ve hastalar ağrı duyar. Hasarlı deride enfeksiyonlar kolaylıkla gelişebilir ve abse formasyonuna neden olabilir.

3.4. Histopatolojik bulgular

PLS'nin histopatolojik bulguları genellikle nonspesifiktir. Dişeti epitelinde hiperkeratoz, akantoz, hipergranüloz, yer yer parakeratoz yamaları ve hiperplazi görülebilmektedir. Periodontal cepte inflamatuvar hücrelerin ekzositozu göze çarpar. Altta ki bağ dokusunda ise PMNL, lenfosit, histiyosit ve plazma hücrelerinin baskınlığının görüldüğü inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vaskülarizasyonda artış belirgindir (Shah ve ark., 2007).

4. Dental Tedavi

Geçmiş yıllarda PLS'de görülen diş kaybının hastalığın kaçınılmaz bir sonucu olduğu düşünülmekteydi. Günümüzde, periodontal patojenlerin belirlenme tekniklerindeki gelişmeler, erken tedavi ve koruyucu tedavi programlarına düzenli katılım ile çocuk ve gençlerde PLS'ye bağlı diş kaybının önüne geçilebilmektedir.

Erken tanı ve erken tedavi mümkün olduğunda, süt dişlerinin tedavisi kök yüzeyi temizliği ve şekillendirilmesinin yapıldığı cerrahi olmayan periodontal tedavilerle yapılır. Bunun yanı sıra hastaya amoksisilin ve metronidazol antibiyotik kombinasyonu yaşına ve kilosuna uygun şekilde reçete edilir. %0,2'lik klorheksidin glukonat ağız gargarası da önerilmektedir. Doğru oral hijyen alışkanlıklarının kazandırılması çok büyük önem taşımaktadır. Aynı zamanda aylık düzenli kontroller, bu sırada plağın ve varsa diştışlarının yeniden uzaklaştırılması ve hastanın genel durumunun takibi çok önemlidir. Bu tedavi protokolü uygulanırken geç kalınırsa veya etkisiz olursa süt dişlerinin kaybı kaçınılmazdır. Bu durumda kaybolan dişleri yerine koymak amacıyla yaşa özel parsiyel veya total protez yapımı gerekli olur (AlBarrak ve ark., 2016).

Mix dentisyon periyodunda kaybolan fonksiyon ve estetiğin yeniden kazandırılması amacıyla hareketli protezler kullanılır. Bu dönemde hastalar düzenli olarak takip edilir, daimi dişlerin erüpsiyonu gözlemlenir ve gerektiğinde büyümeyle paralel olarak protez modifiye edilir.

Daimi dişlerin tedavisi çok daha komplekstir ancak erken tanı mümkün olduğunda süt dişlerindeki benzerdir. Konvansiyonel periodontal tedavi ve sistemik antibiyotiklerin kombinasyonu ile inflamatuvar durumda iyileşme gözlemlenebilir. Aynen süt dentisyonu döneminde olduğu gibi oral hijyen alışkanlıklarının kazandırılması için hastanın eğitimi, aylık düzenli kontroller ve periodontal durumun takibi çok önemlidir (Ullbro ve ark., 2005).

Diş mobilitesi çok arttığında ve sürekli periodontal abselerin tekrarı gözlemlendiğinde tüm dişlerin çekimi gerekebilir. Bu durumda her iki çeneye de hareketli total protezlerin yapımı ilk tedavi seçeneğidir. Total protezler, fonksiyon ve estetiği hızlıca yerine koysa da hastalar açısından çok konforlu olduğu söylenemez (Jain ve ark., 2005). Bazı araştırmacılar, total dişsizliğin yarattığı psikolojik travmayı azaltmak amacıyla dijital teknikleri kullanıp çekim yapılan seans total protezlerin hastaya uygulanabilmesinin önemli olduğunu belirtmişlerdir (Millet ve ark., 2020).

Hareketli total protezlerin özellikle alt çenede stabilizasyonu çok iyi olmadığından, implant tedavisi düşünülebilir. Çocuklarda ve adolesanlarda

osteointegre implantların kullanımı ise diş hekimliğinde halen tartışılan bir konudur (Giannetti ve ark., 2010).

Sonuç olarak, PLS erken yaşta görülen ve kompleks dental tedavi gerektiren bir sendromdur. PLS'nin teşhis ve tedavisinde diş hekiminin bilgi ve tecrübesi büyük önem taşımaktadır. Klinik bulguların çok fazla çeşitlilik gösterdiği unutulmamalıdır. Multidisipliner bir yaklaşımla, dermatologlar, pediatrik ve diş hekimleri (periodontolog, pedodontist ve prostodontist) birlikte hareket ederek PLS'li hastaların oral ve sistemik sağlığını kazandırmaya çalışmalıdır.

5. Referanslar

- Albandar JM, Khatatb R, Monem F, Barbuto SM, Paster BJ. (2012). The subgingival microbiota of Papillon-Lefèvre syndrome. *J Periodontol.* 83:902–908.
- AlBarrak Z, Alqarni A, Chalisserry E, Anil S.(2016). Papillon–Lefèvre syndrome: a series of five cases among siblings. *J Med Case Reports.* 10:260.
- Angel TA, Hsu S, Kornbleuth SI, Kornbleuth J, Kramer EM.(2002) Papillon-Lefevre syndrome: a case report of four affected siblings. *J Am Acad Dermatol.* 46:S8–S10.
- Corson EF. Keratosi palmaris et plantaris with dental alteration. (1939). *Arch Dermatol Syph.* 40: 639.
- Drucker DB, Marshall R, Bird PS.(2001). Aetiology of Papillon LeFèvre syndrome. *Anaerobe.* 7:151–158.
- Giannetti L, Murri Dello Diago A, Vecchi F, Consolo U. (2010) Mini-implants in growing patients: a case report. *Pediatr Dent.* 32(3):239-244.
- Giannetti, L., Apponi, R., Dello Diago, A. M., Jafferany, M., Goldust, M., & Sadoughifar, R. (2020). Papillon-Lefèvre syndrome: Oral aspects and treatment. *Dermatologic Therapy*, 33(3), e13336.
- Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM. (2001). *Syndromes of the Head and Neck.* Oxford University Press. 1101-3.
- Hart TC, Hart PS, Bowden DW, et al. (1999). Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefevre syndrome. *J Med Genet.* 36: 881-7.

- Jain V, Gupta R, Prakash H.(2005). Prosthodonti rehabilitation in Papillon-Lefevre syndrome: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.*23(2):96-98
- Khan FY, Jan SM, Mushtaq M. (2012). Papillon-Lefèvre syndrome: Case report and review of the literature. *J Indian Soc Periodontol.* 16(2): 261–265.
- Millet C, Virard F, Lienhart G, Ducret M. (2020). Digital prosthodontic management of a young patient with Papillon-Lefèvre syndrome: a clinical report. *J Prosthet Dent.* 123(4):548-552.
- Papillon MM, Lefèvre P. (1924). Deux cas de kératodermie palmaire et plantaire symétrique (maladie de Meléda) chez le frère et la soeur. Coexistence dan les deux cas d'altérations dentaires graves. *Bull Soc Fr Derm Syph.* 31: 82-4.
- Shah J, Goel S.(2007). Papillon–Lefèvre syndrome: two case reports. *Indian J Dent Res.* 18:210–213.
- Sollecito TP, Sullivan KE, Pinto A, Steward J, Korostoff J. (2005). Systemic conditions associated with periodontitis in childhood and adolescence. A review of diagnostic possibilities. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 10:142–150. English, Spanish.
- Ullbro C1, Brown A, Twetman S. (2005). Preventive periodontal regimen in Papillon-Lefèvre syndrome. *Pediatr Dent.* 27(3):226-232.
- Umeda M, Zhang VJ, Koseki T, Ishikawa I. (1990). Clinical, bacteriological and immunological examination and treatment of two Papillon-Lefèvre syndrome patients. *Kokubyo Gakkai Zasshi.* 57(3):430-440.
- Wani AA, Devkar N, Patole MS, Shouche YS. (2006). Description of two new cathepsin C gene mutations in patients with Papillon-Lefèvre syndrome. *J Periodontol.* 77:233–237.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 25



Çocuk Hastalarda Lokal Anestezi Uygulamaları Ve Sistemik Hastalık İlişkisi

(Rüveyda Nur Culfa, Pınar Demir, Beyza Sandal)

Çocuk Hastalarda Lokal Anestezi Uygulamaları Ve Sistemik Hastalık İlişkisi

Arş. Gör. Rüveyda Nur Culfa¹, Doç. Dr. Pınar Demir², Arş. Gör. Beyza Sandal³

¹*İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı
E-mail: ruveydanurculfa@gmail.com*

²*İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı
E-mail: pınar.demir@inonu.edu.tr*

³*İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı
E-mail: sandalbeyza@gmail.com*

1. Lokal Anestezi

Lokal anestezi (LA) bilinç düzeyini düşürmeden topikal olarak uygulanan veya enjekte edilen bir ajanın periferik sinirlerde iletimin baskılanmasını veya sinir sonlanmalarındaki uyarının azalmasını sağlayarak vücudun bir bölümünde oluşturduğu geçici ağrı ve his kaybıdır. (1) Lokal anestezikler, sinir lifleriyle uygun konsantrasyonda temas ettiklerinde, bu liflerdeki impuls iletimini geçici olarak bloke eden ilaçlardır. Lokal anestezik maddeler sinir membranı ile dış ortam arasındaki Sodyum (Na) ve Potasyum (K) geçirgenliğini engelleyerek sinir lifi boyunca ağrı iletimini bloke ederler. (2)

Lokal anestezi kullanımı rutindir, günümüzde dental işlemlerin çoğunda lokal anestezi uygulanmaktadır ve oldukça güvenlidir, ancak hastanın lokal anestezik ajandan etkilenebilecek hastalık durumunun varlığına, vazokonstriktörlerin sistemik etkilerine ve oluşabilecek komplikasyonlara dikkat edilmelidir. Lokal anestezi ajanlarının ve enjeksiyon tekniklerinin seçimi, her hastanın yaşına, tıbbi durumuna, anatomisine ve fizyolojisine, planlanan tedaviye ve arzu edilen LA derinliğine, çocuğun anlayış düzeyine, davranışına, kaygısına, iş birliğine, ebeveyn ve klinisyenin tercih ve deneyimlerine, mevcut ekipman ve alternatiflerin kullanımına bağlıdır. Diş hekimleri bu konularda bilgi sahibi olmalı ve alternatifleri göz önünde bulundurmalıdır.

Çocuk diş hekimliğinde ağrı kontrolü ile hastanın mevcut ağrısının giderilmesi, konforlu bir tedavinin gerçekleşmesi ve hastada pozitif bir etki bırakılması çok önemlidir. Daha önce işlem sırasında ağrı geçmişi olan bir çocuk daha sonraki tedavilere izin vermekten kaçınılabilir. Tedaviler esnasında en sık karşılaştığımız ve en çok endişeyi artıran kısım da ağrı kontrolünün enjeksiyonla sağlandığı kısımdır. Çocuğun kooperasyonu ve daha sonraki tedavilere sağlayacağı uyum bunlardan oldukça fazla etkilenir.

2. Lokal Anestezik Maddelerin Yapıları

Lokal anestezik maddeler lipofilik-hidrofobik aromatik halka, hidrofilik amino grup ve ara zincir olmak üzere üç ana kısımdan oluşurlar. Ara zincir, molekülün hidrofilik ve hidrofobik kısımlarını birbirine bağlayarak lokal anestezinin tipinin amid veya ester olarak belirlenmesinde rol alır. (3)

Lokal anestezik maddeler ester ve amid olmak üzere iki gruba ayrılır. Ester yapılı lokal anestezikler; plazma esterazları ile hidrolize olurlar, satbilite azdır ve yıkımında paraamino benzoik asit (PABA) açığa çıkması nedeniyle bu grupta alerjik reaksiyonlar daha fazla görülür. Amid tipi lokal anestezikler ise; karaciğerde mikrozomal enzimlerle yıkılırlar, ester yapılı lokal anesteziklere göre daha stabildirler ve alerjik reaksiyonlar nadir olarak gözlenir. Diş hekimliğinde klinikte daha çok amid tipi lokal anestezikler tercih edilmektedir. (3)

Lokal anestezi solüsyonunun içinde koruyucu maddeler, organik tuzlar ve bir kısmında vazokonstriktörler bulunur. Lokal anesteziklere; antioksidan olarak sodyum metabisüfit, pH değerini düzenleyebilmek için sodyum bikarbonat veya karbondioksit ve vazokonstriktör olarak da sıklıkla adrenalin (epinefrin) ilave edilir. Vazokonstriktörler damarları daraltarak solüsyonun bölgede daha uzun süreli kalmasını böylece anestezinin etki süresinin artmasını, kanama kontrolünün sağlanmasını ve anestezik maddenin hızlı sistemik emilimini engelleyerek olası toksik etkilerin oluşumunun engellenmesini sağlar. Farklı oranlarda solüsyonlara eklenebilir.

3. Sistemik Hastalık Eşlik Eden Çocuklarda Topikal Anestezi Kullanımı

Anestezik madde sprey, jel, krem veya solüsyon formlarında bulunabilir, deri veya mukozaya sürülerek, püskürtülerek veya damlatılarak uygulanır. Bu şekilde yüzeysel his kaybı sağlanmış olur. Kuru mukoza üzerine uygulanarak 2-3 mm derinlikte anestezi sağlanabilir. Topikal olarak kullanılabilen anestezik ajanlar, etil aminobenzoat (benzokain), butakain sülfat, lidokain ve tetrakaindir. Diş Hekimliğinde en çok tercih edilen topikal anestezik ajan kısa sürede daha uzun süreli etki etmesi nedeniyle benzokaindir, en çok tercih edilenler de benzokaini, lidokain takip eder. (1)

Topikal anestezi çocuk diş hekimliğinde pek çok alanda kullanılır. Çocuk hastalarda sadece penetrasyon ağrısı bile uyumu bozabilecekken bu konuda pozitif olarak bizi destekler. Derin anestezi sağlanması gerektiğinde iğne penetrasyonu sırasında oluşacak ağrının engellenmesi için kullanılabilir. Ölçü alınması, flor uygulanması, periapikal radyograflerin alınması ve dental işlemler bulantı refleksini tetikleyebilir. Bulantı refleksi olan kişilerde anestezik solüsyon ile ağız çalkalanarak mukozada hissizlik sağlanarak bulantı refleksinin önüne geçilebilir. Bu şekilde hem hastanın hem de

hekimin konforu sağlanmış olur. Kökleri rezorbe olmuş ve aşırı mobil süt dişi çekimlerinde, natal veya neonatal mobil diş çekimlerinde sadece topikal anestezi uygulanması yeterli olabilmektedir. Ayrıca bebeklerde diş çıkarma sebebiyle ağrıyı azaltmak ve süreci daha rahat geçirmelerini sağlamak için anestezi madde içerikli kremler kullanılabilir. Bebeklerin ilk 1,5 yılı boyunca yapılan bir araştırmada; araştırmaya katılanların %35,5'inde diş çıkarma ağrısı tespit edilmiştir. (4) Diş çıkarma ağrısının giderilmesi için lidokain ve benzokain içerikli bebeğin diş etlerine sürülen topikal ağrı kesiciler kullanılmaktadır. Fakat bu kullanımlar ciddi riskler oluşturabilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) benzokain ürünlerinin 2 yaşından küçük çocuklarda kullanımını yasaklamıştır. 2 yaş ve üzeri çocuklarda da idareli ve yalnızca gerektiği kadar kullanılmasını tavsiye eder. Benzokain kullanımı sonrasında soluk, gri veya mavi renkli cilt, dudaklar ve tırnak yataklarına ayrıca nefes darlığı, tükenmişlik, bilinç bulanıklığı, konfüzyon, baş ağrısı, baş dönmesi ve kalp atış hızının artması gibi methemoglobineminin belirtisi ve semptomlarına dikkat edilmesi gerekir. Lidokain kullanımında da sağlık personeli uygun doza, uygun tekniklere dikkat etmeli ve hastayı gözlem altında tutmalıdır. Günde en fazla 4 kere kullanılması önerilmiştir. Genel olarak tükürükle birlikte ağız ortamından uzaklaştırılabildiği ve etkinliği geçici olduğu için diş çıkarma ağrısı için topikal anestezi içerikli ajanlar önerilmemektedir. (5)

Herhangi bir bölgeye direkt olarak topikal anestezi spreyi sıkarak çocuk için kötü bir tecrübeye sebep olabilir ve uyumu bozulabilir. Tüm çocuk hastalarda olduğu gibi sistemik hastalıklı çocuklarda da doz aşımı olmaması adına spreyi direkt püskürtmek yerine spanç veya pamuk gibi bir araçla direkt olarak uygulanacak bölgeye anestezinin temas etmesi sağlanarak daha güvenli bir yol seçilebilir. Özellikle dil altında emilim hızlı olduğundan doz aşımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

4. Sistemik Hastalık Eşlik Eden Çocuklarda Enjekte Edilebilen Lokal Anestezi Uygulamalarında Dikkat Edilmesi Gerekenler

4.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda dental işlemlerde çok dikkatli olunmalıdır. Yapılacak işlemlerden önce mümkünse takipli olduğu kardiyoloji doktorundan mutlaka konsültasyon alınmış olmalı ve tedavilere doktorunun önerileri eşliğinde başlanmalıdır. Lokal anestezikler kalpte kasılma gücünü azaltarak kalp yetmezliğine neden olabilmektedirler. Kardiyak rahatsızlıkları olan çocuklar, enjeksiyon sırasında ve sonrasında, tedavi yapılırken monitorize edilmelidir. (6)

Kardiyovasküler bozukluğu olanlar vazokonstriktörlere karşı aşırı cevabın olduğu hastalardır. İskemik kalp hastalığı bulunanlarda kanda

adrenalin konsantrasyonunun artması durumunda anjina pectoris atağı, miyokard enfarktüsü veya kalpte ritim bozuklukları meydana gelebilir. Özellikle bu durumu önlemek amacıyla enjeksiyon yapılmadan önce aspirasyon yapılmalı ve intravenöz enjeksiyondan kaçınılmalıdır. (6) Kontrollü hipertansiyon ve/veya koroner hastalığı olan hastalarda 1:80.000, 1:100.000 veya 1:200.000 epinefrin içeren 1 veya 2 kartuş LA kullanımı güvenlidir. Fakat çocuklarda 1: 100.000 epinefrin konsantrasyonunun aşılmaması önerilmiştir. Hastalarda ağrı ve stres ile kendi salgıladıkları adrenalinin, lokal anestezi içeriğindeki adrenalinden çok daha yüksek olduğu bilindiğinden ağrı kontrolü bu hastalarda çok önemlidir. Bununla birlikte, yapılan çalışmaların çoğu yalnızca kontrollü hastaları içermekte olup, kontrolsüz hipertansiyon ve/veya koroner hastalığı olan veya ciddi kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda bu şekilde uygulanması mümkün değildir ve adrenalinsiz lokal anestezikler önerilir. Noradrenalin ve levonordefrin, kardiyak aritmisi olan çocuk ve ergenlerde kontrendikedir. PDL veya kemik içi enjeksiyon teknikleri, diğer tüm lokal anestezi uygulamalarına göre bakteriyemi açısından en büyük riski oluşturur ve yerel kılavuzlara ve protokollere göre yüksek riskli kardiyak gruplardaki hastalarda antibiyotik profilaksisi gerektirebilir. (7)

4.2. Solunum Yolu ve Akciğer Hastalıkları

Methemoglobin, hemoglobinin bir türevidir. Hemoglobin ferröz (Fe^{2+}) iyonu içerirken, methemoglobin ferrik (Fe^{3+}) formu içerir. Ferrik formunun oksijen afinitesi daha düşüktür ve methemoglobin, vücudun ihtiyacı olan oksijeni yeteri kadar bağlayamaz ve oksijenin dokulara boşaltılmasını engeller. Kanda methemoglobin düzeyi normal koşullarda %1'in altındadır ve %10-15'i geçerse siyanoz gelişir, methemoglobinemi olur. Bu düzey %35'in üstüne çıktığında doku hipoksisi sonucu halsizlik, taşikardi, solunum sıkıntısı, bulantı-kusma gibi sistemik semptomlar, %55'in üzerinde letarji, stupor, aritmi ve senkop gelişir. Methemoglobinemi tedavi edilmezse ve methemoglobin düzeyi %70'in üzerine çıkarsa ölümcül olabilir. (8, 9)

Methemoglobinemiye neden olabilecek dört tip lokal anestezi bildirilmiştir: prilokain, benzokain, lidokain ve tetrakain. Prilokainin metaboliti olan ortotoluidin, hemoglobin oksidasyonunu sağlayarak methemoglobinemiye yatkınlık oluşturur. (10) Bu reaksiyonun gelişimi için risk faktörleri yaş, anemi, solunum hastalıkları, herediter methemoglobinemi, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği (G6PD), methemoglobin redüktaz eksikliği ve oksidan ilaçların kullanımıdır. (11) Benzokainin 2 yaşından önce kullanımı tavsiye edilmez. (12) 6 aylıktan küçük bebeklerde (transkutanöz anestezi hariç), gebelerde, diğer oksitleyici ilaçları kullanan hastalarda ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PD) eksikliği olan

hastalarda prilokain kullanılmamalıdır. Orak hücreli anemi, anemi veya hipoksisi olan hastalarda da dikkatli olunması gerekir. Prilokainin kullanımı Amerikan Pedodonti Derneği tarafından önerilmez fakat kesin olarak kontrendike değildir. (1) Parasetamol kullanan hastalarda prilokain kullanımında dikkatli olunması gerekir, çünkü bu ilaç teorik olarak methemoglobin düzeylerini yükseltebilir. (11)

Nabız oksimetre satürasyonu (<%90) ile ölçülen arteriyel oksijen kısmi basıncı (> 70 mm Hg) arasında görülen tutarsızlık methemoglobinemiye düşündürür. Literatür, çok sayıda lokal anestezi ilişkili methemoglobinemi vakası içermektedir. Tedavisinde 1-2 mg/kg IV metilen mavisi, IV tiyonin, oral, IV veya IM askorbik asit, IV metilen mavisi ile birlikte oral, IV veya IM askorbik asit kullanıldığı görülmüştür. Tedavi hem semptomatiktir (oksijen uygulaması ve gerektiğinde solunum ve hemodinamik destek) hem de spesifiktir (metilen mavisi ve/veya askorbik asit). (11)

Astımlı hastaların yaklaşık %10'unda bisülfid alerjisi görüldüğü bildirilmiştir. Hastalardan anamnez alınırken astım durumu detaylı sorgulanmalı ve vazokonstriktörlü lokal anestezi kullanılan hastalarda astım atağı konusunda dikkatli olunmalı ve hasta gözlenmelidir. (12)

4.3. Hematolojik Hastalıklar

Hemofili genetik geçişli bir kan hastalığıdır. Hemofili-A'da faktör VIII (antihemolitik faktör) eksikliği vardır. X'e bağlı geçiş gösteren bu hastalıkta kadımlar taşıyıcıdır. Koagülasyon mekanizmasındaki bozukluk nedeniyle kalıcı pıhtı oluşumu bozulduğundan kanama uzun süre devam eder. Hemofili-B'de faktör IX eksikliği vardır. Klinik bulguları hemofili-A'ya benzerlik gösterir. Hemofili-C faktör XI eksikliği sonucunda ortaya çıkar. (13)

Dünya Hemofili Federasyonu (WFH), lokal analjezik solüsyonun oral enjeksiyonlarında vazokonstriktörlü lokal anestezinin ince bir iğne kullanılarak yavaşça uygulandığı durumlarda hemofili hastaları için düşük risk oluşturduğunu bildirir. Hemofili veya von Willebrands hastalığı gibi kalıtsal kanama bozuklukları olan hastalar için değişen derecelerde risklerin olduğu belirtilmektedir. İnferior alveolar ve posterior superior alveolar blok gibi derin kas içi sinir bloğu enjeksiyonlarını ve lingual bölgeye yapılan enjeksiyonları takiben kanamanın, şiddetli konjenital kanama bozukluğu olan kişilerde retromolar veya pterygoid boşlukta hematoma oluşumu nedeniyle hava yolu tıkanıklığına neden olma potansiyeline sahip olduğu öne sürülmüştür. (14) Rejyonel lingual anestezi laterofaringeal hematoma neden olabilir. Böyle durumlarda infiltratif anestezi tercih edilmelidir. Zorunlu hallerde uygun replasman tedavisi ile pıhtılaşma faktörü seviyelerini

yükselttikten sonra blok anestezi ve lingual yapılan anestezi uygulanabilir. Vazokonstriktörlü olanlar ek lokal hemostaz sağlayabilse de kullanılan lokal anestezi ajanının türü ile ilgili herhangi bir kısıtlama yoktur. Bukkal infiltrasyon anestezi, herhangi bir faktör yükleme olmaksızın uygulanabilir. (15) İntraligament tek diş anestezi, intraosseöz enjeksiyonlar veya bukkal infiltrasyon enjeksiyonları, inferior alveolar sinir bloklarına etkili alternatiflerdir.

Kanama olması durumunda:

- Nemli bir gazlı bezle bölgeye en az 15-30 dakika süreyle doğrudan baskı uygulaması;
- Lokal vazokonstriksiyona yardımcı olmak için adrenalin/epinefrin ile lokal anestezi;
- Okside selüloz, trombin ve benzeri lokal hemostatik ajanların uygulanması;
- Gargara veya macun olarak oral veya topikal antifibrinolitiklerin kullanımı;
- Hematoloji bölümünün yönlendirdiği şekilde, tercih edilen sistemik tedavi (Faktör replasmanı veya antifibrinolitik tedavi vs.); ve
- Hastanın monitörize edilmesi gerekir. (14)

4.4. Karaciğer ve Böbrek Hastalıkları

Siroz ve hepatit B gibi önemli karaciğer hastalıkları (ASA III), esas olarak karaciğerde metabolize olan amidlerin biyotransformasyonu yeterince sağlamayıp, sistemik toksisiteye sebep olabilmektedir. Amid grubu lokal anesteziiklerden artikain esas olarak plazmada metabolize edildiğinden, lidokain, mepivakain ve bupivakain yerine tercih edilebilir. Karaciğerde metabolize olan amid tipi lokal anesteziik maddelerin kullanımı toksik doz aşımı ihtimalini artırır. Mümkün olan en düşük doz kullanılmalıdır. (12) Atipik plazma kolinesteraz hastalığı olanlarda ve önemli böbrek rahatsızlığı olanlarda prilokain kontrendikedir. Karaciğer, böbrek fonksiyon bozukluğu olan çocuklarda lidokain ve mepivakain kullanımı kontrendikedir. (6)

4.5. Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklar

Adrenalin kullanımının kontrolsüz hipertiroid hastalığında kontrendike olduğu belirtilmektedir. Diyabet hastalarında adrenalinli lokal anestezi kullanımı risklidir. Kan şekerini yükseltebileceğinden adrenalinsiz anesteziik maddeler tercih edilmelidir.

Feokromositoma, adrenal bezde gelişen nadir, genellikle iyi huylu bir tümördür. Adrenalin kullanımı feokromositomalı çocuk veya ergenlerde kontrendikedir.(16)

Hipertiroidili hastalarda, dental prosedürler sırasında meydana gelen stres ve lokal anestezi maddelerin adrenalin içeriğine bağlı olarak tiroid krizleri izlenebilmektedir. Anestezi uygulaması mümkün olduğunca ertelenmelidir.

4.6. Alerjik Hastalıklar

Alerjik reaksiyonlar doza bağlı değildir, hasta küçük bir doza bile büyük tepki verebilir. Alerjiler, ürtiker, dermatit, anjiyoödem, ateş, ışığa duyarlılık veya anafilaksi gibi çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir.

Ester lokal anesteziklerin plazmada plazma esterazları ile yıkımı sonrası para-amino benzoik asit adı verilen metabolik ürün ortaya çıkar. Sık olarak ester grubu lokal anesteziklerde bu metabolik ürüne karşı alerjik reaksiyonlar gelişir . (17) Benzokain ve tetrakain, alerjik reaksiyona yol açabilen yaygın olarak kullanılan ester topikal anesteziklerdir.

Epinefrin içeren lokal anesteziklerde metabisülfite koruyucu malzeme olarak kullanılır. Bisülfite alerjisi olan hastalar için vazokonstriktör içermeyen lokal anestezi kullanılması gerekir. Lokal anesteziklerin içerisinde vazokonstriktörlerin oksidasyonunu önlemek için sodyum bisülfite ve metabisülfite eklenir. Hastada bu maddeye karşı alerji gelişebilir. Bisülfite alerjileri tipik olarak şiddetli bir solunum alerjisi, genellikle bronkospazm şeklinde kendini göstermektedir.

Bu komplikasyonları önlemek için yapılması gereken en önemli şey anamnezin doğru şekilde alınmasıdır. Anafilaksi bulguları ortaya çıktığında temel yaşam desteğine başlanarak intramusküler veya subkutanöz olarak 0.3-0.5 mg epinefrin uygulanarak hasta acilen hastaneye kaldırılır. Akut tedaviyi takiben antihistaminik ve kortikosteroid uygulanması gerekebilir.

4.7. İlaç Kullanımı ve Diğer Durumlar

Lokal anestezi ajanlarla hastaların kullandıkları bazı ilaçlar etkileşime girip birbirlerinin etkilerini artırıp-azaltabilir veya daha farklı etkilere sebep olabilirler. Diş hekimlerinin bu konularda bilgi sahibi olması LA seçimi ve ağrı kontrolü konusunda çok önemlidir. Bazı durumlarda lokal anestezikler birbirleriyle kombinasyon olarak kullanılsa da, toplam dozun kombine maksimum önerilen dozları aşmamasına dikkat edilmelidir.

Non-selektif beta adrenerejik antagonist ve trisiklik antidepresan kullanan hastalar, vazokonstriktörlere karşı aşırı cevabın oluştuğu hastalardır. Trisiklik antidepresan ve diğer antidepresanları kullanan

çocukların, kalp ritim bozukluklarını önlemek için mümkün olan en düşük dozda adrenalin almaları önerilmektedir. Klinik olarak bu önerinin doğruluğunun kanıtlanması için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. (18) Anti depresanlar uygulanacak olan lokal anestezi içinde bulunan vazokonstriktörün etkisini artırarak etki eder, hem epinefrin hem de levonordefrin akut hipertansiyon ve kardiyak ritim bozukluğuna neden olabilir, fakat levonordefrin daha çok ritim bozukluğuna yol açması sebebiyle vazokonstriktör olarak levonordefrin tercih edilmemelidir.

Çocuk diş hekimleri, çocuklarda lokal anesteziklerle birlikte kullanılan yüksek doz narkotik sakinleştiricilerin potansiyel artırıcı etkilerini ve yaşamı tehdit edebilecek bu etkileşim sonucunda, merkezi sinir sistemi depresyonunun şiddetini artırabileceği konusunda bilgili olmalıdır.

Adrenalinin propranolol ile kullanımı sonucunda, ciddi hipertansiyon hatta kalp durması meydana gelebilir. MAO inhibitörleri ve tiroid hormonu ile kullanımı da hipertansiyona yol açabilir. MAO inhibitörü ve lityum kullanan hastalarda vazokonstriktör olarak noradrenalin içeren lokal anestezi ajanlar hipertansif krize yol açabileceğinden kesinlikle kullanılmamalıdır.

Dapson (4,4- 'Diaminodifenilsulfon), sulfon grubu bir antibiyotik olup aynı zamanda potent anti-inflamatuvar etkileri bulunan folat antagonisti bir ilaçtır. (19) Dapson kullanımına bağlı olarak; doz bağımlı hemoliz, methemoglobinemi, periferik nöropati ve kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak agranülositoz gibi yan etkiler görülebilir. Prilokain gibi methemoglobinemiye sebep olabilecek bir ajanın dapson kullanan hastalarda kullanılmaması gerekir. Eşzamanlı ilaç tedavilerinde (dapson, sülfonamidler, nitratlar, vb.) lokal-anestezi kaynaklı metemoglobinemi riskini artırmıştır. Lokal anestezi dozunun dikkatle hesaplanması ve ağırlık bazlı maksimum güvenli dozaj önerilerinin aşılması önerilir. (20)

Simetidin, lidokain dahil birçok ilacın metabolizması için gereken hepatik oksidatif enzimleri inhibe ettiği bilinen bir H₂-histamin antagistidir. H₂ reseptör blokleri alan hastalarda ilaç karaciğerin lidokaini metabolize etme kapasitesini azaltarak kararlı durum infüzyonunu takiben kan konsantrasyonları %50'ye kadar artırabilir. Bu konuda dikkatli olunmalıdır. (21). Lidokainin etki süresi ve kandaki konsantrasyonu artmaktadır. Eğer lidokain uygulanacaksa doz azaltılmalıdır.

Onkoloji hikayesi olan ya da tedavisi devam eden hastalarda lokal anestezi dahil tüm işlemlerde öncelikle konsültasyon istenmelidir. Takip eden hekim önerileriyle işlem yapılabilir.

Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda diş tedavilerinin oluşturacağı stres ya da ağrı sıkıntılara yol açabilmektedir. Hastalar bu stres ya da ağrıyla başa çıkamayıp şok tablosuna girebilmektedir. Bu sebeple stres en az seviyeye indirilmeli ve ağrı kontrol altına alınmalıdır. (7) Bunun için şunlar yapılabilir:

1. Randevular sabah saatlerine verilmelidir.
2. Uzun etkili lokal anestezi maddeleri tercih edilmelidir.
3. Lokal anestezi altında yapılacak girişimlerin 2-4 saat öncesinde oral yolla ya da operasyonun hemen öncesinde intravenöz yolla steroid verilmelidir. (22)

Fenotiazin grubu ilaç kullanan hastalarda ilaç vazokonstriktörlerin baskılayıcı etkisini tersine çevirip azaltması ile hipotansiyon riskinin artmasına neden olur. Lokal anestezi madde uygulanacaksa vazokonstriktör kardiyak dozla sınırlandırılmalı; randevu başına 0,04 mg epinefrin; randevu başına 0.2 mg levonordefrin kullanılmalı; 1:50.000 konsantrasyonunda epinefrin içeren preparatlar tercih edilmemelidir.

PABA türevleri, sülfonamidlerin antibakteriyel aktivitesini antagonize edip, onları etkisiz hale getirebilir. Sülfonamid kullanan hastalarda ester grubu lokal anestezikler topikal yolla da olsa tercih edilmemelidir. Amid grubundan lidokain uygulanabilmektedir.

4.7.1. Çocuklarda LA Kullanım Dozları ve Toksikite

Lokal anestezi ilaçları enjekte edildikleri bölgede lokal etki gösterirler fakat uygulandıkları bölgeden emildikleri ve kan düzeyleri yükseldiği zaman sistemik etkileri ortaya çıkabilir. Lokal anestezi ilaçların kan düzeyi arttığında toksik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Lokal anesteziğin yüksek kan konsantrasyonunda santral sinir sistemde ve kardiyovasküler sistemde önce stimülasyon sonra da depresyon fazları veya bazen sadece depresyon fazı gözlemlenebilir. Çocuklarda kemik daha spongiyöz olduğu için anestezi ajan hızlı difüze olur. Bu nedenle çocuklarda özellikle zayıf ve yaşı küçüklerde doz ayarlarken hassas olunmalıdır. Anestezi solüsyon doku içerisine hızlı gönderilmemeli, damar içi enjeksiyonla direkt kan dolaşımına katılmaması için aspirasyon yapılmasına dikkat edilmelidir. Çocuklarda vazokonstriksiyon toksisitesini önlemek için 1: 100.000 epinefrin konsantrasyonu aşılmalıdır. (23)

Klinisyen yaptığı anestezi miktarına ve konsantrasyonuna dikkat ederek fazla lokal anestezi madde enjekte etmekten kaçınmalıdır. Lokal anesteziye bağlı toksisite çocuklarda daha sık bildirilmektedir. (24)

Klinisyenler, lokal anestezi sistemik toksisite semptomlarını (tinnitus, metalik tat, ağız çevresinde uyuşma, değişen tıbbi durum, geveleyerek

konusma, hipotansiyon, bradikardi, nöbetler, ventriküler aritmiler ve kardiyak arrest) tanımaya ve tedavi etmeye hazırlıklı olmalıdır. Çoğunlukla reaksiyonlar enjeksiyondan 5-10 dakika sonra başlamaktadır. Hasta bilincini kaybedebilir ve solunum aresti gelişebilir. Anestezi toksisitesinde kardiyovasküler sistemde görülen ilk reaksiyon kalp atım hızı artışı ve tansiyon yükselmesidir. Toksikiteye müdahale şu basamakları içermelidir:

-Acil medikal servislerden yararlanarak hastayı üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına nakledebilmek ve izleyebilmek

-Yeterli oksijenasyonun sağlanması (ek oksijen verilmesini ve/veya hastanın manuel ventilasyonunu içerebilir)

-İntravenöz erişimin sağlanması ve gerekli ilaçların uygulanması:

a. Sistemik lokal anesteziklerin toksisitesinin kardiyak yönlerini tedavi etmek için intravenöz % 20 Intralipid (bir çocuk için 1,5 mL/kg veya 65 kg'ın üzerindeki bir yetişkin için 100 mL hap ve ardından hipotansiyon devam ederse 0,25 mL/mh/dak veya daha fazla infüzyon)

b. Varsa, nöbetlerin tedavisi (bir çocuk için 100 mcg/kg veya bir yetişkin için 5 mg ile başlayan intravenöz midazolam titrasyonu)

c. Bradikardi ve/veya hipotansiyonun intravenöz vazopresör ile tedavi edilmesi

d. Ventriküler fibrilasyon veya ventriküler taşikardinin uygun şekilde tedavi edilmesi

e. Asidoz, hiperkarbi, hiperkalemi ihtimalini öngörmek ve gerektiğinde tedavi etmek. (25)

Mepivakain için maksimum doz 6,6 mg/kg; prilokain, 8,0 mg/kg; lidokain ve artikain, 7,0 mg/Kg şeklindedir. Bununla birlikte, lidokain için diş hekimliğinde uzun süredir kabul edilen maksimum doz 4,4 mg/kg'dır. (12)

Aşağıda çocuklarda doz aşımını önlemek amacıyla oluşturulmuş, doz hesaplama formülleri bulunmaktadır. Çocuklarda ilaç doz hesaplanması için kullanılan çeşitli formüller Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çocuklarda ilaç doz hesaplanması için çeşitli formüller

1. Young Formülü: Çocuk dozu=Çocuğun yaşı (yıl olarak)/[Çocuğun yaşı (yıl olarak) + 12] x Yetişkin dozu
2. Cowling Formülü: Çocuk dozu= [(Çocuğun yaşı + 1) / 24] x Yetişkin dozu
3. Dilling Formülü: Çocuk dozu= [(Çocuğun yaşı / 20) x Yetişkin dozu
4. Clark Formülü: Çocuk dozu= (Çocuğun ağırlığı / 65) x Yetişkin dozu
5. Fried Formülüne göre 1 yaşından küçük çocuklar için doz hesaplaması: Çocuk dozu= (Ay olarak çocuğun yaşı / 150) x Yetişkin dozu
6. Januschke Tablosu: • 1 yaşındaki çocuğa, yetişkinlere verilen dozun 1/10'u • 2-3 yaşındaki çocuğa, yetişkinlere verilen dozun 1/5'i • 4-5 yaşındaki çocuğa, yetişkinlere verilen dozun 1/3'ü • 6-7 yaşındaki çocuğa, yetişkinlere verilen dozun 1/2'si
7. Vücut yüzeyine göre doz hesaplanması: • 1,80 cm boyunda 70 kg ağırlığında bir erkek 1,87 m² • Yeni doğmuş bir bebek 3,5 kg ağırlığında ve 0,25 m² • 2 yaşında bir çocuk 12 kg ağırlığında ve 0,50 m² • 9 yaşında bir çocuk 30 kg ağırlığında ve 1 m² yüzeyinde kabul edilmektedir. Çocuk dozu = (Çocuk vücudunun alanı / yetişkin vücudunun alanı) x Yetişkin dozu

Yetişkin dozu 60 mg olan bir ilacın 6 yaşındaki bir çocuğa verilebilecek miktar Young denkleminde göre hesaplanacak olursa;

$$[6 / (6 + 12)] \times 60 = (6/ 18) \times 60= 20 \text{ mg olur.}$$

Yetişkin dozu 100 mg olan bir etkin maddenin 13 kg ağırlığındaki bir çocuğa verilebilecek miktar Clark formülüne göre hesaplandığında;

$$(13 / 65) \times 100 = (1 / 5) \times 100 = 20 \text{ mg olur (26).}$$

5. Kaynakça

- (1) American Academy of Pediatric Dentistry. (2021). Use of local anesthesia for pediatric dental patients. The Reference Manual of Pediatric Dentistry. 2021:332-7.
- (2) Kaya, K. (2010). Lokal anestezikler ve klinikte kullanımları. Erişim:[<http://med.gazi.edu.tr/uploading/akademik/anabilimdallari/aneztezi/dersnot/kadirkayalokal.pdf>]. Erişim tarihi, 10, 2010.
- (3) Malamed SF: Handbook of Local Anesthesia. 7th ed. Elsevier Mosby. St. Louis. 2020.
- (4) Un Lam, C., Hsu, C. Y. S., Yee, R., Koh, D., Lee, Y. S., Chong, M. F. F., & Chong, Y. S. (2016). Early-life factors affect risk of pain and fever in infants during teething periods. Clinical oral investigations, 20(8), 1861-1870.
- (5) American Academy of Pediatrics. Teething: 4 to 7 Months. <https://www.healthychildren.org/English/ages-stages/baby/teething-tooth-care/pages/Teething-4-to-7-Months.aspxExternal> Link Disclaimer. Last Updated October 6, 2016. Accessed May 15, 2018.
- (6) Baart, J. A. (2009). Local anaesthesia in dentistry (pp. 57-69). H. S. Brand (Ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.
- (7) Kühnisch, J., Daubländer, M., Klingberg, G., Dougall, A., Spyridonos Loizides, M., Stratigaki, E., Amar, J. L., Anttonen, V., Duggal, M., & Gizani, S. (2017). Best clinical practice guidance for local analgesia in paediatric dentistry: an EAPD policy document. European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry, 18(5), 313–321. <https://doi.org/10.1007/s40368-017-0311-y>
- (8) Darling RC, Roughton FJW. The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. Am J Physiol 1942;137:56 – 68
- (9) Öztürk, E., Aktaş, B. T., Öztarhan, K., & Adal, E. (2010). Lokal anestezik uygulaması sonrası gelişen methemoglobinemi. Jopp Rerg, 2, 46-8.
- (10) Nishimura K. Methemoglobinemia due to local anesthetics. Osaka City Med J 1971;17:25– 42

- (11) Guay, Joanne MD, FRCPC. Methemoglobinemia Related to Local Anesthetics: A Summary of 242 Episodes. *Anesthesia & Analgesia*: March 2009 - Volume 108 - Issue 3 - p 837-845 doi: 10.1213/ane.0b013e318187c4b1
- (12) IAPD Foundational Articles and Consensus Recommendations: Local Anaesthesia in Pediatric Dentistry, 2022. http://www.iapdworld.org/2022_15_local-anaesthesia-in-pediatric-dentistry.
- (13) Anak SS, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G, et al. *Pediatric Hematoloji*. 1. Baskı. İstanbul: Ege Basım; 2011.
- (14) Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., Carcao, M., Mahlangu, J., Ragni, M. V., Windyga, J., Llinás, A., Goddard, N. J., Mohan, R., Poonnoose, P. M., Feldman, B. M., Lewis, S. Z., van den Berg, H. M., Pierce, G. F., & WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors (2020). *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia*, 3rd edition. *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 26 Suppl 6, 1–158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
- (15) Brewer A, Correa A (2005) Guidelines for treatment of children with haemophilia [Online]. <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1190.pdf>: World Federation of Haemophilia (WFH). [Accessed 2006]
- (16) Wray D, Lowe GDO, Dagg JH, Felix DH and Scully C. *Textbook of general and oral medicine*. London: Harcourt Brace, Churchill Livingstone, 1999.
- (17) Hass DA. An update on local anaesthetics in dentistry. *CanDent Assoc* 2002;68:546–551
- (18) Dougall, A., Hayes, M., & Daly, B. (2017). A systematic review of the use of local analgesia in medically compromised children and adolescents. *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*, 18(5), 331–343. <https://doi.org/10.1007/s40368-017-0304-x>
- (19) Ashurst JV, Wasson MN, Hauger W, Fritz WT. Pathophysiologic mechanisms, diagnosis, and management of dapsone-induced methemoglobinemia. *J Am Osteopath Assoc* 2010;110:16-20.
- (20) Hersh, E. V., & Moore, P. A. (2008). Adverse drug interactions in dentistry. *Periodontology* 2000, 46, 109–142. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00224.x>

- (21) Kishikawa K, Namiki A, Miyashita K, Saitoh K. Effects of famotidine and cimetidine on the plasma levels of epid- urally administered lignocaine. *Anaesthesia* 1990; 45: 719– 721
- (22) Berberoğlu HK, Köseoğlu BG, Kasapoğlu C. *Diş Hekimliğinde Lokal Anestezi*. Quintessence Publishing. İstanbul. 2017.
- (23) Fletcher, F. Pediatric dentistry: infancy through adolescence, 5th edition. *Br Dent J* 1214, 602 (2013). <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.579>
- (24) Hersh, E. V., & Moore, P. A. (2008). Adverse drug interactions in dentistry. *Periodontology* 2000, 46, 109–142. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00224.x>
- (25) Decloux, D., & Ouanounou, A. (2020). Local anaesthesia in dentistry: a review. *International dental journal*, 71(2), 87–95. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/idj.12615>
- (26) *Farmasötik hesaplamalar*. Anadolu Üniversitesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü Ders Notları. 2015 (?)



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 26



Yaşlı Bireylerin Denge Ve Yürüme Özellikleri
(Rahşan Karaçal)

Yaşlı Bireylerin Denge Ve Yürüme Özellikleri

Rahşan Karaçal

*Trabzon Üniversitesi, Tonya Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü,
Yaşlı Bakım Programı, Öğretim Görevlisi Doktor,
E-mail: rahsankaracal@yahoo.com*

1. Giriş

Denge ve yürüme özellikleri, yaşlı bireylerin sağlık ve yaşam kaliteleri için önemli hususlardır. Yaşlanmaya bağlı sensorimotor ve nöromuskuler sistem değişiklikleri, statik ve dinamik postüral kontrolü negatif yönde etkiler (1, 2). Postüral kontroldeki azalma, denge bozukluğu ve anormal yürüme paternlerine neden olarak düşme prevelansını artırmaktadır (3, 4). Yaşlılarda, kaza sonucu ölüm ve yaralanmaların en yaygın nedeni olan düşmeler, yaşlı bireylerin sağlıklarını tehdit eden önemli problemlerden biridir (5).

65 yaş ve üstü bireyler denge problemleri yaşadıklarını bildirirler ve denge bozukluğu yaş ilerledikçe %45'lere kadar çıkabilmektedir (6). Benzer şekilde, 70 yaş ve daha yaşlı bireylerde yürüme bozukluğu prevelansının da arttığı ve %35'ler düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir. Yaşlı bireylerdeki anormal yürüme paterni, hastaneye yatış ve ölüm risklerini artırmaktadır (7).

Yaşlı nüfusun dünya genelinde her geçen gün artması nedeniyle, 65 yaş ve üstü popülasyonun sağlık problemlerinin önlenmesi, giderilmesi, toplumda kaliteli yaşamları ve üretkenliklerinin devam etmesi gereklidir. Yaşlanmaya bağlı denge ve yürüme ile ilgili değişimleri irdelemek sağlık ve tedavi planlamaları açısından önemlidir. Bu bölümde yaşlanmayla birlikte değişen denge ve yürüme özellikleri üzerinde durulacaktır.

2. Yaşlı Bireylerde Denge

2.1. İnsan Vücudunda Dengenin Sağlanması

Bireyin postürünü koruması, istemli hareketlerini düzgün bir şekilde sürdürmesi ve dengeyi bozan dış etkenlere karşı tepki vermesi için denge önemlidir (8). Dengeyi korumak için, bireyin kütle merkezi, değişen destek tabanı içinde kalmalıdır. Ayakta duruşta stabilitenin sağlanabilmesi, bireyin biyomekanik özelliklerine, yerine getirmeye çalıştığı göreve ve bulunduğu yüzeyin özelliklerine bağlıdır. Dengeyi korumak ve sürdürmek için, supraspinal mekanizmalar görev yapar. Spesifik olarak vestibüler sistem ve serebellum, postüral kontrolü sağlar. Serebellum; hem ekstremiteler ve gövde

hareketlerini değiştirmek için, hem de denge reaksiyonlarını sağlamada karşıt kas kuvvetlerini dengelemek için önemli rol oynar.

Postüral kontrol, duyuusal girdilere bağlıdır. Bunları:

- Kas ve eklem proprioseptörlerinden gelen somatosensoriyel bilgi,
- Uzayda baş ve gövde oryantasyonu için vestibüler bilgi,
- Gövdede bulunan graviseptörlerden gelen yerçekimi bilgisi,
- Vizüel (görsel) girdiler oluşturur.

Durumsal ipuçları ve önceki deneyimler bu girdileri değiştirir ve denge kontrolüne katkıda bulunur (8).

2.2. Yaşlı Bireylerde Denge Değişiklikleri

Yaşlanma ile denge mekanizmalarında düşüş meydana gelir. Görev karmaşıklığı arttıkça duyuusal geri bildirim zayıflar. Bu zayıflama ve denge ile ilgili problemler erken yaşlılık döneminde tespit edilebilir (9). Her iki ayak üzerinde gözler kapalı ayakta sabit dik duruşta meydana gelen salınımın hızı, yaş ilerledikçe artarak postüral stabilitenin azaldığı görülmektedir (9). Yaşlı bireylerde görülen bu stabilite azalması vestibulo-kohlear sistemin dejenerasyonu ile ilgilidir (10).

Dengeyi korumaya çalışırken antagonist kasların kasılma reaksiyonları, yaşlı bireylerde genç bireylere göre daha yetersizdir. Yaşlı bireylerin, dengeyi bozan düşük şiddetli kuvvetlere karşı denge reaksiyonu için kasların proksimalden distale doğru kasılma dizilimi ile postüral stabiliteyi sağlamaya çalıştığı görülür. Genç bireylerdeki cevap ise normal şekilde distalden proksimale doğru kasılma dizilimi şeklinde olur (11). Postüral stabiliteyi sağlamak için yaşlı bireyler postüral salınımlarını artırabilirler. Ancak küçük hareket değişimleri ile stabilitenin görünürde bozulmasını azaltabilirler (12).

2.3. Yaşlı Bireylerde Denge İçin Duyusal Uyarılar

Ayak-ayak bileği duyuusal uyarıları, görsel ve vestibüler uyarı gibi pek çok duyu sistemi uyarı dengeye katkıda bulunur (13, 14). Yaşlanma ile bu uyarı sistemleri azalır (15). Yaşlı bireylerde ayak plantar yüzeyindeki mekano-reseptif duyumdaki azalma nedeniyle, genç yetişkinlere kıyasla ayak pozisyonu farkındalığı azalır. Hatta bu azalma taktil (dokunsal) geri bildirim bozan yanlış ayakkabı kullanımı ile daha da kötüleşebilir (16). Benzer şekilde yaşlı bireylerde parmak ve topuktaki mekano-reseptif duyu azalmıştır (17). Vestibüler fonksiyon da yaşla birlikte azalır ve 65 yaşından sonra belirgin düşüş görülür (18).

Kas gücü de dengenin sağlanmasında önemlidir. Yaşlanmayla birlikte duyuşsal uyarılara ek olarak, azalan kas gücü de dengeyi bozar. Alt ekstremite kas gücündeki her bir Nm/kg'lık artış, dengeyi kaybetme olasılığını yaklaşık %20 azaltır (15).

Yaşlı bireylerde vizüel (görsel) uyarın dengenin sağlanmasında proprioseptif uyarınlar kadar önemlidir (10, 19). Proprioseptif uyarınların değışmesi yaşlı bireylerde postüral stabiliteyi birbirine yakın düzeyde etkilerken, görsel uyarın yokluğunda özellikle 85 yaş ve üzeri bireylerde, denge yüksek oranlarda bozulabilmektedir (15, 20). Dengenin korunması sırasında, görsel uyarın düzeyi dengeyi değıştiren önemli bir faktördür (19).

Yaşlılıkta meydana gelen pek çok sistemdeki duyuşsal uyarın düşüşü postüral instabilite oluşturmaktadır.

2.4. Yaşlı Bireylerde Duyu Bütünlüğü

Yaşlı bireyler, dengelerini korumaya çalışırken yeni duyuşsal bilgilere adaptasyon sağlama yeteneklerinde azalma gösterirler. Genç yetişkinlere göre yaşlı bireyler, denge kontrolü için yeni duyuşsal bilgileri hızlıca bütünlleştirmede güçlük çekerler ve bu durum postüral instabilitenin artmasına neden olur. Dolayısıyla, görsel ve proprioseptif yeni uyarınlara kısmen adapte oldukları için denge reaksiyonları olumsuz etkilenir (20). Yaş ilerledikçe, görsel, proprioseptif ve vestibüler uyarınların eksik ya da yanlış algılanması ile daha da fazlalaşan bir adaptasyon güçlüğü oluşmaktadır (15, 19).

2.5. Yaşlı Bireylerde Kas Gücü Değışiklikleri

Yaşlanma ile dengeye etki eden önemli etkenlerden birisi iskelet kaslarında meydana gelen performans azalmasıdır. Kas performansındaki azalmaya bağlı yaşlanmanın en belirgin değışimlerinden biri, yaygın olarak sarkopeni olarak adlandırılan iskelet kası kütlesi kaybıdır (21, 22). Yaşlı iskelet kasındaki performans azalması sinir, kas ve iskelet sistemindeki anatomik ve fizyolojik süreçlerin dejenerasyonu ile ilgilidir. Bu sistemlerin tümü yaşam tarzı, biyolojik ve psikososyal faktörlerden etkilenir. Fiziksel aktivite düzeyi ve besin alımı yaşam tarzı ile, genetik özellikler ve hormonlar biyolojik faktörler ile, düşme korkusu ve psikolojik dayanıklılık psikososyal faktörlerle ilgili olarak kas performansını doğrudan ya da dolaylı olarak etkiler (23-30).

3. Yaşlı Bireylerde Yürüme

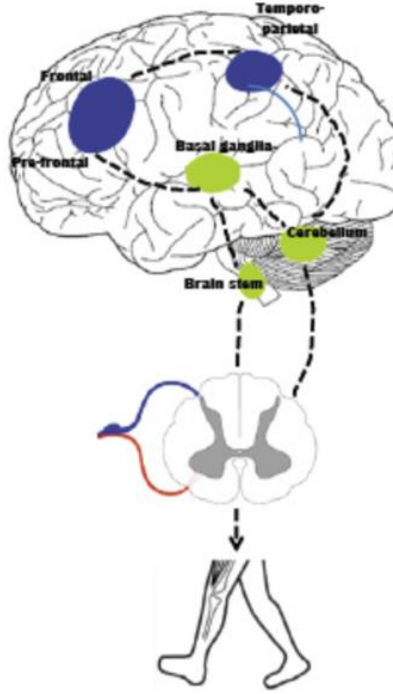
3.1. Normal Yürüme

İnsan yaşamının vazgeçilmez bir özelliği olan yürüme hareket için kurgulanmış olan vücudumuzun bağımsız ve işlevsel olmasını sağlar. Yürümenin gerçekleşmesi büyük oranda alt ekstremitelerin yük taşıyabilme ve ambulasyon özellikleriyle ilgilidir (31). Her insanının kendi bedensel özellikleriyle ilgili olarak yürütmesi birbirinden farklı olsa da genel karakteristikleri açısından yürüme genel olarak ortak tanımlanan özellikler içerir. Normal yürümenin her bir adım döngüsünde iki ana fazı vardır. Birinci faz; ayak tabanının yerle temas ettiği her aşamayı kapsayan duruş fazı, ikinci faz ise; duruş fazından sonraki ayak tabanının yer ile temasının kesildiği sallanma fazıdır. Her iki ayak için geçerli olan bu fazların birbiri ardı sıra her iki ayakta tamamlanıp bir ritim halinde devam etmesi sonucu yürüme eylemi gerçekleşir (32, 33).

3.2. Yürümenin Kontrolü

Yürüme; dikkat, yön, hedef ve görev kontrolü gerektiren, beynin üst seviyelerince düzenlenip spinal yollarla hareket sistemine aktarılan komplike bir hareket paternidir (34). Normal yürüme için, duyuusal uyaranların (görsel, proprioseptif ve vestibüler), motor planlama ve yürütmenin (yürüme işlevini planlama, başlatma, otomatik hale getirme, bütünleştirme ve koordine etme) yeterli olmasının yanında, sağlam bir kas-iskelet sistemi ve destekleyici bir kardiyovasküler sistem faaliyeti gerekir (35). Yürüme kontrolü, sinir sisteminin ilgili tüm birimlerinin (kortikal, subkortikal, spinal ve periferik) yeterli desteği ile gerçekleşir. Duyu bütünlüğü, motor planlama ve yürütmenin gerçekleşmesi, kortikal ve subkortikal seviye tarafından kontrol edilirken, amaca uygun hareketin planlanması ve yürütülmesi işlevi ise; bazal ganglionlar, serebellum ve serebral korteksin kontrolü ile mümkün olur (36).

Merkezi sinir sisteminde yürüme eylemi için izlenen nöral yol; frontal korteksin premotor ve motor alanlarından bazal ganglionlara, oradan beyin sapı ve serebellumdaki lokomotor kontrol merkezlerine ve oradan spinal kord aracılığı ile fonksiyonun gerçekleşmesi için ilgili periferik bölgeler şeklindedir (37, 38) (Şekil 1).



Şekil 1: Yürümenin motor kontrolünde nöral yollar (38).

3.3. Yaşlanmayla Yürüme Değişimleri

Yaşlanma ile yürüme değişimi kaçınılmaz bir durumdur (39, 40, 41). Yürüme ve denge bozukluklarının prevalansı yaşla birlikte belirgin şekilde artar, 60 ila 69 yaşları arasında yaklaşık %10'dan 80 yaşın üzerindeki kişilerde %60'ın üzerine çıkar (42). Yaşlı bireyler daha yavaş yürürler, daha küçük adım atarlar ve eğimli yüzeylerde hem yukarı hem de aşağı yönde yürürken zorlanırlar. Yaşlanmayla görülen yavaş ve temkinli yürümenin multifaktoriyel nedenleri olabilir. Kas zayıflığı, görme azlığı, duyu bozukluklar, ağrı, kondisyon bozukluğu, obezite, bilişsel bozukluklar gibi nedenler farklı kombinasyonlarla yürümenin değişmesine ve bozulmasına neden olabilir (43).

Yürümede meydana gelen değişimler, yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyebilir ve yaşlıların bireysel bağımsızlığını kısıtlayabilir. Ayrıca denge ve yürüme bozuklukları, yaşlılarda ağır yaralanmaların en sık nedeni olan düşmeler ile sonuçlanabilir (42, 44). Yürüme, genel sağlık durumunun hassas bir göstergesidir ve kişinin kendi seçtiği yürüme hızı, yaşlı kişilerde bireysel yaşam beklentisi ile yakından ilişkilidir (45).

3.4. Yaşlı Bireylerde Yürüme Bozuklukları

Düşme, immobilité ve yüksek mortalite nedenlerinden biri olan yürüme bozukluklarıyla yaşlı bireylerde sıklıkla karşılaşılır (46). Yürüme bozuklukları, nöral yolların etkilenmesine bağlı olarak nörolojik ya da nörolojik olmayan nedenler olarak sınıflanabilir (47). Klinik belirtileri bağlamında ise, düşük, orta ve yüksek seviye yürüme bozuklukları olarak görülebilir (48, 49).

- **Düşük Seviye Yürüme Bozuklukları:** Yaşlı bireylerde de sıkça rastlanan periferik sisteme ait duyu bozuklukları ve kas-iskelet sistemine ait yetersizliklere bağlı olarak meydana gelir (49).
- **Orta Seviye Yürüme Bozuklukları:** Serebrovasküler olay sonucu gelişen hemipleji gibi, serebellar problemlere bağlı ataksik yürüme gibi ve nörolojik defisitlere bağlı distonik yürüme paternlerini kapsar (49).
- **Üst Seviye Yürüme Bozuklukları:** Nörolojik belirtilerle açıklanamayan sensori-motor sistemin en üst seviyesine ait bozukluklarda görülür. Temkinli yürüme (senil yürüme de denilen sallanma fazının kısaldığı, destek yüzeyinin genişletilerek kısa adımların atıldığı yürüme tipi), frontal yürüme (dengesiz ve bozuk adımlama şeklinde) gibi yürüme bozuklukları bu düzey yürüme bozukluklarında görülür (49). Üst seviye yürüme bozuklukları kortiko-kortikal, kortiko-subkortikal bağlantılardaki daha büyük hasar veya demans gibi kalıcı nitelikli hastalıkların neden olduğu yürüme bozukluklarını ifade eder (50).

3.5. Yaşlı Bireylerde Yürüyüş Bozukluğu Kalıpları

Yaşlı bireylerde meydana gelen yürüme değişiklikleri ve bozuklukları her birey için farklı özellikler gösterebilir. Bozukluk ya da hastalıkların tipi ve şiddetine göre farklı şekilde yürüme kalıpları gözlenir (39, 51) (Şekil 2).

Duyusal Bozukluklardaki Yürüme Kalıpları

- **Polinöropatik;** düzensiz bir paternde olup gözün kapalı olduğu durumda daha da kötüleşir.
- **Bilateral Vestibülopatik;** karanlıkta veya düz olmayan yüzeylerde dengesiz yürüyüş ile karakterizedir.
- **Yetersiz Görme Tipi;** özellikle engebeli zeminde düzensiz ve değişkenlik gösterir.

Nörodejeneratif Hastalıklardaki Yürüme Kalıpları

- **Parkinson tipi;** kısa adımlı, sarsıntılı, duruş fazı uzamış olan hipokinetik yürüyüş ve ikili görevlerde azalmış kapasite ile karakterizedir.
- **Serebellar tip;** yavaş, duraklayarak, geniş destek yüzeyi ve gövde instabilitesi ile karakterizedir.
- **Duysal ataksik tip;** adım yüksekliği fazla, geniş destek yüzeyi ve kısalmış sallanma fazı ile karakterizedir.
- **Demans tipi;** düşme riski yüksek yavaş yürüme, bozulmuş uzaysal oryantasyon ve azalmış ikili görev yeteneği ile karakterizedir.

Nörolojik Hastalıklardaki Yürüme Kalıpları

- **Spastik hemiparetik tip;** alt ekstremitede unilateral ekstansiyon ve sirkümdiksiyon ile karakterizedir.
- **Spastik paraparetik tip;** alt ekstremitede bilateral ekstansiyon ve addüksiyon ile karakterizedir.

Vasküler Hastalıklardaki Yürüme Kalıbı

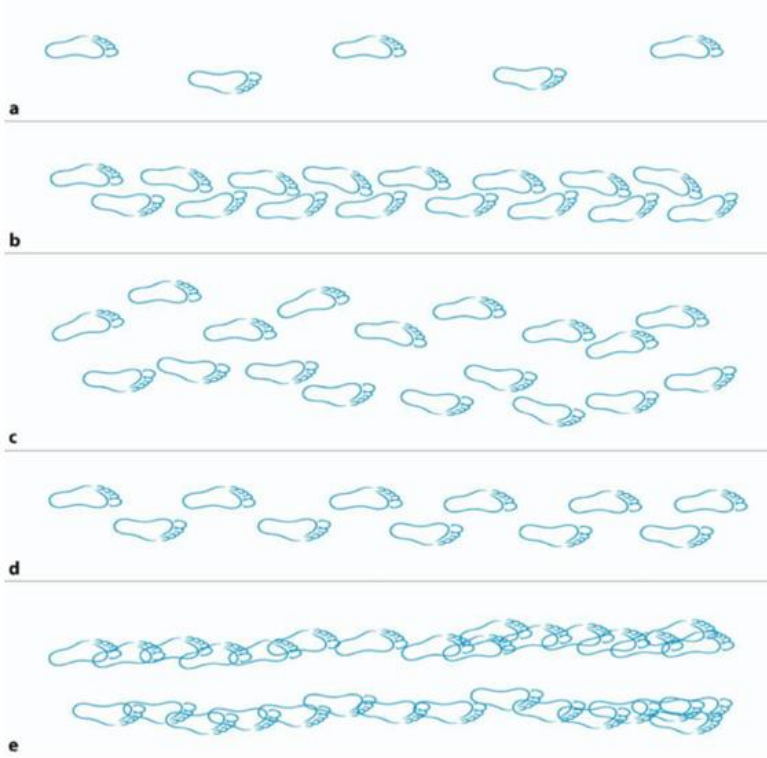
- Vasküler tip yürüme, frontal tip yürüme paterni ile karakterizedir. Frontal tip yürümesi olan yaşlı bireyler, yavaş, küçük adım, geniş destek yüzeyi, uzamış çift destek fazı, normale yakın kadans ve normal kol salınımı ile yürürler (37, 46).

Psikojenik/ Endişeli Tip Yürüme Kalıbı

- Çoğunlukla düşme korkusu nedeniyle yürümede destek yüzeyi geniştir. İkili görev yeteneği normaldir (37).

Temkinli Yürüme Kalıbı

- Yaşlı bireyler genellikle daha yavaş yürüme hızı ve kısalmış adımlarla temkinli yürüme paternini benimserler. Bu yürüme adaptasyonu özellikle düzensiz yüzeyli alanlarda baş ve pelvis stabilitesini artırmak için daha da belirginleşir (47).



Şekil 2: Normal yürüme ve bazı yürüme bozukluklarındaki adımlama dizileri. a. Normal yürüme, b. Spastik- paraparetik yürüme, c. Serebellar ataksik yürüme, d. Parkinson tipi yürüme e. Frontal yürüme (39)

4. Sonuç

Denge ve yürüme yaşlanma ile değişim ve gerileme göstermektedir. Bu durumun yaşlı bireylerin yaşam kaliteleri ve iyilik hallerinde önemli etkileri vardır. Yaşlı bireylerin duyuşal sistemlerdeki azalma, çevrelerindeki değişimlere uyum sağlama ve dengeyi koruma yeteneklerinde azalmayla ilişkilidir. Postüral stabilitenin azalması ve denge reaksiyonlarının bozulması ile düşme eğilimleri artmaktadır. Yürümede yaşlanmayla birlikte belirgin değişimler görülmekte, dahası ileri düzey nörolojik ve ortopedik problemler nedeniyle patolojik yürüme paternleri de oluşabilmektedir. Yaşlı bireylerde denge ve yürüme değişimlerinin dikkate alınarak değerlendirilmesi ve tedavi planlanmaları yaşlı sağlığı açısından önemlidir.

5. Referanslar

- [1] Lesinski M, Hortobagyi T, Muehlbauer T, Gollhofer A, Granacher U. Effects of Balance Training on Balance Performance in Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med* (2015) 45:1721–1738.
- [2] Maki BE, Mclroy WE. Postural control in the older adult. *Clin Geriatr Med*. 1996;12(4):635–58.
- [3] Hytonen M, Pyykko I, Aalto H, et al. Postural control and age. *Acta Otolaryngol*. 1993;113(2):119–22.
- [4] Abrahamova D, Hlavacka F. Age-related changes of human balance during quiet stance. *Physiol Res*. 2008;57(6):957–64.
- [5] Agrawal Y, Carey JP, Hoffman HJ, et al. The modified romberg balance test: normative data in US adults. *Otol Neurotol*. 2011;32(8):1309–11.
- [6] Gerson LW, Jarjoura D, McCord G. Risk of imbalance in elderly people with impaired hearing or vision. *Age Ageing* 1989;18(1):31–34.
- [7] Verghese J, LeValley A, Hall CB, Katz MJ, Ambrose AF, Lipton RB. Epidemiology of gait disorders in community residing older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(2):255–261.
- [8] Viswanathan A, Sudarsky L. Balance and gait problems in the elderly. *Handb Clin Neurol* 2012;103:623–634.
- [9] Choy NL, Brauer S, Nitz J. Changes in postural stability in women aged 20 to 80 years. *J Gerontol Series A Biol Sci Med Sci* 2003;58(6):525–530.
- [10] Pyykko I, Jantti P, Aalto H. Postural control in elderly subjects. *Age Ageing* 1990;19(3):215–221.
- [11] Manchester D, Woollacott M, Zederbauer-Hylton N, Marin O. Visual, vestibular and somatosensory contributions to balance control in the older adult. *J Gerontol* 1989;44(4):M118–127.
- [12] Panzer VP, Bandinelli S, Hallett M. Biomechanical assessment of quiet standing and changes associated with aging. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76(2):151–157.

- [13] Lord SR, Clark RD, Webster IW. Physiological factors associated with falls in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(12):1194–1200.
- [14] Zalewski CK. Aging of the human vestibular system. *Semin Hear* 2015;36 (3):175–196.
- [15] Judge JO, King MB, Whipple R, Clive J, Wolfson LI. Dynamic balance in older persons: effects of reduced visual and proprioceptive input. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50(5):M263–270.
- [16] Robbins S, Waked E, McClaran J. Proprioception and stability: foot position awareness as a function of age and footwear. *Age Ageing* 1995;24(1):67–72.
- [17] Patel M, Magnusson M, Kristinsdottir E, Fransson PA. The contribution of mechanoreceptive sensation on stability and adaptation in the young and elderly. *Eur J Appl Physiol* 2009;105(2):167–173.
- [18] Hsieh LC, Lin HC, Lee GS. Aging of vestibular function evaluated using correlational vestibular autorotation test. *Clin Interv Aging* 2014;9: 1463–1469.
- [19] Jeka JJ, Allison LK, Kiemel T. The dynamics of visual reweighting in healthy and fall-prone older adults. *J Mot Behav* 2010;42(4):197–208.
- [20] Hay L, Bard C, Fleury M, Teasdale N. Availability of visual and proprioceptive afferent messages and postural control in elderly adults. *Exp Brain Res* 1996;108(1):129–139.
- [21] Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:889–896.
- [22] Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755–763.
- [23] Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, Evans WJ. High- intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. *JAMA* 1990;263:3029–3034.

- [24] Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994;330:1769–1775.
- [25] Krasnoff JB, Basaria S, Pencina MJ, Jasuja GK, Vasani RS, Ulloor J, et al. Free testosterone levels are associated with mobility limitation and physical performance in community-dwelling men: the Framingham Offspring Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2790–2799.
- [26] Degens H. The role of systemic inflammation in age-related muscle weakness and wasting. *Scand J Med Sci Sports* 2010;20:28–38.
- [27] Garatachea N, Lucia A. Genes and the ageing muscle: a review on genetic association studies. *Age (Dordr)* 2013;35: 207–233.
- [28] Hangelbroek RW, Fazlzadeh P, Tieland M, Boekschooten MV, Hooiveld GJ, van Duynhoven JP, et al. Expression of with equity and scientific director protocadherin gamma in skeletal muscle tissue is associated with age and muscle weakness. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:604–614.
- [29] Trombetti A, Reid KF, Hars M, Herrmann FR, Pasha E, Phillips EM, et al. Age- associated declines in muscle mass, strength, power, and physical performance: impact on fear of falling and quality of life. *Osteoporos Int* 2016;27:463–471.
- [30] Fitten LJ. Psychological frailty in the aging patient. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2015;83:45–53.
- [31] Cappozzo A. Considerations on clinical gait evaluation. *J Biomech* 1983;16(4):302.
- [32] Cooper RA, Quatrano LA, Stanhope SJ, et al. Gait analysis in rehabilitation medicine: A brief report. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78(3):278–80.
- [33] Della Croce U, Leardini A, Chiari L, Cappozzo A. Human movement analysis using stereophotogrammetry. Part 4: Assessment of anatomical landmark misplacement and its effects on joint kinematics. *Gait Posture* 2005;21(2):226–37.
- [34] Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord*. 2008 Feb;23(3):329–42.

- [35] Oh-Park M, Salazar T. Geriatric gait and balance disorders. 2017 [cited 2018 Dec 6]. Available from: <https://now.aapmr.org/geriatric-gait-and-balance-disorders/>
- [36] Holtzer R, Epstein N, Mahoney JR, Izzetoglu M, Blumen HM. Neuroimaging of mobility in aging: a targeted review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Nov;69(11):1375–88.
- [37] Jahn K, Zwergal A, Schniepp R. Gait disturbances in old age: classification, diagnosis, and treatment from a neurological perspective. *Deutsch Arztebl Int* 2010;107(17):306–315; quiz 316.
- [38] Zhang W, Low L.F, Schwenk M, Mills N, Gwynn J.D, Clemson L. Review of Gait, Cognition, and Fall Risks with Implications for Fall Prevention in Older Adults with Dementia *Dement Geriatr Cogn Disord* 2019;48:17–29.
- [39] Pirker W, Katzenschlager R. Gait disorders in adults and the elderly: a clinical guide. *Wien Klin Wochenschr* 2017;129 (3–4): 81–95.
- [40] Baker JM. Gait Disorders. *Am J Med*. 2018;131(6): 602–607.
- [41] Ronthal M. Gait disorders and falls in the elderly. *Med Clin North Am*. 2019;103 (2): 203–213.
- [42] Mahlke P, Kiechl S, Bloem BR, Willeit J, Scherfler C, Gasperi A, et al. Prevalence and burden of gait disorders in elderly men and women aged 60–97 years: a population- based study. *PLOS ONE*. 2013;8(7):e69627.
- [43] Verghese J, Wang C, Allali G et al. Modifiable risk factors for new-onset slow gait in older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17 (5): 421–425.
- [44] Sudarsky L. Gait disorders: prevalence, morbidity, and etiology. *Adv Neurol*. 2001;87:111–7.
- [45] Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305(1):50–8.
- [46] Danoudis M, Ganesvaran G, Iansek R. Disturbances of automatic gait control mechanisms in higher level gait disorder. *Gait Posture* 2016;48:47–51.
- [47] Menz HB, Lord SR, Fitzpatrick RC. Age-related differences in walking stability. *Age Ageing* 2003;32(2):137–142.

- [48] Kerrigan DC, Todd MK, Della Croce U, Lipsitz LA, Collins JJ. Biomechanical gait alterations independent of speed in the healthy elderly: evidence for specific limiting impairments. *Arch Phys Med Rehab* 1998;79(3):317–322.
- [49] Bruijn SM, Meijer OG, Beek PJ, van Dieen JH. Assessing the stability of human locomotion: a review of current measures. *J R Soc Interface*. 2013; 10(83):20120999.
- [50] Terrier P, Reynard F. Effect of age on the variability and stability of gait: a cross-sectional treadmill study in healthy individuals between 20 and 69 years of age. *Gait Posture* 2015;41(1):170–174.
- [51] Snijders AH, van de Warrenburg BP, Bastiaan NG, R Bloem R. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 2007; 6: 63–74.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 27



Serebral İskemi Reperfüzyon Fizyopatolojisi
(Ruhat Arslan, Songül Doğanay)

Serebral İskemi Reperfüzyon Fizyopatolojisi*

Ruhat Arslan¹, Songül Doğanay²

¹*İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye,
E-mail: rhtrsln@gmail.com*

²*Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye,
E-mail: songuldoganay@sakarya.edu.tr*

**Bu çalışma Ruhat Arslan'ın yüksek lisans tezinden üretilmiştir.*

1. Serebral İskemi Reperfüzyon

Serebral iskemi beyni besleyen damarlardan bir veya daha fazlasında tıkanıklık veya daralması sonucunda metabolizma için gerekli olan oksijen ve glukoz yetersizliği sonucu ortaya çıkan durumdur. Reperfüzyon ise iskemi sonrası beynin tekrar kanlanması ile meydana gelen tüm durum serebral iskemi ve reperfüzyon olarak adlandırılır [1]. Beyni besleyen damarların, bir nedene bağlı olarak tıkanması, daralması veya damarın yırtılarak kanın damar dışına çıkmasını takiben oluşan klinik tablo serebrovasküler hastalıklar (SVH) olarak tanımlanır. Bu durum inme olarak da adlandırılabilir. Beyin, hayati fonksiyonları yerine getirdiğinden dolayı serebrovasküler olaylar birçok sağlık problemlerine sebep olabilmektedir. Bunlardan bazıları felç, bilinç bozukluğu, denge kaybı ve afazidir [2, 3]. Nöronların glikojen depolayamaması sonucunda enerji noksanlığı hızlı bir şekilde meydana gelmesinden kaynaklı olarak nörolojik belirtiler saniyeler sonra ortaya çıkar. Kan akımı ivedilikle düzeltilirse beyin dokusu tamamen iyileşebilir veya geçici olarak belirtiler gelişebilir. İnmenin klinik bulguları, beyin anatomisi ve kompleks damar yapısı nedeniyle oldukça farklılık gösterebilir [4].

2. Serebral İskemi Reperfüzyon Fizyopatolojisi

Sağlıklı bir erkekte beyin kan akımı, dakikada 54 ml/100 gramdır [5]. Belirli bir beyin bölgesini besleyen damarda tıkanıklık oluşması, damarın beslediği beyin alanlarında kan akımında azalma ile sonuçlanır. Dakikada serebral kan akımının yaklaşık olarak 20 ml/100 g değerinden düşük olması, oksijenin serebral metabolizma oranında azalmasını tetikler ve bu değer birkaç saate içinde düzeltilirse beyin hücrelerinde iskemik doku nekrozu olmaksızın iskemi, dakikada 16-18 ml/100g değerinin düşük olması durumunda ise 1 saat içinde beyin hücrelerinde iskemik doku nekrozu görülür. Bu değer, dakikada 10 ml/100 g'nin altına düşük durumunda ise hücresel metabolizma ve fonksiyonlarda ciddi anlamda bozulmalar meydana gelir. Bu değer, dakikada 5 ml/100 g altına düşmesi durumunda artık

nöronlar uzun yaşamsal fonksiyonlarını sürdüremezler. Serebral kan akımı tamamen durunca 4 ile 10 dakika gibi kısa süre içerisinde beyin yapılarında ölüme sebep olur [6, 7].

Hipoksi, arteriyel kan akımının engellenmesini takiben oluşan oluşur ve mitokondri elektron taşıma zincirinin fonksiyonunda bozulmaya neden olur. Azalan ATP üretimi anaerobik metabolizmanın oluşmasını, Na^+/K^+ pompasının fonksiyonunda bozulmayı ve ribozomların ayrılmasını tetikler. Anaerobik metabolizma metabolik asidoza neden olur çünkü laktik asit birikimi meydana gelir. Ayrıca, hücre membranında Ca^{2+} ATPaz pompası ve Na^+/K^+ ATPaz pompasının etkinliği bozulabilir. Hücre içi Na^+ düzeyinde artış Na^+/H^+ pompasının aktivitesini kısıtlar. Endoplazmik retikulum üzerindeki Ca^{2+} ATPaz pompasının aktivitesi bozulabilir. Hücre içinde meydana gelen Na^+ , H^+ ve Ca^{2+} iyon fazlalığı hiperosmolariteye sebep olarak hücrenin su alıp ve şişmesine neden olur. H^+ birikimi asiditeyi artırır ve kümeleşen çekirdek kromatinlerine ve enzimlerin disfonksiyonuna neden olur. Ribozomların ayrışması protein sentezinin aksamasına neden olur [8]. Diğer bir deyişle iskeminin akut fizyopatolojisinde enerji eksikliği, eksitotoksisite, inflamasyon, ekstrasellüler Ca^{2+} artışı, kan beyin bariyerinin bozulması, serbest radikallerin üretilmesi ve hücre ölümü baskındır [9].

Reperfüzyon evresinde dokuya yeniden oksijen sağlanması ile iskemik dokuda antioksidan ajanların fizyolojik düzeylerinde azalma olurken reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimindeki artma olur. ROT oksidatif stresi tetikler ve bu da endotelial disfonksiyon, lokal inflamasyon ve DNA hasarına yol açar. İnflamatuvar kaskadlar ile oksidatif stres sitokin fırtınasını tetikler ve bu durum hücre ölümüne sebep olabilir. Reperfüzyon evresi dinamik bir süreç olup birkaç gün boyunca devam edebilir [8].

2.1. İskemik Penumbra

Çalışmalar, serebral kan akımı engellendiğinde nöron hasarlanmasının bir spektrumunu ortaya çıkarmışlardır. Hasarın meydana geldiği alanda, iskemik penumbra diye adlandırılan alanda elektriksel olarak aktif olmayan ancak yaşayabilir nöronların bir alanı tarafından çevrelenen hasar görmüş nöronların geri dönüşümsüz bir çekirdeği bulunur. Penumbra bölgesinde serebral kan akımı dakikada 10-20 ml/100 g düzeylerinde ölçülmüştür. İskemik Penumbra alanındaki nöronların 4 saate kadar yaşayabildikleri düşünülmektedir. Belirtilen kritik saatlerde reperfüzyonun sağlanması, nöronal defisiti en aza düşürüp nöron yaşamının sürdürülmesini sağlayabilmektedir[5].

2.2. Enerji Yersizliği ve Asidoz Gelişimi

Beyin dokusu oksidatif fosforilasyon ile enerji üretmek için kesintisiz olarak oksijen ve glikozun sağlanmasına ihtiyaç duyar. Çünkü beyin enerji depolama yeteneğine sahip değildir ve sadece bir dakika süren azalmada bile enerji yoksunluğu ortaya çıkarabilir. Serebral kan akımının düşmesi sonucunda ilk olarak oksijen ve glikoz tükenmesi sonucunda anaerobik glikolizin ile laktat miktarında artışa sebep olur[9]. Laktat artışı sonucunda, ekstrasellüler ve intrasellüler pH seviyesinin düşmesini tetikleyerek asidozu ortaya çıkar. İskemi süresince asidik durum endojen antioksidan düzeylerinde düşmeye yol açar [10]. Asitlik artışı hücre içi protein sentezine olumsuz yönde etkiler gösterir ve serbest radikal türlerinin miktarını arttırabilir ve iskemik beyin hasarını derinleştirebilir. Ancak asidozun fizyopatolojik etkilerinin net mekanizması halen daha tam olarak açıklanamamıştır. Enerji eksikliği, Na^+ - Ca^{2+} transportunu zıt yönde bozar, Na^+/K^+ ATPaz ve $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ ATPaz pompalarının işlevlerinde bozulmaya sebep olur. Bunu takiben bozulan iyon homeostazisi (hücre içi Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- artışı ve hücre dışı K^+ artışı) sitotoksik ödeme yol açarak iyon fazlalığının tetiklediği olayları ortaya çıkarır [9].

2.3. Eksitotoksisite

Beynin oksijen tüketimi çok yüksektir. Mitokondriyal elektron taşıma zincirinin çalışmasının muhafazası aracılığıyla yeterli enerji üretilmeli ve iyonik dalgalanmalar düzeltilmelidir. Hücresel düzeyde iskemi, yaklaşık 2 dakika içerisinde ATP üretimi ve oksidatif fosforilasyonun bozulmasına yol açar. Bu durum, Na^+/K^+ ATPaz pompasının aktivitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Ayrıca iskemide Ca^{2+} pompasının işlevlerindeki bozulma nedeni ile hücre içerisinde Ca^{2+} konsantrasyonun yükselmesi ile iskemik çekirdekte hücre ölümüne sebep olan kalsiyum bağımlı proteazlar gibi ölüm sinyal proteinleri aktifleşir [11].

2.4. Glutamat Eksitotoksitesi

Glutamat (GA) insan da dahil olmak üzere memeli beyinlerinde en önemli eksitator nörotransmitterdir [12]. GA aracılı eksitotoksisite iskemik nöronal ölüme rol aldığına dair kanıtlar saptanmıştır [13]. GA etkilerini, alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisokzasole-propionik asit (AMPA), iyonotropik (N-metil-D-aspartik asit (NMDA) ve metabotropik (mGlu1-mGlu8) reseptörler aracılığıyla gösterir. GA'nın eksitator nörotransmisyonunda önemli rol alması nedeniyle GA homeostazisindeki bozulmalar nörotoksik ve eksitotoksik kaskadların meydana gelmesi ile nöronlar üzerinde oldukça önemli etkilere sahiptir. Bu kaskadların başlamasında esas olarak iyonotropik glutamat reseptörleri ve voltaj bağımlı Ca^{2+} kanallarının aktivasyonu rol

oyunar ve sonuç olarak aşırı düzeyde hücre dışı Ca^{2+} akışı meydana gelir. Ayrıca, hücre içi Ca^{2+} depoları endoplazmik retikulumdan serbest bırakılır. Eksitotoksiste sonucunda hücre dışı GA salınımındaki artışa bağlı olarak NMDA reseptörlerinin aşırı eksitasyonu nöronlar üzerinde direk olarak zarar verebileceğine veya bunun sinaptik yarıktan çıkarılmasındaki bir azalmaya ve böylece Ca^{2+} akışını yayabileceğine inanılmaktadır [14]. İskemik beyin hasarında GA'nın sebep olduğu nörotoksisteye ait önemli kanıtlar bulunmaktadır [15]. İyonotropik glutamat reseptörlerinin eksitasyonu hücrenin Na^+ ve Ca^{2+} geçirgenliğinde artış meydana getirir [16]. Bu durum, ATP tüketiminin artmasına yol açar, çünkü postsinaptik nöronlara çok fazla iş yükü yüklenmiştir [17]. Yani glutamat eksitotoksistesi serebral iske mi fizyopatolojisinde, yüksek oranda eksitator aminoasitlerin salınımına ve özellikle NMDA reseptörlerinin aktivitesinin artmasına yol açar ve hücre içine aşırı miktarda Ca^{2+} girişini tetikler ve hücre ölümüne yol açar [18].

2.5. Kalsiyum Sitotoksistesi

Hücre sel fonksiyonlar için çok önemli olan Ca^{2+} iyonu hücre biyolojisindeki en önemli sinyal moleküllerindendir ve intrasellüler Ca^{2+} 'nın düzeyinde düzenleme mekanizması hayati önem taşımaktadır [13]. Bu fonksiyonlar içinde, nöronal hücrelerin hem yaşamlarını hem de fonksiyonlarını uygun bir biçimde sürdürebilmesi de vardır. Bir çok patolojik süreçte ve serebral iskemide Ca^{2+} iyon konsantrasyonu hücre hasarına ve hücre ölümüne yol açan çok yüksek seviyelere ulaşır [19]. Fizyolojik olarak ekstrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonu intrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonundan aşırı düzeyde yüksektir [3]. Hücre içine Ca^{2+} iyon girişinin birden fazla yolu mevcuttur ve bu yolların büyük bir kısmı serebral iske miyi, anoksiyi ve eksitotoksisteyi takiben düzensiz hale gelir [20]. İskemide meydana gelen ATP kaybı ile hızla intrasellüler Ca^{2+} artışı nöronal harabiyet meydana getirir, çünkü normal fizyolojik süreçler aşırı ölçüde tetiklenmiş durumdadır. Hücre içinde Ca^{2+} konsantrasyon artışı;

1. Voltaj bağımlı Ca^{2+} pompasının etkinliğinin bozulması sonucunda membranda Ca^{2+} geçirgenliği artar [3].

2. Hücre dışında artan GA düzeyi sonucunda nöronal hücre içine Ca^{2+} daha fazla girer [3].

3. İlk zamanlarda, mitokondri bu intrasellüler Ca^{2+} artışını bir miktar sekestre etse de mitokondride Ca^{2+} birikiminin ve artan SOR üretiminin etkileri mitokondri zarlarındaki gözeneklerin açılmasına neden olur ve Ca^{2+} 'nın mitokondriden sitoplazmaya doğru hareketini tetikler. Bu durum sonucunda intrasellüler Ca^{2+} miktarı daha da yükselir. Bu durum nöron içinde kalsiyum bağımlı çoğu enzimin aktiveleştirilmesini tetikler. Bu aktivasyon

serbest radikal oluşumuna, lipid peroksidasyonuna ve protein yıkımına yol açarak nöron hasarlanmasına sebep olur [3].

2.6. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

İskemi, hücrel antioksidan enzimler ve faktörler ile dengelenemeyen reaktif azot türevleri (RAT) ve SOR düzeylerinin yükselmesiyle sonuçlanır. Süreç, aşırı süperoksit üretilmesinde mitokondriyi de işin içine katmaktadır. Mitokondride serbest radikallerin oluşması iskemik hücrede yüksek adenosin difosfat (ADP) Na^+ ve Ca^{2+} ’nın etkisindedir [10]. İskemik hücrelerde çok fazla miktarda artmış olan Ca^{2+} , Na^+ ve ADP seviyeleri çok fazla miktarda mitokondriyal oksijen radikali oluşumunu tetikler. Ayrıca iskeminin tetiklediği inflamatuvar cevap süresince de oluşmaya devam eder. Reperfüzyonu takiben ROT’lar aşırı miktarda üretilerek doku hasarının boyutunu daha da derinleştirir. Oksidatif stres mitokondri ile yakından ilişkilidir, çünkü elektron transportu sırasında aşırı miktarda süperoksit üretilmesi, mitokondriyal elektron taşıma mekanizmalarının serbest radikaller yoluyla engellenmesi ve ayrıca daha fazla oksijen radikalinin üretilmesine yol açmasından kaynaklı oksidatif stres ile mitokondri güçlü şekilde ilişkilidir [21]. Hipoksi, aşırı hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu ve çok yüksek düzeyde serbest radikal varlığı nöronal mitokondrinin disfonksiyonuna neden olur. Sonuç olarak mitokondri zarında mitokondriyal geçiş gözenağı (MGG) meydana gelebilir. Mitokondri işlevlerinin kaybı sonucunda ATP üretiminin engellenmesiyle beraber, MGG mitokondride aşırı sıvı birikimine, fazla miktarda ROT artışına ve pro-apoptotik moleküllerin salınmasına neden olur [22]. Özellikle hasarlı beyinde endojen antioksidan enzimler ve vitaminler yeterli seviyede olmadığından dolayı oksidatif stresin zararlı etkileri dahada büyümektedir. İskemiye ve özellikle reperfüzyonu takiben ROT oluşumu endojen süpürme mekanizmalarını sekteye uğratar [21].

Oksidatif stres, zararlı reaksiyonlar oluşturmakta ve bu reaksiyonlar neredeyse her hücrel bileşene zarar verebilmektedir [22]. ROT, çoğu hücrel bileşenle geridönüşümsüz olarak reaksiyona girer. Serbest radikaller zar hasarına, lipid peroksidasyonuna, hücrel süreçlerin düzensizliğine ve genom mutasyonlarına yol açar. Oluşan hücre hasarı, iyon dengesinde, hücre sinyallemede ve genom dizilimlerinde bozukluklara sebep olur [9].

2.7. İnflamasyon

Çok sayıda proinflamatuvar genler serebral iskemiye takiben Ca^{2+} akışına, süperoksit radikallerin (O_2^-) oluşumuna ve hipoksiye yanıt olarak aktive edilir. Bunlar E-selektin P-selektin ve hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adezyon proteinlerinin ekspresyonunun etkiler. Bu durum da damar yatağında nötrofillerin birikmesine yol açar. İskemiye takiben başlayan

inflamasyonun erken evresi, dolaşımdaki lökositlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile karakterize edilir. Lökositler damar endoteline yapışarak kandan beyin parankimasına geçer [10].

Endotelyum ve dolaşımdaki lökositlerin etkileşimi inmenin tetiklediği beyin inflamasyonu için büyük öneme sahiptir. Penumbranın serebral mikro damarlarında toplanan nötrofil granülositleri mikro dolaşımda ek bir bozulmaya neden olur [22]. Ayrıca, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi bazı kemokinler serebral iskemi sonrası lökosit ve monositlerin göçünü tetiklemektedir [10]. Nötrofillerden salınan çözünür faktörler, matriks metalloproteinleri (MMP) aktifleştirerek ekstrasellüler matriksin protein komponentlerini de parçalanmasına neden olabilmektedirler [10]. İskemide özellikle önemli bir role sahip olan interlökin-10 (IL-10) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 (TGF- β 1) gibi bazı anti-inflamatuar sitokinler de iskemide indüklenir [22].

2.8. Kan Beyin Bariyeri Geçirgenliğinin Bozulması

Kan Beyin Bariyeri (KBB), beynin normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için gerekli olan beynin bütünlüğünün koruması açısından oldukça önemlidir [23]. KBB merkezi sinir sistemindeki homeostazın sürekliliği için oldukça önemlidir. KBB büyük molekül ve toksinlerin beyinden dokusuna geçişini engellerken beyin hücrelerinin normal fonksiyonlarının devamlılığı için gerekli maddelerin geçişine izin veren koruyucu bir sistemdir [23, 24]. Herhangi bir neden sonucunda KBB işlevini yerine getiremezse nöronal inflamasyon ve beyin hasarı oluşur [23]. Serebral iskemi reperfüzyon KBB'nin bütünlüğünü bozar. Bu durumu takiben beyin dokusunda kanama ve sıvı birikimi gelişir. Bu durum, mikrogliya, lökositler ve endotel hücrelerinin dahil olduğu inflamatuvar mediyatörlerin ve proteazların serbestlenmesine neden olur [25]. İskemi sonucunda gelişen nörovasküler inflamasyon mikroglialar, endotelyal hücreler ve istilacı lökositlerin etkileşimi ile gelişen karmaşık bir olaydır. SİR'in ardından gelişen nörovasküler inflamasyonun KBB bozulmasında önemli rolü olduğu bildirilmiştir [26].

2.9. DNA Hasarı

Serebral iskeminin neden olduğu ağır ROT artışı DNA hasarını indüklemektedir [10]. Oksijen metabolizması ROT üretilmesine neden olur. ROT' un membranlar, DNA ve ribonükleik asit (RNA) üzerine zararlı etkileri mevcuttur. ROT, enzimleri ve transkripsiyon aktivatörünü inaktifleştirir. ROT, nükleik asitlerle etkileşime girerek DNA ve RNA'da oksidatif hasarlar oluşturur. Oksidatif DNA ve RNA hasarının artışının Ca^{2+} akışı ve EAA salınımının artışı ortaya çıktığı zamana denk gelmektedir. Oksidatif DNA

hasarı sonrasında RNA ve DNA sentezi esnasında kodlamalarda değişimlere sebep olmaktadır [27]. Süperoksit ve nitrik oksit (NO) olduğu ortamda NO'dan oluşan peroksinitrit iskemik hücre ölümüne sebep olur. NO iskemi DNA parçalanmasına neden olur. PARP (Poli (ADP-Riboz) Polimeraz) aktivasyonu oluşur ve PARP, ADP ve NAD⁺'ı DNA'yı onarmak amacıyla harcar. Sonuç olarak enerji depoları boşalır ve enerji eksikliği aracılığıyla hücre ölümünde rol oynar [28].

2.10. Apoptoz ve Nekroz

İskemik bölgelerdeki çok sayıda sinir hücresinde inme sonrası nekrotik ve apoptotik hücre ölümü meydana gelir [29]. Apoptotik hücre ve nekrotik hücre morfolojisinde büyük oranda farklılıklar mevcuttur. Nekrotik hücreler ödemlidir. Ödem hücre iskeletlerini bozarak hücre yapısının kaybolmasına neden olur. Apoptotik hücre zar kalınlığının artması, hücre sitoplazmasının azalması, kromatinlerin yoğunlaşması ile karakterizedir [9].

Nekroz hücrede aşırı sıvı birikmesi ve hücre zarında geçirgenliğin artması karakterize olan bir ölüm şeklidir. Nekroz daha çok hücrelerin aşırı derecede dış strese maruz kaldığı durumlarda ortaya çıkar. Nekrozun temel özelliği olan hücre parçalanması ve mitokondriyal işlev bozuklukları, iskemik dokuda inflamatuvar yanıtı indükler. Çalışmalar İR hasarında nekroptozun rol oynadığını doğrulamıştır. İskemi sonrasında gelişen enerji noksanlığının ve besin eksikliğinin neden olduğu enerji metabolizmasında bozulma hücre ölümünün tetikleyicisidir. Reperfüzyonda ROT üretiminin aşırı miktarda artışı bu hücre ölüm tablosunu derinleştirir [8].

İskemik beyin hasarında apoptozun önemli bir yeri vardır. Serebral iskemide apoptozun aktivasyonu mitokondriyal apoptoz yolu ve hücre ölümü reseptör aracılı yol ile tanımlanmıştır. B hücreli lenfoma-2 (Bcl-2) protein ailesinin bu karmaşık apoptotik sinyal yollarına dahil olduğu kanıtlanmıştır. Mitokondri genel olarak apoptozun başlamasında görev alır [29]. İskeminin ardından oluşan yanıtlarla nöroinflamasyon ve özellikle penumbra apoptoz indüklenir [30]. Oksidatif stres sonucunda, mitokondrinin dış zarı fazla geçirgen hale gelir ve ardından Bcl-2 ile ilişkili X proteininin (Bax) sitoplazmadan mitokondriye doğru translokasyonu gerçekleşir [31]. Daha sonra mitokondri iç zarı boşluğundan sitozole sitokrom-c salınımı gerçekleşir [29]. Proapoptotik faktörlerin translokasyonunu takiben aktifleşen kaspazlar DNA'ya zarar verir ve ayrıca bunlar hücre ölümüne neden olarak iskemik infarkt oluşum sürecine katkıda bulunur [29, 31]. Proapoptotik proteinlerin translokasyonu Bcl-2 ailesinin kontrolü altındadır [31]. Bax, Bcl-2 ailesinin bir üyesidir. İskemiye sonucunda aktifleşen Bax'a bağlı yolların aktifleşmesinin ve bunu takip

eden apoptotik yolların aktifleşmesinin iskemik beyin hasarında önemli rol oynadığı bilinmektedir [29].

3. Referanslar

1. Wanchao, S., et al., Protective effect and mechanism of Lactobacillus on cerebral ischemia reperfusion injury in rats. *Braz J Med Biol Res*, 2018. 51(7): p. e7172.
2. Cai, Z., et al., Notch signaling in cerebrovascular diseases (Review). *Molecular Medicine Reports*, 2016. 14.
3. Oğul, E., *Klinik Nöroloji*. 1 ed. 2002, Bursa: Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri.
4. Smith, W.S., S.C. Johnston, and J.D. Easton, Serebrovasküler Hastalıklar, in *Harrison Nöroloji*, S.L. Hauser, Editor. 2009, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. p. 233-272.
5. Bambakidis, N.C., et al., Intraoperative Cerebral Protection, in *Youmans Neurological Surgery*, H.R. Winn, Editor. 2011, Elsevier Saunders: Philadelphia. p. 3571-3580.
6. Caplan, L.R. and D.S. Liebeskind, Pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke, in *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*, L.R. Caplan, Editor. 2016, Cambridge University Press: Cambridge. p. 19-54.
7. Smith, W.S., J.D. English, and S.C. Johnston, Cerebrovascular Diseases, in *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*, S.L. Hauser, Editor. 2013, McGraw Hill Education. p. 256-293.
8. Wu, M.Y., et al., Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem*, 2018. 46(4): p. 1650-1667.
9. Durukan, A. and T. Tatlisumak, Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007. 87(1): p. 179-97.
10. Tan, C.C., et al., Cerebral Blood Flow and Metabolism and Cerebral Ischemia, in *Youmans Neurological Surgery*, H.R. Winn, Editor. 2011, Elsevier Saunders: Philadelphia. p. 3537-3562.
11. Khoshnam, S.E., et al., Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurol Sci*, 2017. 38(7): p. 1167-1186.

12. Mehta, S.L., N. Manhas, and R. Raghubir, Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics. *Brain Res Rev*, 2007. 54(1): p. 34-66.
13. Lai, T.W., S. Zhang, and Y.T. Wang, Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol*, 2014. 115: p. 157-88.
14. Caudle, W.M. and J. Zhang, Glutamate, excitotoxicity, and programmed cell death in Parkinson disease. *Exp Neurol*, 2009. 220(2): p. 230-3.
15. Brassai, A., et al., Role of synaptic and nonsynaptic glutamate receptors in ischaemia induced neurotoxicity. *Brain Res Bull*, 2015. 112: p. 1-6.
16. Kurul, S. and Ö. Gülmez, Nöroproteksiyon Ve Nöron Koruyucu Ajanlar. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2007. 21(2): p. 119-129.
17. Rueda, C.B., et al., Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs). *Biochim Biophys Acta*, 2016. 1857(8): p. 1158-1166.
18. Kırış, T. and A. Görgülü, Eksitator Aminoasidler ve Eksitotoksisite. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2005. 15(1): p. 39-44.
19. Szydlowska, K. and M. Tymianski, Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*, 2010. 47(2): p. 122-9.
20. Kostandy, B.B., The role of glutamate in neuronal ischemic injury: the role of spark in fire. *Neurol Sci*, 2012. 33(2): p. 223-37.
21. Lo, E.H., T. Dalkara, and M.A. Moskowitz, Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*, 2003. 4(5): p. 399-415.
22. Mergenthaler, P., U. Dirnagl, and A. Meisel, Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. *Metab Brain Dis*, 2004. 19(3-4): p. 151-67.
23. Gültürk, S., G. İmir, and E. Tuncer, Kan-Beyin Bariyeri. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2007. 29(2): p. 147-154.
24. Sorby-Adams, A.J., et al., The Role of Neurogenic Inflammation in Blood-Brain Barrier Disruption and Development of Cerebral Oedema Following Acute Central Nervous System (CNS) Injury. *Int J Mol Sci*, 2017. 18(8).

25. Leech, T., N. Chattipakorn, and S.C. Chattipakorn, The beneficial roles of metformin on the brain with cerebral ischaemia/reperfusion injury. *Pharmacol Res*, 2019. 146: p. 104261.
26. Hu, X., et al., Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res*, 2017. 120(3): p. 449-471.
27. Liu, P.K. and T. Arora, Transcripts of damaged genes in the brain during cerebral oxidative stress. *J Neurosci Res*, 2002. 70(6): p. 713-20.
28. Şahan, M., et al., İskemik İnme ve Akut Faz Reaktanları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2010. 19(2): p. 85-140.
29. Liu, J., et al., Neuronal apoptosis in cerebral ischemia/reperfusion area following electrical stimulation of fastigial nucleus. *Neural Regen Res*, 2014. 9(7): p. 727-34.
30. Kuşçu, Ö.Ö. and D. Özcengiz, İnme ve Terapötik Hipotermi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2016. 25(3): p. 351-368.
31. Xing, B., et al., Ischemic postconditioning inhibits apoptosis after focal cerebral ischemia/reperfusion injury in the rat. *Stroke*, 2008. 39(8): p. 2362-9.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 28



Ortodonti Pratiğinde Mini Vidaların Kullanımı (Seda Kotan)

Ortodonti Pratiğinde Mini Vidaların Kullanımı

Seda Kotan

*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti ABD,
E-mail: dtsedakotan@gmail.com*

1. Giriş

1.1. Geçici Ankraj Aygıtları (Mini Vida)

Geçici ankraj cihazlarının (mini vida) ortaya çıkışı, ortodonti alanında çalışmakta olan klinisyenlerin, daha önce geleneksel ankraj yöntemleriyle imkansız olduğu düşünülen maksimum ankraj gerektiren klinik durumları başarmalarını sağlamıştır. Mini vidalarla ortodontik uygulamalar, 1983 yılından günümüze kadar uzun bir yol kat etmiştir (1). Çeşitli kompleks ve zorlu maloklüzyon türleri artık mini vidalar kullanılarak başarıyla tedavi edilebilmektedir.

Mini vidaların kullanımı, ortodontik tedavide geleneksel ankraj kontrolü biçimlerine göre kooperasyon gerektirmeyen bir alternatiftir. Birçok çalışma mini vidalarla tedavi sonuçlarını değerlenmiş ve bunları headgear, Nance, yüz maskesi ve çeşitli distalizasyon aygıtları gibi geleneksel yöntemlerle karşılaştırmıştır (2-5). Son zamanlarda yapılan, premolar çekimlerinden sonra yapılan en masse retraksiyon için intraoral mini vidaların ve headgearin tedavi etkinliğini değerlendiren sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında 14 makale ve 616 hastanın gözden geçirilmiş, mini vidalar maksiller birinci molarların mezial hareketini sınırlayarak, çeşitli headgear tiplerini kullanan geleneksel yöntemlere göre etkili bir şekilde daha fazla ankraj korunmasını sağladığı belirtilmiştir (2). Başka bir randomize klinik çalışma, mini vidalar, Nance apareyi ve headgear dahil olmak üzere üç farklı yöntemin etkinliğini karşılaştırmış ancak maksimum ankraj açısından, üç grup için etkililik açısından sonuç olarak önemli farklılık bulunmamıştır (3). Hastaların mini vidalar ve Nance aygıtlarıyla headgearlara göre daha üstün bir konfor düzeyine sahip olduğunu bulmuşlardır. Mini vida uygulanan grupta diğer iki gruptan herhangi birine göre daha az rahatsızlık hissi bildirmişlerdir. Retrospektif bir çalışmada, maksiller dentoalveolar protrüzyona sahip yetişkin hastalar mini vidalar ile headgear kullanarak tedavi edildikten sonra ortodontik diş hareketi karşılaştırılmış, daha fazla maksiller anterior diş retraksiyonu, daha az maksiller molar meziale drifti ve daha kısa tedavi süresi açısından headgearla kıyasla mini vidalarla üstün tedavi sonuçları vurgulanmışlardır (4). Başka bir meta-analiz çalışmasında, mini vida destekli pendulum apareyleri ile Nance kombinasyonlu pendulum apareyleri gibi geleneksel distalizasyon aygıtları arasındaki tedavi etkileri

karşılaştırılmış, altı çalışmayı temel alan bu meta-analiz, geleneksel apareylerde bulunandan önemli ölçüde daha yüksek bir ortalama molar distalizasyonu göstermiştir (5).

1.1.1. Tarihçe

Mini vidalarla ilgili ilk çalışma Gainsforth ve Highley'in (6) 1945 yılında köpeklerin ramusuna, kanin distalizasyonu amacıyla vidalar yerleştirmesiyle başlamıştır. Bu araştırmanın sonucunda tüm vidaların başarısız olmasıyla, bu konuyla ilgili çalışmalara ilgi azalmıştır. Böylece mini vidaların yerine 1970'lerde kullanılmakta olan osseointegre dental implantların kullanım fikri doğmuştur (7). Günümüze kadar birçok araştırmayı takiben literatürde başarılı sonuçlar yer almıştır.

1.2. Mini Vida Endikasyonları

- Dişlerin ya da diş arklarının intrüzyonunda veya ekstrüzyonunda,
- Devrilmiş dişlerin eksen eğimlerinin düzeltilmesinde veya uprighthinginde,
- Maksimum ankraj kaynağı olarak kullanımda,
- Büyüme ve gelişim çalışmalarında referans olarak kullanılması,
- Çekimli ortodonti vakalarında anterior segmentin retraksiyonu, posterior segmentin ankrajının arttırılmasında,
- Gömülü dişlerin sürdürülmesinde,
- Sınıf II maloklüzyonlarda dişlerin retraksiyonunda ve molar distalizasyonunda,
- Dentofasiyal ortopedik veya cerrahi uygulamalarda ankraj olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (8-13)

1.3. Optimum Mini Vida Tasarımı

Yerleştirmeden sonra kök temasından kaçınmak ve stabilizeyi sağlamak için, mini vidaların (1,5–1,6 mm çap) yeterli kortikal kemik kalınlığı ve kalitesine sahip bölgelere yerleştirilmesi önerilmektedir; ancak kırılğan kemiği olan bölgelerde geniş mini vidalar (2 mm çap) tercih edilmektedir. Mini vida uzunluğu, yerleşim yeri ve mukozal dokunun durumu göz önünde bulundurularak belirlenmelidir; normal mini vidalar (6-8 mm uzunluk) maksiller ve mandibular bukkal alveolar kemiğe yerleştirilmelidir, oysa uzun olanlar (yani >10 mm uzunluk) palatal alveolar kemik gibi kalın mukozal dokuya sahip bölgelere yerleştirilmelidir. Medyan palatal kemikte, stabilizeyi

sağlamak ve burun boşluğunun perforasyonunu önlemek için 6 mm uzunluğunda ve 2 mm çapında mini vidalar uygundur (14,15)

Mini vidaların yerleştirilmesinin uygun görüldüğü alanlarda, bölgede bulunan kemiğin kalitesi ile birlikte yumuşak dokunun özellikleri de mutlaka dikkate alınmalıdır (17,18). Yüksek kalitede kortikal kemiğe sahip hastalarda, 1,2 mm ve 1,3 mm çaplara sahip mini vidalar, 300 grama kadar uygulanan ortodontik kuvvetlere karşı koyabilmektedirler. Bu da demek oluyor ki ağız içi kuvvetlere dayanıklı boyutlara sahip olmaktadır. Fakat bu kuvvetin üstünde uygulama gerektiren biyomekaniklerde klinisyenler, 1,4 mm çapında, 1,5 mm veya 1,6 mm çaplarında mini vidaları tercih etmelidirler. Eğer daha küçük çaplarda boyutlara sahip mini vidalar ile yeterli primer stabilite sağlanamazsa, daha büyük çaplı mini vidaların tercih edilmesi gerekmektedir (17).

Klinik olarak daha iyi bir primer stabilite ve mekanik retansiyon elde etmek amacı ile daha uzun ve daha kalın mini vidaların uygulanan bölgeye göre değerlendirilip tercih edilmesi daha bütüncül bir yaklaşımdır (17). Yüksek kuvvet uygulamalarına ihtiyaç duyulan veya daha düşük yoğunlukta kortikal kemiğe sahip alanlarda 1,4 ve 1,6 mm çaplarına sahip mini vidaların kullanılması retansiyonu artırmaktadır. Örneğin mandibular bukkal alanlar ve retromolar bölge mini vidaların uygulanmaları için yüksek kalitede ve yeterli kalınlıkta kortikal kemik barındırmaktadırlar. Genellikle 1,2-1,3 mm çaplarına ve 4-5 mm uzunluğa sahip mini vidalar bu bölgelerde yeterli primer stabilite sağlayabilmektedirler. Bazen de meydana gelen anatomik oluşumlar örneğin toruslar, oldukça iyi mini vida uygulama alanları sunmaktadırlar. Bütün mandibular dentisyonun veya bir grubun distalizasyonunun istendiği vakalar da bu duruma örnek olarak verilebilir (17,19). Bununla birlikte, mandibulada mini vidalar mümkün olduğu kadar diş köklerine paralel yerleştirilmeye çalışılmalıdır (16)

1.4. Mini Vida Uygulama Yöntemleri:

Self-tapping Tekniği: Bu teknik ile mini vidalar, küçük çaplı mini-vidaların kullanıldığı vakalarda kemik içerisine frezlerler rehberliğinde hazırlanarak yerleştirilmektedir.

Uygulanması: Klinik uygulamada rehber frezlerin kullanımından önce, rehber frezin kaymasını önlemek amacıyla 0,9 mm çaplı rond frez ile kemik yüzeyinde ufak bir oluk hazırlanmaktadır (20). Mini vidalar, kemik içerisinde neredeyse tamamen mekanik retansiyon ile primer stabilite sağlanarak durabilmektedirler (20,21). Rehber frezler ile cerrahi operasyon olmaksızın, irrigasyon altında 400-500 tur/dakika olacak şekilde kullanılmaktadır. Mini vida yerleştirilirken oluşan torkun mandibulada maksilladan daha fazla

olduğu, aynı zamanda mandibuladaki başarısızlık oranlarının, yerleştirme sırasında artmış tork değerleri ile karşılaştığı durumlarda lokal iskemi ve kemik nekrozuna neden olduğu gözlenmiştir. Bu başarısızlık oranları, mini vida yerleştirme sırasında yüksek tork değerleri ile açıklanmaktadır. Araştırmacılar, daha geniş rehber frezlerin mandibulada maksillaya göre daha geniş kullanılmasını tavsiye etmişlerdir. Bununla birlikte 1,6 mm çapında mini vidaların kullanıldığı durumlarda, mini vida yerleştirme tork değerlerinin 5 ila 1,0 tork. aralığı içinde olmasını önermişlerdir (22).

Self-drilling Tekniği: Bu teknikte 1.5 mm ve daha büyük çaplarda mini vidaların kullanıldığı vakalarda vidalar kemik içerisinde herhangi bir rehber oluşturulmaksızın doğrudan yerleştirilmektedir.

Uygulanması: Vida, bir el aleti yardımıyla, dişeti flebi kaldırmaksızın, kemik içerisine sıkıştırılır. Mekanik retansiyonun tam anlamıyla oluşabilmesi için driverın döndürülmesi esnasında giriş yolunu oluştururken esnetme hareketlerinden kaçınmak gerekmektedir. Mini vida baş kısmının yumuşak dokunun dışında gereğinden fazla kalması, yetersiz sıkıştırılması hasta konforunu olumsuz etkilemekte ayrıca ağız içi travmalara karşıda risk faktörü oluşturacaktır. Ortodontik mini vida başının mukozaya fazla gömülmesiyle, yumuşak dokuda birtakım enflamatuvar reaksiyonun gelişmesi ve vidanın başarısızlığa uğrama olasılığı artacaktır. Self-drilling uygulamaları için ideal bölgeler keratinize yapıya sahip bukkal yapışık dişeti ve palatinal mukoza gibi sahalardır (23).

1.5. Mini Vidaların Ağız İçinde Yerleştirilebileceği Alanlar:

Birçok çalışmada sonuçlar, başarılı bir ortodontik mini vida yerleştirme için >1.0 mm kalınlığındaki kortikal kemik alanlarının seçilmesi gerektiğini göstermiştir. Ono ve ark., (24), mandibulanın kortikal kemiğinin, bukkal posterior bölgedeki tüm lokasyonlarda maksiller kemikten önemli ölçüde daha kalın olduğunu ve kortikal kemiğinin maksiller mezyal birinci molara göre kadınlarda erkeklere göre daha ince olduğunu bulmuşlardır. Mandibular kortikal kemik kalınlığı bu nedenle mini vida için yeterli olduğunu, ancak maksiller kemik kalınlığı yetersiz olabildiğini, açılı yerleştirmenin (yani kemik yüzeyine 30–60°), ince kortikal kemikli maksillalarda kemik-vida temasını etkili bir şekilde arttırdığını ve mini vida stabilitesini iyileştirdiğini belirtmişlerdir. Bilgisayarlı tomografi (BT) değerli klinik bilgiler sağlayabilmektedir. Maksilladaki önerilen yerleştirme bölgeleri, arka bölgenin bukkal ve palatal alveolar kemiği, labial anterior alveolar kemik ve median palatal bölgedir. Mandibulada labial ve bukkal alveolar kemik optimal bölgelerdir. Tercih edilen tüm pozisyonlarda, enflamasyondan kaçınmak için keratinize dokular gözönünde bulundurulmalı ve yerleştirmeden önce anatomik sınırlamalar (kökler arası mesafeler, maksiller

sinüs ve sinir kanalı durumu) dikkatlice düşünülmelidir. Dentofasiyal alanın 3 boyutlu görüntülenmesi başarı oranını arttırmakta ve güvenli yerleştirmeyi sağlamaktadır (25).

Aşağıda, mini vida uygulamalarında genellikle önerilen güvenli uygulama alanları belirtilmektedir (20).

1. Maksillada mini vidaların uygulanabileceği bölgeler:

- Bukkal alanda maksiller 1. molar diş, 2. molar diş, 2. premolar, 1. premolar ve maksiller kanin diş arasındaki interradiküler sahaya
- Labial bölgede maksiller kesiciler arası
- Mid-Palatal sahaya
- İnfrazigomatik saha
- Maksiller tüber bölgesi

2. Mandibulada mini vidaların uygulanabileceği bölgeler:

- Retromolar bölge
- Mandibular bukkal bölgede premolarlar, kanin diş, 1.ve 2. molar dişler arası interradiküler sahaya
- Mandibular simfiz bölgesi
- Dişsiz alveol kreterler

1.6. Mini Vida Başarısı, Limitasyonları ve Komplikasyonları

Yeterli ağız hijyeni ve yeterli teknik varlığında başarı oranları %84-100 kadar yüksektir. Cinsiyet, kronolojik yaş ve yükleme zamanı, hayatta kalımları üzerinde önemli bir etkiye sahip görünmemektedir; bölgedeki dokunun yeri ve tipi daha önemlidir (27, 28). Kabul edilebilir ilk yük kuvvetleri 25 ila 200 g arasında ve maksimum yük kuvveti 300 ila 500 g arasında değişmektedir (25-28). Başarısızlığın diğer nedenleri arasında iltihaplanma, yüksek kemik devir hızları, uygun olmayan cerrahi teknik, mekanik elemanların başarısızlığı ve hasta faktörleri sayılabilmektedir. Mini vida yerleştirme, çok sigara içenlerde veya klinik olarak kontrol edilemeyen diyabetlilerde endike değildir ve daimi dişlenme ile sınırlı olmalıdır. 12 yaşın altındaki hastalarda mini vidaların kullanımı, daha yüksek kemik dönüşüm oranları nedeniyle sınırlandırılmalıdır. Bir vidanın çapı, birincil stabilize

üzerinde uzunluğundan daha fazla etkiye sahiptir (29). 1,2 mm çapında ve en az 8 mm uzunluğundaki vidalar stabildir ve kök hasarı riskini en aza indirmektedir. 1,5 mm ve daha büyük çaplı mini vidalar arasında stabilite açısından önemli bir fark yoktur ve $>2,0$ mm çapındaki vidalar en düşük stabilite oranına sahiptir (29,30). Tavsiye ettiğimiz minimum çap 1,5 mm'dir, çünkü daha kalın vidalar ekstra kök teması riski taşıırken, daha ince vidaların kırılma riski daha yüksek olabilmektedir. Çapı 1,2 mm'den küçük olan vidalar >10 torklu kuvvetlerle kırılmaktadır. Önerilen başlangıç torku 5 ile 10 Ncm arasındadır, ancak primer mekanik stabilite <5 tork ile elde edilebilmektedir. Konvansiyonel driverlar, klinisyenler dokuların (örneğin kortikal kemik ve kökler) direncini hissedebildikleri için bir avantaj sunmakta mini vidalar daha "sağlam" bir his sağlamak ve daha fazla primer stabiliteye sahip gibi görünmektedirler (31). Kendinden rehberli vidalarla optimum torku elde etmek için çap ve uzunluk, deliğin genişliğinden ve derinliğinden 0,2-0,5 mm daha büyük olmalıdır. Ön giriş işlemi ne kadar derin olursa, yerleştirme torku o kadar düşük olur, bu da daha az primer stabiliteye neden olur (32). Konik vidalar, silindirik vidalardan daha iyi başarı oranına sahiptir (%92'ye karşı %82). Mukoza kalınlığı ve biyomekanik, mini vida uzunluğu seçiminde en büyük belirleyicilerdir (30-33). Daha uzun mini vidalar trabeküler kemik ile teması arttırmaktadır, ancak stabilite aynı ölçüde artmamaktadır. Vidaların kortikal kemikteki stres seviyeleri, kemik dışındaki mini vidaların uzunluğu ile orantılı olarak artmaktadır. Kemik içindeki mini vidaların uzunluğu kortikal kemikteki stres seviyelerini etkilememekte ve primer stabilite için kemiğin dışındaki vida uzunluğunu kontrol etmek, dış/iç uzunluk oranını kontrol etmekten daha önemli hale gelmektedir (30). Periodontal ligament travması ise mini vidanın en sık görülen komplikasyonudur. Mini vidalar, hastanın rahatsızlığı veya ağrısı dışında fazla direnç göstermeden diş köklerine temas edebilmektedir. Pulpa tutulumu olmayan köklere doğrudan hasar verilmesi, vidanın çıkarılmasından yaklaşık 12-18 hafta sonra neredeyse tamamen iyileştikten sonra diş prognozunu etkilememektedir (35-38).

2. Kaynakça

1. Creekmore, T. D. (1983). The possibility of skeletal anchorage. *J Clin Orthod.*, 17, 266-269.
2. Antoszewska-Smith, J., Sarul, M., Łyczek, J., Konopka, T., & Kawala, B. (2017). Effectiveness of orthodontic miniscrew implants in anchorage reinforcement during en-masse retraction: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 151(3), 440-455.

3. Sandler, J., Murray, A., Thiruvengkatachari, B., Gutierrez, R., Speight, P., & O'Brien, K. (2014). Effectiveness of 3 methods of anchorage reinforcement for maximum anchorage in adolescents: A 3-arm multicenter randomized clinical trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 146(1), 10-20.
4. Yao, C. C. J., Lai, E. H. H., Chang, J. Z. C., Chen, I., & Chen, Y. J. (2008). Comparison of treatment outcomes between skeletal anchorage and extraoral anchorage in adults with maxillary dentoalveolar protrusion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 134(5), 615-624.
5. da Costa Grec, R. H., Janson, G., Branco, N. C., Moura-Grec, P. G., Patel, M. P., & Henriques, J. F. C. (2013). Intraoral distalizer effects with conventional and skeletal anchorage: a meta-analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 143(5), 602-615.
6. Gainsforth, B. L., & Higley, L. B. (1945). A study of orthodontic anchorage possibilities in basal bone. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery*, 31(8), 406-417.
7. Roberts, W. E., Smith, R. K., Zilberman, Y., Mozsary, P. G., & Smith, R. S. (1984). Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. *American journal of orthodontics*, 86(2), 95-111.
8. Uysal, T. (2005). İmplantlar ve ortodonti. *Cum. Üniv. Diş Hek. Fak. Dergisi*, 8, 146-155.
9. Oberti, G., Villegas, C., Ealo, M., Palacio, J. C., & Baccetti, T. (2009). Maxillary molar distalization with the dual-force distalizer supported by mini-implants: a clinical study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135(3), 282-e1.
10. Carrillo, R., Rossouw, P. E., Franco, P. F., Opperman, L. A., & Buschang, P. H. (2007). Intrusion of multiradicular teeth and related root resorption with mini-screw implant anchorage: a radiographic evaluation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 132(5), 647-655.
11. Chaushu, S., & Chaushu, G. (2010, September). Skeletal implant anchorage in the treatment of impacted teeth—a review of the state of the art. In *Seminars in Orthodontics* (Vol. 16, No. 3, pp. 234-241). WB Saunders.

12. Musilli, M., Marsico, M., Romanucci, A., & Grampone, F. (2010). Molar uprighting with mini screws: comparison among different systems and relative biomechanical analysis. *Progress in Orthodontics*, 11(2), 166-173.
13. Kim, S. H., Kook, Y. A., Lee, W., Kim, I., & Chung, K. R. (2009). Two-component mini-implant as an efficient tool for orthognathic patients. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 135(1), 110-117.
14. Shinohara, A., Motoyoshi, M., Uchida, Y., & Shimizu, N. (2013). Root proximity and inclination of orthodontic mini-implants after placement: cone-beam computed tomography evaluation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 144(1), 50-56.
15. Ono, A., Motoyoshi, M., & Shimizu, N. (2008). Cortical bone thickness in the buccal posterior region for orthodontic mini-implants. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 37(4), 334-340.
16. Almog, D. M., Torrado, E., Moss, M. E., Meitner, S. W., & LaMar, F. (2002). Use of imaging guides in preimplant tomography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 93(4), 483-487.
17. Jacobs, R. (2003). Preoperative radiologic planning of implant surgery in compromised patients. *Periodontology 2000*, 33(1), 12-25.
18. Miyamoto, I., Tsuboi, Y., Wada, E., Suwa, H., & Iizuka, T. (2005). Influence of cortical bone thickness and implant length on implant stability at the time of surgery—clinical, prospective, biomechanical, and imaging study. *Bone*, 37(6), 776-780.
19. Baumgaertel, S., & Hans, M. G. (2009). Buccal cortical bone thickness for mini-implant placement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136(2), 230-235.
20. Kyung, H. M., Park, H. S., Bae, S. M., Kwon, O. W., & Sung, J. H. (2004). Handbook for the absoanchor orthodontic microimplant.(3 bs.).
21. Kerawala, C. J., Martin, I. C., Allan, W., & Williams, E. D. (1999). The effects of operator technique and bur design on temperature during osseous preparation for osteosynthesis self-tapping screws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 88(2), 145-150.

22. Motoyoshi, M., Hirabayashi, M., Uemura, M., & Shimizu, N. (2006). Recommended placement torque when tightening an orthodontic mini-implant. *Clinical oral implants research*, 17(1), 109-114.
23. Lee JS, Kim JK, Park YC, Vanarsdall Jr RL. (2007). Application of orthodontic mini-implants. Quintessence Publishing Co. Hanover, Almany. (pp. 51-63).
24. Ono, A., Motoyoshi, M., & Shimizu, N. (2008). Cortical bone thickness in the buccal posterior region for orthodontic mini-implants. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 37(4), 334-340.
25. Motoyoshi, M. (2011). Clinical indices for orthodontic mini-implants. *Journal of Oral Science*, 53(4), 407-412.
26. Currier, F., & Kadioglu, O. (2013). The Orthodontist's Role in MDI Therapeutics: ORTHO Transitional Anchorage Devices (TADs) and Related Applications. In *Mini Dental Implants* (pp. 211-234). Mosby.
27. Cha, B. K., Lee, Y. H., Lee, N. K., Choi, D. S., & Baek, S. H. (2008). Soft tissue thickness for placement of an orthodontic miniscrew using an ultrasonic device. *The Angle orthodontist*, 78(3), 403-408.
28. Antoszewska, J., Papadopoulos, M. A., Park, H. S., & Ludwig, B. (2009). Five-year experience with orthodontic miniscrew implants: a retrospective investigation of factors influencing success rates. *American Journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 136(2), 158-e1.
29. Leo, M., Cerroni, L., Pasquantonio, G., Condò, S. G., & Condò, R. (2016). Temporary anchorage devices (TADs) in orthodontics: review of the factors that influence the clinical success rate of the mini-implants. *Clin Ter*, 167(3), e70-7.
30. Takaki, T., Tamura, N., Yamamoto, M., Takano, N., Shibahara, T., Yasumura, T., & Sueishi, K. (2010). Clinical study of temporary anchorage devices for orthodontic treatment. *The Bulletin of Tokyo Dental College*, 51(3), 151-163.
31. Cornelis, M. A., Scheffler, N. R., De Clerck, H. J., Tulloch, J. C., & Behets, C. N. (2007). Systematic review of the experimental use of temporary skeletal anchorage devices in orthodontics. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(4), S52-S58.

32. Chen, Y., Kyung, H. M., Zhao, W. T., & Yu, W. J. (2009). Critical factors for the success of orthodontic mini-implants: a systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135(3), 284-291.
33. Miyawaki, S., Koyama, I., Inoue, M., Mishima, K., Sugahara, T., & Takano-Yamamoto, T. (2003). Factors associated with the stability of titanium screws placed in the posterior region for orthodontic anchorage. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 124(4), 373-378.
34. Motoyoshi, M., Hirabayashi, M., Uemura, M., & Shimizu, N. (2006). Recommended placement torque when tightening an orthodontic mini-implant. *Clinical oral implants research*, 17(1), 109-114.
35. Wehrbein, H., Feifel, H., & Diedrich, P. (1999). Palatal implant anchorage reinforcement of posterior teeth: a prospective study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 116(6), 678-686.
36. Park, H. S., Jeong, S. H., & Kwon, O. W. (2006). Factors affecting the clinical success of screw implants used as orthodontic anchorage. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 130(1), 18-25.
37. Chen, S. T., Darby, I. B., Reynolds, E. C., & Clement, J. G. (2009). Immediate implant placement postextraction without flap elevation. *Journal of periodontology*, 80(1), 163-172.
38. Kuroda, S., Nishii, Y., Okano, S., & Sueishi, K. (2014). Stress distribution in the mini-screw and alveolar bone during orthodontic treatment: a finite element study analysis. *Journal of orthodontics*, 41(4), 275-284.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 29



Serotonin in Pharmacological Perspective (Songül Özkula)

Serotonin in Pharmacological Perspective

Songül Özkula

*Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine,
Department of Medical Pharmacology, E-mail: snglozkula@gmail.com*

1. Introduction

Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT), a monoamine neurotransmitter. The serotonin is synthesized in the cells of the enterochromatic in the gastrointestinal tract and serotonergic neurones in the central nervous system (1,2). This chapter describes the serotonin and pharmacological properties.

1.1. Serotonin Synthesis

Serotonin is formed from L-tryptophan, an essential amino acid, as a result of a number of reactions. L-tryptophan is first converted to 5-hydroxy-L-tryptophan by tryptophan hydroxylase. The resulting 5-hydroxy-L-tryptophan is then converted to 5-Hydroxytryptamine (5-HT) by the enzyme L-amino acid decarboxylase. The rate-limiting step in synthesis reactions is the step catalyzed by tryptophan hydroxylase, and oxygen and tetrahydropteridine are used as cofactors (1).

1.2. Serotonin Metabolism

Serotonin, found in animal and plant tissues, has a widespread distribution in nature. Inactivation of synthesized serotonin is an oxidation reaction. The enzyme that plays a major role in its metabolism is Monoamine Oxidase (MAO). 5-Hydroxytryptamine is converted to 5-hydroxyindolacetaldehyde (intermediate compound) by the MAO enzyme. From this intermediate compound, 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) is then formed by the enzyme aldehyde dehydrogenase. 5-HIAA has clinical significance. Urinary level 5-HIAA is used to detect serotonin synthesis. In the clinic, it is stated that 5-HIAA level (measured in 24-hour urine) can be used as a carcinoid tumor diagnostic test. However, before doing this test, the consumption of foods rich in serotonin should be questioned (3).

1.3. Serotonin Receptors

Seven families of receptors (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ receptor families) have been identified that mediate the pharmacodynamic effects of serotonin. In this receptor family, only 5-HT₃ has ligand-gated ion channel properties, while the others are G protein-coupled receptors. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F} receptors are

coupled with Gi; 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} receptors are coupled with Gq; 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇ receptors are coupled with Gs. Receptor distributions of serotonin; 5-HT_{1A} (raphe nuclei and hippocampus), 5-HT_{1B} (substantia nigra, globus pallidus, basal ganglia), 5-HT_{1D} (brain), 5-HT_{1E} (cortex, putamen), 5-HT_{1F} (cortex, hippocampus), 5-HT_{1P} (enteric nervous system), 5-HT_{2A} (platelets, smooth muscle, cerebral cortex), 5-HT_{2B} (gastric fundus), 5-HT_{2C} (choroid, hippocampus, substantia nigra), 5-HT₃ (area postrema, sensory and enteric nerves), 5-HT₄ (central nervous system and myenteric nerves, smooth muscle), 5-HT_{5A,B} (brain); 5-HT_{6,7} (brain), is specified (4,6).

Serotonin receptors are located in cell membranes. The regulation of serotonin signaling is carried out by SERT (serotonin transporter), a transporter located in the cell membrane. SERT is a monoamine carrier protein (sodium dependent). Serotonin is taken into the cell from the extracellular fluid by SERT and it is removed from the effect site. In this way, the effect of serotonin is terminated. Serotonin taken into the cell is then catabolized (5).

The connection mechanisms of the sub-types of serotonin receptors are varied. The multiplicity of these connecting pathways is affected by many factors (cell type, number of receptors, G-protein type, etc.). Depending on the different cell types, function and position variables that serotonin acts on, their responses to serotonin may be different. There are many factors that affect these different responses (receptor type, presence of regulatory factors, susceptibility to various ligands, etc.) (6).

1.4. The Effect of Serotonin on Physiological Systems

Serotonin is a vasoactive agent that has widespread effects on the cardiovascular system and plays a role in regulating vascular tone. (7, 8). Intravascularly, serotonin is taken up by platelets and stored. Thus, the level of serotonin in the plasma is reduced. In addition, it takes part in the relaxation and contraction response of the vessels by releasing serotonin from the platelets. While serotonin causes vasoconstriction with the 5-HT₂ receptor, it causes vasodilation with the 5-HT₁ receptor, resulting in multiple effects on the cardiovascular system. Serotonin, which has variable effects on the cardiovascular system, can cause different responses on the same vessel. Serotonin produces vasodilation in the great veins and arterioles in general, and vasoconstriction in the great arteries and precapillary vessels. Serotonin has a direct effect on the cardiopulmonary circulation and the heart. It directly affects cardiomyocytes and chemosensitive nerves in the heart. In addition, SERT protein is present in many cardiovascular tissues and contributes to functions such as regulation of smooth muscle and cardiac contraction and platelet aggregation (8, 9, 10, 11, 12).

Serotonin, which is found in various regions of the central nervous system, affects many brain functions (appetite, pain, motor activity, sleep, sensory perception, consciousness, mood, etc.). The raphe nucleus in the brain stem contains the cell bodies of serotonin neurons, the neuron's axon continues along the spinal cord. The terminal portions of serotonergic neurons contain proteins necessary for the synthesis and release of serotonin. Serotonin, which is synthesized and released into the synaptic space, can be taken back to the neuron by presynaptic reuptake or inactivated by MAO. 5-HT₃ from serotonin receptors is located in the vomiting center in the medulla and has a role in the vomiting reflex. Serotonin, which is a strong stimulant of sensory neuron terminals, contributes to the occurrence of symptoms such as itching and pain, similar to histamine. In the dysfunction of serotonin receptors, which contribute to cognitive processes, we may encounter pathologies in cognitive processes (3, 13, 14, 15).

Serotonin is synthesized, released and stored by enterocromorphine cells in the gastrointestinal tract and mucosa. Approximately 95% of the serotonin in the human body is located in the intestines. Serotonin synthesized and released by enterocromorphine cells goes to the liver via the portal vein and is metabolized by the MAO enzyme present there. Serotonin, which is not metabolized here, is metabolized by the MAO enzyme in the lung capillary endothelium. Serotonin plays an important role in the regulation of gastrointestinal functions. It is involved in the modulation of the motility of intestinal and gastric smooth muscles. Serotonin increases the tone of gastrointestinal smooth muscles by its stimulating activity directly in smooth muscle via the 5-HT₂ receptor and via ganglion cells in the enteric nervous system. It also contributes to peristalsis in this way. Of the serotonin receptors, 5-HT₄ receptor (nerve endings of circular and longitudinal enteric muscles), 5-HT₃ and 5-HT_{1P} receptors (in postsynaptic enteric ganglion cells), 5-HT_{2B} in gastric fundus and enteric 5-HT_{2A} (in smooth muscle) produce stimulating effects. Serotonin's 5-HT₄ receptor contributes to the prokinetic effect of serotonin agonists by increasing the release of acetylcholine in the enteric nervous system. Although serotonin inhibits secretions in the gastrointestinal tract, this activity is at a low level (3, 13, 16, 17, 18).

Serotonin also acts on other systems. Serotonin affects bronchial smooth muscles with a stimulating effect. However, it causes increased acetylcholine release from bronchial vagal neurons (13). 5-HT₂ receptors have been found in skeletal muscle membranes. Serotonin is taken up from the circulation by platelets by active transport to be stored in secretory granules. In addition, serotonin, which binds to the 5-HT_{2A} receptor in platelets, causes a weak aggregation effect in the presence of collagen. In endothelial damage to

vascular smooth muscle, serotonin contributes to hemostasis by causing a vasoconstrictor response (3, 13).

2. Referanslar

- 1- Jonnakuty C, Gragnoli C. (2008). What do we know about serotonin? *Cellular Physiology*, 217 (2), 301-306
- 2- Sternbach, H. (1991). The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*, 148(6), 705-713.
- 3- Katzung B. G. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology*. The McGraw-Hill Companies ISBN:978-1259-64115-2. Çeviri Editörleri: Akkan A. G., Büyükuysal R. L., & Üresin A. Y. (2021). *Temel ve Klinik Farmakoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. ISBN: 978-605-335-602-8
- 4- David DJ, Gardier AM. (2016). The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response. *Encephale*. 42(3):255-63. French. doi: 10.1016/j.encep.2016.03.012. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27112704.
- 5- Shah PA, Park CJ, Shaughnessy MP, Cowles RA. (2021). Serotonin as a Mitogen in the Gastrointestinal Tract: Revisiting a Familiar Molecule in a New Role. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(3):1093-1104. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.05.008. Epub 2021 May 19. PMID: 34022423; PMCID: PMC8350061.
- 6- Raymond, J. R., Mukhin, Y. V., Gelasco, A., Turner, J., Collinsworth, G., Gettys, T. W., ... & Garnovskaya, M. N. (2001). Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacology & therapeutics*, 92(2-3), 179-212.
- 7- Nadeev AD, Zharkikh IL, Avdonin PV, Goncharov NV. (2014). Serotonin and its receptors in the cardiovascular system. *Eksp Klin Farmakol*. 77(5):32-7. PMID: 25033570.
- 8- Frishman WH, Huberfeld S, Okin S, Wang YH, Kumar A, Shareef B. (1995). Serotonin and serotonin antagonism in cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Clin Pharmacol*. 35(6):541-72. doi: 10.1002/j.1552-4604.1995.tb05013.x. PMID: 7665716.
- 9- Vanhoutte PM. (1987). Cardiovascular effects of serotonin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10 Suppl 3:S8-11. PMID: 2446079.

- 10- Côté F, Fligny C, Fromes Y, Mallet J, Vojdani G. (2004). Recent advances in understanding serotonin regulation of cardiovascular function. *Trends Mol Med.* 10(5):232-8. doi: 10.1016/j.molmed.2004.03.007. PMID: 15121050.
- 11- Ni W, Watts SW. (2006). 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter (SERT). *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 33(7):575-83. doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04410.x. PMID: 16789923.
- 12- Linder AE, Ni W, Diaz JL, Szasz T, Burnett R, Watts SW. (2007). Serotonin (5-HT) in veins: not all in vain. *J Pharmacol Exp Ther.* 323(2):415-21. doi: 10.1124/jpet.107.122630. Epub 2007 Aug 1. PMID: 17671100.
- 13- Brunton L. L., Lazo J. S., Parker K. L. (2006). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics. The McGraw-Hill Companies. ISBN: 0-07-142280-3. Çeviri Editörleri: Süzer Ö. Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. ISBN: 978-975-420-658-6
- 14- Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. (2016). Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients.* 8(1):56. doi: 10.3390/nu8010056. PMID: 26805875; PMCID: PMC4728667.
- 15- De Deurwaerdere P, Di Giovanni G. (2022). Pathophysiology of the Serotonin System in the Nervous System and Beyond. *Int J Mol Sci.* 25;23(9):4712. doi: 10.3390/ijms23094712. PMID: 35563104; PMCID: PMC9101740.
- 16- Camilleri M. (2009). Serotonin in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 16(1):53-9. doi: 10.1097/med.0b013e32831e9c8e. PMID: 19115522; PMCID: PMC2694720.
- 17- Cirillo C, Vanden Berghe P, Tack J. (2011). Role of serotonin in gastrointestinal physiology and pathology. *Minerva Endocrinol.* 36(4):311-24. PMID: 22322654.
- 18- Sanger GJ. (2008). 5-hydroxytryptamine and the gastrointestinal tract: where next? *Trends Pharmacol Sci.* 29(9):465-71. doi: 10.1016/j.tips.2008.06.008. PMID: 19086255.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 30



Current Pharmacological Perspective of GABA (Songül Özkula)

Current Pharmacological Perspective of GABA

Songül Özkula

*Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine,
Department of Medical Pharmacology, E-mail: snglozkula@gmail.com*

1. Introduction

GABA (γ -aminobutyric acid) is a neurotransmitter. GABA released from local interneurons has an inhibitory effect through its receptors. GABA interneurons are present in many parts of the central nervous system. It is thought to contribute to neural development during central nervous system development. First shown in the brain in 1950, GABA is an amino acid neurotransmitter and is found at high levels in the central nervous system. Like the glutamate and glycine transmitters, GABA is among the central neurotransmitters (1, 2, 3, 4, 5). In this section, GABA and its pharmacological properties are explained.

1.1. GABA Synthesis and Metabolism

Glutamic acid decarboxylase (GAD) enzyme and pyridoxal phosphate have an important place in GABA synthesis. The metabolic precursor of GABA is glutamate. There are two isoforms of the GAD enzyme (GAD 65, GAD 67). In the brain, GABA and GAD are present in interneurons. GABA released from the GABAergic neuron to the synaptic cleft is taken up by both the presynaptic neuron and the surrounding astrocytes and removed from the environment. In the astrocyte, GABA is catabolized to succinate by the enzymes GABA transaminase and succinate semialdehyde dehydrogenase. Succinate is an intermediate metabolite of the tricarboxylic acid cycle and is metabolized to glutamate through a series of reactions. Glutamate produced in the astrocyte is converted to glutamine by the enzyme glutamine synthetase. Glutamine taken into the neuron is converted back to glutamate via the phosphate-activated glutaminase enzyme (6, 7, 8, 9).

1.2. GABA Receptors

GABA receptors are of 3 types; GABA_A, GABA_B, GABA_C. GABA_A receptor is an ionotropic receptor, ligand-gated Cl⁻ ion channel and pentameric structure. It is the GABA_B receptor that is coupled to the G protein. The GABA_C receptor, on the other hand, is a Cl⁻ ion channel and has a transmitter gate. Inhibitory postsynaptic potentials are fast and slow in many parts of the brain. The GABA_A receptor acts by mediating fast (milliseconds) inhibitory postsynaptic potentials, and the GABA_B receptor

mediates slow (hundreds of milliseconds) inhibitory postsynaptic potentials. As a result of the activation of the GABA_B receptor, the opening of the K⁺ channel, which causes an increase in K⁺ permeability, is delayed, whereas the inhibitory postsynaptic potential occurs slowly and for a long time. The main reason for the fast and slow kinetic difference is due to the different ion channels in which GABA_A and GABA_B receptors are clamped (4, 5, 10, 11).

The GABA_A receptor is found widely in the brain. The GABA_A receptor contains target sites for many agents (barbiturates, benzodiazepines, anesthetic steroids, etc.). GABA_A is a pentameric receptor consisting of α (1-6), β (1-4), γ (1-3), δ , ϵ , π , ρ etc. subunits. The isoform of the GABA_A receptor, which is mainly found in the brain, consists of $\alpha 1$ (2 units), β (2 units) and $\gamma 2$ (1 units) subunits. In this isoform of the GABA_A receptor, GABA neurotransmitter binds between $\alpha 1$ and $\beta 2$, and benzodiazepines bind between $\alpha 1$ and $\gamma 2$. Eszopiclone, zaleplon, and zolpidem interact only with GABA_A receptors with the $\alpha 1$ subunit. Many drugs such as isoflurane, thiopental and propofol are used in practice as GABA_A receptor agonists in sedation and anesthesia. Especially in general anesthesia, it contributes to amnesia, inhibition of spinal reflexes and hypnosis. The GABA_A receptor is inhibited by picrotoxin and bicucullin. Zolpidem is also reported to be effective in the treatment of insomnia with its positive allosteric modulator effect on the GABA_A receptor (4, 5, 11, 12, 13).

The GABA_B receptor, on the other hand, has metabotropic properties, is coupled with the G_i protein, and as a result of interaction; K⁺ channel activation, adenylate cyclase inhibition and decrease in Ca²⁺ conductivity occur. This type of receptor functions at activating and inhibitory axon terminals and has complex signaling. The GABA_B receptor is a heterodimer, and there are two subtypes of the receptor. One of its subtypes is responsible for activating the G protein, while the other subtype acts as ligand binding. Presynaptic GABA_B receptors act as autoreceptors. GABA_B receptors are present at axon terminals at inhibitory and excitatory synapses. The GABA_B receptor is selectively activated by the baclofen agent (4, 5, 11, 14, 15).

The GABA_C receptor differs from other GABA receptors in terms of pharmacological properties and is found in lesser amounts in the brain compared to the others. The GABA neurotransmitter has a more potent effect on the GABA_C receptor than the GABA_A receptor. Compared to other GABA receptors, the GABA_C receptor is more sensitive to GABA. The GABA_C type receptor is present in the pituitary, spinal cord superior colliculus, and retina. There are several subtypes of this receptor, $\rho 1$, $\rho 2$, $\rho 3$. GABA binds to the GABA_C receptor, resulting in a marked conformational change in the receptor. Ion pores open to transmit Cl⁻ ions, and neuronal firing is inhibited as a result of hyperpolarization (5, 16, 17).

1.3. Pathophysiology of GABA

GABA, which is associated with anxiety spectrum disorders, has anxiogenic effects with negative modulators of its receptors, while anxiolytic effects are seen with positive modulators of its receptors. In addition, these receptors are drug targets in the treatment of spasticity, insomnia and epilepsy (14, 18, 19). Mutations and variants in the genes of the GABA receptor have been associated with addiction, schizophrenia and autism (20).

2. References

- 1- Watanabe, M., Maemura, K., Kanbara, K., Tamayama, T., & Hayasaki, H. (2002). GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *International review of cytology*, 213; 1-47.
- 2- Shelp, B. J., Bown, A. W., & McLean, M. D. (1999). Metabolism and functions of gamma-aminobutyric acid. *Trends in plant science*, 4(11), 446-452.
- 3- Kinnersley, A. M., & Turano, F. J. (2000). Gamma aminobutyric acid (GABA) and plant responses to stress. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 19(6), 479-509.
- 4- Katzung B. G. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology*. The McGraw-Hill Companies ISBN:978-1259-64115-2. Çeviri Editörleri: Akkan A. G., Büyükuysal R. L., & Üresin A. Y. (2021). *Temel ve Klinik Farmakoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. ISBN: 978-605-335-602-8
- 5- Brunton L. L., Lazo J. S., Parker K. L. (2006). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics*. The McGraw-Hill Companies. ISBN: 0-07-142280-3. Çeviri Editörleri: Süzer Ö. *Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli*. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. ISBN: 978-975-420-658-6
- 6- Siucinska E. (2019). Γ -Aminobutyric acid in adult brain: an update. *Behavioural brain research*, 376, 112224. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112224>
- 7- Obata K. (2013). Synaptic inhibition and γ -aminobutyric acid in the mammalian central nervous system. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 89(4), 139–156. <https://doi.org/10.2183/pjab.89.139>

- 8- Petroff O. A. (2002). GABA and glutamate in the human brain. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 8(6), 562–573. <https://doi.org/10.1177/1073858402238515>
- 9- Bak, L. K., Schousboe, A., & Waagepetersen, H. S. (2006). The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *Journal of neurochemistry*, 98(3), 641–653. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x>
- 10- Gong, P., Hong, H., & Perkins, E. J. (2015). Ionotropic GABA receptor antagonism-induced adverse outcome pathways for potential neurotoxicity biomarkers. *Biomarkers in medicine*, 9(11), 1225–1239. <https://doi.org/10.2217/bmm.15.58>
- 11- Shaye, H., Stauch, B., Gati, C., & Cherezov, V. (2021). Molecular mechanisms of metabotropic GABAB receptor function. *Science advances*, 7(22), eabg3362. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abg3362>
- 12- Wisden, W., Yu, X., & Franks, N. P. (2019). GABA Receptors and the Pharmacology of Sleep. *Handbook of experimental pharmacology*, 253, 279–304. https://doi.org/10.1007/164_2017_56
- 13- Brohan, J., & Goudra, B. G. (2017). The Role of GABA Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation. *CNS drugs*, 31(10), 845–856. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0463-7>
- 14- Evenseth, L. S. M., Gabrielsen, M., & Sylte, I. (2020). The GABAB Receptor-Structure, Ligand Binding and Drug Development. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(13), 3093. <https://doi.org/10.3390/molecules25133093>
- 15- Korczak, M., Kurowski, P., Leśniak, A., Grönbladh, A., Filipowska, A., & Bujalska-Zadrozny, M. (2020). GABAB receptor intracellular signaling: novel pathways for depressive disorder treatment?. *European journal of pharmacology*, 885, 173531. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173531>
- 16- Gottesmann C. (2002). GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*, 111(2), 231–239. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00034-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00034-9)
- 17- Wang, Y. J., Han, D. Y., Tabib, T., Yates, J. R., 3rd, & Mu, T. W. (2013). Identification of GABA(C) receptor protein homeostasis network components from three tandem mass spectrometry proteomics approaches. *Journal of proteome research*, 12(12), 5570–5586. <https://doi.org/10.1021/pr400535z>

- 18- Kalueff, A. V., & Nutt, D. J. (2007). Role of GABA in anxiety and depression. *Depression and anxiety*, 24(7), 495–517. <https://doi.org/10.1002/da.20262>
- 19- Jembrek, M. J., & Vlaine, J. (2015). GABA Receptors: Pharmacological Potential and Pitfalls. *Current pharmaceutical design*, 21(34), 4943–4959. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150914121624>
- 20- Yuan, H., Low, C. M., Moody, O. A., Jenkins, A., & Traynelis, S. F. (2015). Ionotropic GABA and Glutamate Receptor Mutations and Human Neurologic Diseases. *Molecular pharmacology*, 88(1), 203–217. <https://doi.org/10.1124/mol.115.097998>



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 31



Interaction of The Immunosuppressive Medications with Other Drugs and Herbal Medicines: Dangers and Pitfalls in Solid Organ Transplantation

(Saziye S Palabiyik-Yucelik, Basri Satilmis, Hande Sipahi, Tevfik Tolga Sahin, Sezai Yilmaz)

Interaction of The Immunosuppressive Medications with Other Drugs and Herbal Medicines: Dangers and Pitfalls in Solid Organ Transplantation

Saziye S Palabiyik-Yucelik¹, Basri Satilmis², Hande Sipahi³, Tevfik Tolga Sahin^{4*}, Sezai Yilmaz⁵

¹*Department of Pharmaceutical Toxicology, Faculty of Pharmacy, Atatürk University, Erzurum, Turkey, ORCID Number: 0000-0002-6239-6114*

Clinical Research, Development and Design Application, and Research Center, Atatürk University, Erzurum, Turkey

²*Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Inonu University, Malatya, Turkey, ORCID Number: 0000-0002-2538-5774*

Hepatology Research Laboratory, Liver Transplant Institute, Inonu University, Malatya, Turkey

³*Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Yeditepe University, İstanbul, Turkey, ORCID Number: 0000-0001-6482-3143*

⁴*Hepatology Research Laboratory, Liver Transplant Institute, Inonu University, Malatya, Turkey, ORCID Number: 0000-0002-9132-6115*

Liver Transplant Institute, Inonu University, Malatya, Turkey

E-mail: tevfiktolgaa@gmail.com

⁵*Hepatology Research Laboratory, Liver Transplant Institute, Inonu University, Malatya, Turkey, ORCID Number: 0000-0002-8044-0297*

Liver Transplant Institute, Inonu University, Malatya, Turkey

Abstract

Organ transplantation is increasing all over the world and immunosuppressive drugs are playing an important role during this procedure. Several immunosuppressive drugs such as the calcineurin inhibitors tacrolimus or cyclosporine and the mammalian target of rapamycin inhibitors sirolimus or its derivative everolimus are used to prevent rejection of the implanted organ in solid organ transplantation and suppress immune reactions. The transplant recipients are exposed to traditional medicine and herbal products for various reasons both during pre- and post-transplantation period and they can alter the pharmacodynamics and pharmacokinetics of immunosuppressive medication and leads to interactions. Drug interactions can significantly alter the aim of the immunosuppressive therapy and may lead to a reduction in the therapeutic effect of drugs, increased the risk of serious adverse outcomes like organ rejection, or increase the effect of other drugs that are used together. This can be harmful for the recipients and patients should be informed regarding the potential hazards of such interaction. The present review aims to summarize the mechanism of action, indications of immunosuppressive drugs; also, to evaluate the potential

interactions of these drugs with commercially available traditional and alternative herbal medicines.

Keywords: Immunosuppressive drugs, Drug interactions, Polypharmacy

Core tip: Immunosuppressive drugs are important in the management of organ transplantation. Herbal supplements or simultaneous drug intake together with immunosuppressants may lead to unexpected results and severe adverse outcomes like organ rejection. Recipients should be informed and healthcare professionals should be vigilant for the interactions. This paper reviewed the mechanisms of action, indications, and possible drug interactions of commonly prescribed immunosuppressive drugs including corticosteroids, cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil, 6-mercaptopurine, azathioprine, sirolimus, everolimus and, anti-thymocyte globulin.

1. Introduction

The aim of immunosuppressive medication in solid organ transplantation is to prevent any acute rejection attacks and to ensure long-term graft functions. Every transplant center has its preferred induction and maintenance immunosuppressive protocol; as well as a stepwise protocol that is used during episodes of acute cellular and humoral rejection. Therefore, the immunosuppressive regimens can be for induction, maintenance, or treatment of acute rejection episodes ^[1]. Furthermore, the type of medication is determined according to the characteristics and co-morbidities of the recipients/patients. For this reason, the physicians and other healthcare providers in the field should be familiar with the mechanism of action, adverse effects, and drug/food interactions of the common immunosuppressive medications used in solid organ transplantation ^[2]. Although immunomodulatory drugs have increased the success rate of solid organ transplantation and treatment of certain autoimmune diseases, long-term use of such therapies increases the risk of opportunistic infections as well as the risk of de novo cancer development including post-transplant lymphoproliferative disorders ^[3,4].

The transplant recipients use traditional medicine and herbal products for various reasons such as supportive therapy after acute rejection episodes, to counteract the adverse reactions of immunosuppressive drugs, or an effort to increase the potency of the immunosuppressive medication ^[5]. The herbal products can alter the pharmacodynamics and pharmacokinetics of immunosuppressive medication. This may be beneficial; or as commonly observed, it should be considered that this situation may be harmful for the individuals. Therefore, patients should be informed regarding the potential hazards of such interaction ^[5, 6]. Moreover, physicians and pharmacists should consider the point.

The aim of the present review was to summarize the mechanism of action, indications of immunosuppressive drugs; also to evaluate the potential interactions of these drugs with commercially available traditional and alternative herbal medicines.

2. Corticosteroids

Corticosteroids are an indispensable part of induction and maintenance immunosuppression regimens following solid organ transplantation. It is also used in certain autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and atopic dermatitis. It is a potent immunosuppressive agent that is always used as a first-line treatment of acute rejection. In addition to its immunosuppressive action, it also has anti-inflammatory and anti-proliferative properties ^[7]. Its lipophilic character enables easy access to the cytosol and where it binds the

glucocorticoid receptors; then the complex is transferred to the nucleus to modify the gene expression at the transcriptional level. Steroids decrease the expression of the genes that code the proinflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1, -2, and -6; as well as inhibition of the expression of tumor necrosis- α (TNF- α). On the other hand, the expression of the genes that code anti-inflammatory cytokines such as IL-4, -10, and -13 are increased. The signal transduction pathways involving T cell activation are suppressed ^[2].

2.1. Indications

Corticosteroids are the main immunosuppressive drugs that are central to the induction and maintenance of immunosuppressive regimens. The most frequent form of steroids that are being used extensively is prednisone. However, if the patient has disturbed liver failure, prednisolone, the active form of prednisone, is used ^[7]. Induction therapy starts in the intraoperative period and with high-dose steroids and is continued as a single agent for the postoperative three days; after which it is combined with other immunosuppressants. The usual maintenance dose is 500 to 1000 mg methylprednisolone daily which rapidly tapered in the following two weeks to 10-20 mg per day and stopped after postoperative 6th month. It is also the mainstay of the treatment of acute rejection episodes ^[1, 4].

2.2. Adverse Effects

Adverse effects are usually dose-dependent and at higher doses delirium can be observed. Infections and metabolic complications such as diabetes, fluid retention, hypertension, hyperlipidemia, and obesity are very common. Furthermore, during high-dose steroid therapy, one concern is the recurrence of chronic viral hepatitis ^[8]. Excess steroid therapy for a long duration may cause Cushing's syndrome characterized by "moon face", truncal obesity, striae throughout the truncal areas, acne formation. Furthermore, rapid discontinuation following a high-dose steroid therapy may cause Addison's disease, which is adrenal insufficiency due to suppression of overdose steroids; all these conditions should be explained to the patient. Other side effects of steroid therapy are atherosclerosis, osteoporosis, glaucoma, cataracts, aseptic necrosis of the bones, delayed wound healing, anxiety, sleeplessness, cognitive and emotional disorders ^[4, 7].

2.3. Drug Interactions

Prednisolone is a substrate for the Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) enzyme, and it is metabolized through this enzymatic reaction. Any drug/substance that inhibits or stimulates this enzyme may alter the metabolism and therefore; the therapeutic efficacy of prednisolone (*Table-1*)

[9, 10]. *Table 2* summarizes the drugs that induce CYP3A4. Tacrolimus and mycophenolate mofetil are substrates of CYP3A4 and dose adjustment is required for these drugs when being used in combination with steroids. Since these drugs are common maintenance therapeutic agents are being extensively used in solid organ transplantation; the nature of these interactions should be known for optimal immunosuppressive therapy ^[11].

Electrolytes imbalances can also be observed during immunosuppressive therapy. Use of concomitant thiazide diuretics with steroids can cause hypokalemia. Hypokalemia is common if steroids are used in combination with amphotericin B, xanthine, and bronchodilators such as Beta-2 agonists. There is a competition to the same area in CYP3A4; for this reason, steroids change the metabolism of anticoagulants and result in a change in bioactivity. Steroids increase blood glucose and in diabetic patients, the doses of anti-diabetic medication should be optimized. Also, the risk of gastric ulcers increases if used in combination with aspirin or indomethacin. Steroids decrease the activity of anticholinesterases and therefore, care should be taken in patients with myasthenia gravis ^[12]. There is a report of a case taking sorafenib and prednisolone in combination, and the metabolism of sorafenib was increased ^[13]. Voriconazole is a known antifungal agent commonly used in solid organ transplant recipients to treat fungal infections. It has been shown that voriconazole increases the plasma concentrations of steroids and therefore care should be taken ^[14].

Table 1. Examples of inducers and inhibitors of CYP3A4 isoenzyme from cytochrome P450 enzymes [9, 12, 19, 30]

CYP3A4 Inducers	CYP3A4 Inhibitors
<i>Antibiotics</i>	<i>Antiarrhythmics</i>
Nafcillin	Amiodarone
Rifampin	<i>Antibacterials</i>
Rifabutin	Troleandomycin
Rifapentine	<i>Antidepressants</i>
<i>Antidiabetics</i>	Fluvoxamine
Troglitazone	Nefazodone
<i>Antifungals</i>	<i>Antiepileptics</i>
Clotrimazole	Felbamate
Terbinafine	<i>Antifungals</i>
<i>Antihyperlipidemic</i>	Flucanazole
Avasimibe	Itraconazole
Lovastatin	Ketoconazole
Simvastatin	Variconazole
<i>Antihypertensives</i>	<i>Antihyperlipidemics</i>
Bosentan	Atorvastatin
<i>Anticonvulsants</i>	<i>Antivirals</i>
Phenobarbital	Atazanavir
Phenytoin	Azamulin
Carbamazepine	Amprenavir
<i>Antineoplastics and Immunomodulators</i>	Fosamprenavir
Etoposide	Indinavir
Paclitaxel	Nelfinavir
Topotecan	Ritonavir
<i>Antivirals</i>	Sakuinavir
Efavirenz	<i>Calcium channel inhibitors</i>
Fosamprenavir	Diltiazem
<i>Diuretics</i>	Mibefradil
Spirinolactone	Nicardipine
<i>Calcium channel inhibitors</i>	Verapamil
Nifedipine	<i>H2 receptor antagonists</i>
<i>Miscellaneous</i>	Cimetidine
Dexamethasone	<i>Miscellaneous</i>
Ciproteron acetate	Aprepitant
St. John's Wort	Allopurinol
Sulfinpyrazole	Bromocriptin
Vitamin E	Danazol
Vitamin K2	Grapefruit juice
Yin zhi Wuang	Metoclopramid
	Cyclosporin
	Oral contraceptives
	Gestoden

Table 2. Drugs that are substrates of the CYP3A4 enzyme (main drug groups that it metabolizes)[9]

Antibiotics	Immunosuppressants
Erythromycin	Everolimus
Clarithromycin	Cyclosporine
Roxithromycin	Sirolimus
Telithromycin	Tacrolimus
Antiarrhythmics	Mycophenolate mofetil
Disopyramide	Diuretics
Quinidine	Eplerenone
Cibenzoline	Glucocorticoids
Analgesics	Budesonide
Alfentanil	Dexamethasone
Eletriptan	Metilprednisolone
Ergotamine	Calcium channel blockers
Fentanyl	Amlodipin
Antiinfectives	Barnidipin
Azithromycin	Felodipine
Erythromycin	Isradipine
Itraconazole	Nicardipine
Clarithromycin	Nifedipine
Clindamycin	Nitrendipin
Rifabutin	Urogenital system drugs and sex hormones
Telithromycin	Alfuzosin
Antiepileptics	Ethinyl estradiol
Ethosuximide	Gestoden
Carbamazepine	Oxybutynin
Zonisamide	Sildenafil
Antivirals	Tadalafil
Atazanavir	Testosterone
Indinavir	Vardenafil
Lopinavir	Others
Ritonavir	Aprepitant
Saquinavir	Alprazolam
Antihyperlipidemics	Astemizol
Atorvastatin	Ebastin
Rosuvastatin	Dextrometorfan
Simvastatin	Domperidon
Antineoplastics	Fluticazone
Docetaxel	Granisetron
Erlotinib	Chlolidogrel
Imatinib	Loperamide
Lonafarnib	Midazolam
Sunitinib	Ketamine
Vinblastin	Reboxetine
Vincristine	Cilostazol
Vinorelbine	Sibutramine
Bortezomib	Salmeterol
Antipsychotics	Cisapride
Quetiapine	
Pimozide	
Ziprasidone	

2.4. Interaction with Herbal Medicine and Food Supplements

From the observations in alopecia areata, steroids in conjunction with *Allium sativum* (garlic) increase the success of the treatment ^[5]. In traditional Chinese herbal medicine, a *Tripterygium wilfordii* extract dimethyl zeylstral is used to treat autoimmune diseases alone or in combination with prednisolone; and also, it is effective for the treatment of graft rejection in experimental models of renal transplantation ^[15]. A combination of steroids and herbal products can be beneficial or in most instances, it may be harmful for the patients. A very important example of this is the effect of grapefruit on immunosuppressant agents. Furanocoumarin in grapefruit inhibits CYP3A4 and increases the plasma levels of budenosinid and causes adverse effects ^[5].

3. Calcineurin Inhibitors

Calcineurin inhibitors (CNI) inhibit the calcineurin pathway and reduce the expression of IL-2 which inhibits T-lymphocyte activation ^[16]. The most potent two drugs that belong to this family are cyclosporin that was discovered in 1970 and tacrolimus that was discovered in the early 90s' completely revolutionized solid organ transplantation by reducing the acute rejection rates and increasing graft survival rates ^[4, 17].

3.1. Cyclosporin

Cyclosporin is the fermentation product of the fungus *Beauveria nivea*, and is a highly lipophilic polypeptide antibiotic. It has revolutionized kidney transplantation by reducing rejection rates and increasing graft survival ^[4, 18, 19]. Immunophilins are peptidyl-prolyl isomerases (PPI) that act as receptors for certain immunosuppressive agents such as cyclosporin, tacrolimus, and sirolimus. Through this interaction, the phosphatase activity of calcineurin is inhibited ^[20]. Once calcineurin activity is blocked, nuclear factor activated T lymphocytes (NFAT) cannot be dephosphorylated and therefore, cannot be activated to perform the biologic activity that suppresses the T lymphocytes. Furthermore, the expression of proinflammatory cytokines such as IL-2, -3, -4, and TNF- α is inhibited. Specifically, T and B lymphocyte proliferation and differentiation are inhibited. T-lymphocytes lose the ability to respond to specific antigenic stimulation ^[4, 7, 18, 21]. The functions of both the helper and suppressor T cells are inhibited ^[19].

3.2. Indications

Historically, it was the mainstay of the immunosuppressive regimens after solid organ transplantation and is also used in the treatment of various autoimmune diseases. Currently, its use in solid organ transplantation is

limited to pediatric patients and patients who have had neurotoxicity due to tacrolimus-based immunosuppressives ^[4, 19]. It is used in the maintenance immunosuppression and is usually combined with other immunosuppressants such as antimetabolites (azathioprine, mycophenolate mofetil), corticosteroids, mammalian target of rapamycin inhibitors (mTOR inhibitors) such as sirolimus and everolimus ^[4, 19].

3.3. Tacrolimus

Tacrolimus is a macrolide group antibiotic obtained from *Streptomyces species*. The mechanism of action is similar to cyclosporin and inhibits T cell activation with the same mechanism. Tacrolimus is 50-100 times more potent than cyclosporin in preventing acute rejection episodes and increasing graft survival ^[4, 7, 18, 21, 22]. Tacrolimus binds to its intracellular ligand called the FK506 binding protein-12 (FKBP-12) which then inhibits the phosphatase activity of calcineurin. Dephosphorylation and nuclear transfer of NFAT are blocked and IL-2 signaling pathway is blocked at the transcriptional level ^[4, 19]. Tacrolimus also blocks the cytokines such as IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, and TNF- α that play a pivotal role in the early phase of T cell activation ^[19].

3.4. Indications

Currently, tacrolimus is the mainstay of the maintenance immunosuppression for solid organ transplantation. It is also indicated for patients in whom cyclosporin is not successful as the first-line maintenance immunosuppressive therapy. It is also a part of the treatment for acute rejection and they are used in combination with steroids ^[4, 7, 19]. Studies have shown that it is superior to cyclosporin in preventing graft rejection in solid organ transplantation ^[21, 23-25].

3.5. Adverse Effects

The two major toxicity of calcineurin inhibitors is nephrotoxicity and hypertension both of which are dose-dependent for all the calcineurin inhibitors that are being commonly used ^[26]. The most frequent side effects of the tacrolimus treatment are renal dysfunction (28%), neurologic symptoms (21%), hyperglycemia (13%). Calcineurin inhibitors and especially cyclosporin cause vasoconstriction in the arteriola of the nephrons and cause acute tubular damage and reduced glomerular filtration. This may also be the factor underlying persistent hypertension seen in some patients who receive calcineurin inhibitors as maintenance immunosuppressive ^[1]. This may require discontinuation or a reduction of the dose of the drugs ^[19]. This is especially important for patients with baseline renal dysfunction because it may exacerbate after the initiation of immunosuppressants in the

postoperative period ^[4, 21]. Another point that should be emphasized is that any blood urea nitrogen (BUN) and creatinine elevation following renal transplantation cannot only be attributed to developing acute rejection but also to the adverse effects of calcineurin inhibitors should also be kept in mind as well ^[19].

New-onset diabetes mellitus (NDM) has been shown in various meta-analysis and have been integrated into recommendations of various transplant societies ^[26, 27]. The mechanism of action of NDM includes pancreatic island β -cell apoptosis and reduced insulin secretion; and also, they induce insulin resistance due to various mechanisms ^[27]. Calcineurin inhibitors in combination with steroids can increase the risk of diabetes. Tacrolimus has a higher risk of inducing diabetes when compared to cyclosporin ^[4, 21].

Other dose-dependent or idiosyncratic adverse effects of calcineurin inhibitors including cyclosporin include hyperlipidemia, gingival hypertrophy, hirsutism, sunlight sensitivity of the skin, tremor, hepatotoxicity, myalgia, paresthesia, and hypomagnesemia ^[4, 7, 21]. Furthermore, on the long-term use of calcineurin inhibitors the risk of opportunistic infections and the development of malignancies increase ^[19]. Adverse effects that are specific to tacrolimus include hypomagnesemia, tremors, headache, disorders of sleep, paresthesia ^[7, 19]. It should be emphasized that all the adverse effects of calcineurin inhibitors resolve after discontinuation of the drugs ^[7].

3.6. Drug Interactions

Calcineurin inhibitors' drug interactions can be classified into three categories; a) interaction with the common metabolizing enzyme, b) interaction with other drugs causing metabolic and electrolyte imbalance, c) interaction with other drugs causing end-organ dysfunction. The observations made in patients with rheumatoid arthritis showed that cyclosporins interact with other immunomodulators such as diclofenac or methotrexate; and increase their blood levels and therefore, may lead to toxicity ^[19]. This observation is the result of the interaction with the liver microsomal enzyme CYP3A4, and Table-1 summarizes the inhibitors and substrates of this enzyme ^[4, 19]. The triazole group antifungal agents such as fluconazole, voriconazole, itraconazole, and posaconazole inhibit CYP3A4 and alter the metabolism of cyclosporin, tacrolimus and sirolimus. On the other hand, isavuconazonium is a moderate inhibitor of CYP3A4 and has minimal interactions with the calcineurin inhibitors; cyclosporin and tacrolimus ^[28]. This is an important point for patients with severe liver failure to receive antifungal therapy following liver transplantation to prevent opportunistic fungal infections in the early postoperative period. Rifabutin is an antimycobacterial

agent that induces CYP3A4 and increases the metabolism of cyclosporin and tacrolimus ^[19]. Letermovir is an antiviral that is frequently used in hemopoietic stem cell transplantations to prevent CMV infection and it usually inhibits the CYP3A4 and increases the plasma concentration of calcineurin inhibitors ^[29].

Cyclosporin is nephrotoxic and therefore it may alter the renal clearance rate of certain drugs such as prednisolone, digoxin, and lovastatin and can increase their toxicity ^[30]. Care should be taken when used together with potassium-sparing diuretics such as aldactone and spironolactone because there is an increased risk of hyperkalemia ^[4, 19]. Hyperkalemia can also be observed if they are used together with amiloride and triamterene ^[19, 30]. Renal dysfunction due to cyclosporin and tacrolimus can exacerbate when combined with sirolimus. Other drugs that increase the severity of nephrotoxicity of calcineurin inhibitors (cyclosporin and tacrolimus) include cimetidine, ranitidine, diclofenac, sulindac, naproxen, amphotericin B, ketoconazole, melphalan, gentamicin, tobramycin, vancomycin, and trimethoprim-sulfamethoxazole ^[19].

Calcineurin inhibitors and especially cyclosporin synergistically interact with the antimetabolites (mycophenolate mofetil) and mTOR inhibitors (sirolimus and everolimus) and cause bone marrow suppression and pancytopenia ^[4]. Metabolic effects of cyclosporine include hyperlipidemia and hyperglycemia which increases even more when used in combination with sirolimus ^[4].

The intravenous form of tacrolimus contains alcohol in the formulation and cephalosporins that contain methyl-thio-tetrazole such as cefamandole, cefoperazone, cefotetan, moxalactam, cefmetazole, and cefmenoxime can cause a disulfiram-like reaction if administered together with the intravenous form of tacrolimus ^[25]. It should be kept in mind that calcineurin inhibitors bind the serum proteins and they compete with other drugs that also bind to the same proteins; such as non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), oral antidiabetics, and oral anticoagulants ^[30].

3.7. Interaction with Alternative and Herbal Treatment Modalities

The interaction of cyclosporin and tacrolimus with grapefruit and grapefruit juice is a known fact. Grapefruit affects the metabolism of calcineurin inhibitors and causes a surge in plasma levels ^[19]. Similar effects have been observed with pomelo (*Citrus maxima*), ginger (*Zingiber officinale*), turmeric (*Curcuma longa*) in experimental models; and these products are commonly used as a dietary supplement by many individuals ^[31]. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) has been long used for its

antibiotic properties and also to support wound healing in knights during the Crusades ^[32]. St. John's wort induces the CYP3A4 and CYP450 enzymes and increase the metabolism of calcineurin inhibitors and therefore reduce their efficacy which may lead to acute rejection episodes as a result of this interaction ^[33]. Similarly, chamomile tea induces the CYP3A4 enzyme reducing the levels of calcineurin inhibitors ^[34]. However, some of the interactions of the calcineurin inhibitors with traditional and herbal medicines are beneficial. An example of this is the synergistic interaction of *Isatis tinctoria* with tacrolimus in preventing allograft rejection in an experimental model of cardiac transplantation ^[35]. Wuzhi tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) has been used in conjunction with tacrolimus to treat acute rejection episodes; because it causes a surge in serum trough levels of tacrolimus ^[36]. It is also used in the treatment of various liver diseases such as non-alcoholic fatty liver disease ^[37].

The patients should be regularly checked and a full diet list should be obtained including the history of alternative medical products that are being used. This will prevent the development of adverse effects as a result of unwanted interactions which may have a profound impact on the patient and graft survival in solid organ transplantation.

4. Antimetabolites

4.1. Mycophenolate Mofetil

Mycophenolate mofetil (MMF) is the semisynthetic prodrug form of mycophenolic acid (MFA). MFA is synthesized by the fungus *Penicillium glaucum* ^[18]. After the oral intake, MMF is rapidly absorbed and converted to MFA and inhibits the de novo purine synthesis in lymphocytes by inhibiting the enzyme inosine monophosphate dehydrogenase. This inhibition is selective, non-competitive, and reversible ^[3, 4, 38]. Mainly the B and T lymphocytes are affected and their activation and proliferation are inhibited ^[4, 38]. Once B and T lymphocytes are blocked, cytotoxic T cell activity and antibody production are suppressed. Furthermore, the interaction of polymorphonuclear leukocytes and the endothelial cells are blocked which blocks the rolling, attachment, margination, diapedesis of the leukocytes in the inflammation site ^[7, 19].

4.2. Indications

MMF is an indispensable part of maintenance immunosuppression in combination with calcineurin inhibitors and steroids in solid organ transplantation recipients ^[38]. It is mainly used in adults and children older than 12 years of age. It has been shown to reduce acute rejection episodes and increase graft survival ^[4, 7, 19].

4.3. Adverse Effects

There are two major adverse effects of MMF; toxicity on the gastrointestinal and hematopoietic systems. The gastrointestinal toxicity includes abdominal pain, nausea, vomiting, and diarrhea. Hematopoietic toxicity includes anemia and leukopenia ^[3, 4]. Women in reproductive age should refrain from pregnancy, and protection should continue for 6 weeks following the cessation of the treatment ^[19, 30]. A general problem of long-term immunosuppression, which is valid for MMF as well, is the risk of development of de novo cancer; and MMF especially increases the risk of development of skin cancer ^[30].

4.4. Drug interactions

The neutropenic effect of MMF is potentiated when used together with mTOR inhibitors such as everolimus and sirolimus, thymoglobulin, azathioprine, valacyclovir, valganciclovir, and cotrimoxazole ^[4]. The drugs that enter the enterohepatic cycle, such as cholestyramine, can reduce the efficiency of MMF through competition with the absorptive mechanism ^[19]. The proton pump inhibitors are commonly used in transplant recipients but they decrease the absorption, and therefore, the plasma levels of MMF. Antacids containing aluminum and magnesium also interfere with the absorption of MMF and decrease the effective plasma concentration ^[19]. Antimetabolites and calcineurin inhibitors are commonly used in combination for maintenance immunosuppression. Tacrolimus inhibits the conversion of MMF to mycophenolic acid glucuronides (MFAG) and results in decreased elimination of MMF. This may result in increased risk of development of gastrointestinal adverse effects. Antiviral agents such as acyclovir, valacyclovir, and ganciclovir compete with MFAG for tubular secretion which may increase the plasma levels of both the antivirals and MFAG ^[19]. Fenofibric acid competes with MMF for the active binding sites on serum albumin and therefore, may increase the unbound fraction of MMF and mycophenolic acid and cause toxicity which may result in neutropenia ^[39]. Metronidazole and norfloxacin may decrease the effective plasma concentration of MMF through induction of the metabolism of the drug ^[19].

4.5. 6-Mercaptopurine and Azathioprine

6-mercaptopurine (6-MP) and azathioprine (AZA) are basically the same and the latter one is just a prodrug in the imidazole form. AZA is taken via the oral route and after absorption from the intestines, it reacts with glutathione, and then it is metabolized to thioinosinic, theo-guanlyic acid, and 6-MP by the enzyme hypoxanthine phosphoribosyltransferase. AZA is a more potent immunosuppressive agent when compared to 6-MP ^[4, 7, 19]. These

drugs constitute the antimetabolite drug family that are purine metabolites. These interact with the adenine and guanine ribonucleotides and they inhibit DNA replication and RNA synthesis^[7]. In case of an antigenic stimuli, they block the proliferative response of T and B lymphocytes. Antimetabolites block both the cellular and humoral immune response^[18].

4.6. Indications

They used to have paramount importance in the maintenance of immunosuppressive regimens for solid organ transplantation. However, together with the development of calcineurin inhibitors such as tacrolimus and newer antimetabolites such as MMF, currently they are seldomly used by physicians^[4, 7, 19]. However, if the recipient is planning a pregnancy, AZA is the drug of choice^[40].

4.7. Adverse Reactions

Major adverse effects of the drugs are pancreatitis, drug-induced liver injury, alopecia, bone marrow suppression, sepsis, allergic reactions. Usually, the discontinuation of the therapy resolves the mild adverse effects. Persistent leukopenia during the treatment increases the risk of the development of hematologic malignancies. Hematologic adverse effects are leukopenia, post-transplant lymphoproliferative disorders, macrocytosis, pancytopenia^[41]. Gastrointestinal system irritation, hepatotoxicity, and pancreatitis are common. Hepatotoxicity mechanism is a dose-dependent acute liver injury where all the transaminases and bilirubin are elevated^[42, 43]. Due to common gastrointestinal system side-effects, close follow-up of the patients is recommended. Another important problem that is encountered with the use of 6-MP and AZA is the increased tendency to varicella and herpes infections^[4].

4.8. Drug interactions

The metabolism of these drugs is dependent on xanthine oxidase and therefore the dose of these drugs should be adjusted when being used in combination with allopurinol^[4, 7]. The same is valid for febuxostat which is another anti-gout medication that is also metabolized through the xanthine oxidase enzyme^[44]. Hematologic adverse effects are exacerbated by combining with various drugs such as co-trimoxazole and angiotensin-converting enzyme inhibitors^[4, 19]. They can interact with warfarin and inhibit its anticoagulant effect^[45].

4.9. Interaction with Alternative and Herbal Treatment Modalities

In the preclinical experimental models, it has been shown that extracts from herbal medicine such as *Ficus hispida*, *Hibiscus sabdariffa*, *Salvia miltiorrhiza*, *Rosmarinus officinalis*, and *Salvia officinalis* have decreased the hepatotoxicity of AZA [5]. Shanmugarajan et al showed that *Ficus hispida* leaf extract modulates azathioprine-induced hepatic damage through pathological events and on the effect of thiol and adenine nucleotide status, azathioprine induced changes in hepatocyte membranes [46]. *Hibiscus*, *Rosmarinus*, and *Salvia* were studied against AZA-induced hepatotoxicity and the results showed that these herbal medicines are hepatoprotective with restoring hepatic enzymes and improving GSH levels and lipid peroxidation [47]. A case report involving 2 patients who received cardiac transplantation showed that these patients were using St. John's wort in the postoperative period and there were no interactions between AZA and this herbal medicine [5].

5. Mammalian Target Of Rapamycin Inhibitors

Representative drugs of the family are sirolimus and everolimus which are extensively used in solid organ transplantation; currently. Sirolimus is a macrocyclic lactone that is produced by *Streptomyces hygroscopicus*. These drugs inhibit the T lymphocyte activation by blocking the IL-2 signaling pathway [4]. They bind the cytosolic receptor FK binding protein 12 (FKBP12) which is an immunophilin. The ligand-receptor complex inhibits a serine-threonine kinase called the mammalian target of rapamycin (mTOR). This arrests the cell cycle in G1-S phase; and therefore, the proliferative response of the T lymphocytes to IL-2 stimulation is blocked [3, 4, 48].

5.1. Indications

They are part of maintenance immunosuppressive treatments; and these drugs are used in combination with CNI, corticosteroids. They are usually used to provide a dose reduction or discontinuation of CNI. This is especially important if the patient has CNI induced nephrotoxicity. Providing alternative CNI-free immunosuppressive treatments will prevent the progression of renal injury [4].

mTOR inhibitors also have antitumor activities which makes them valuable treatment alternatives for liver transplants performed for malignancies such as hepatocellular carcinoma [49]. The majority of the solid and hematologic malignancies have an active phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase-C/ mTOR pathway [49]. mTOR inhibitors have been approved for the treatment of certain solid tumors such as renal cell carcinoma [49].

5.2. Adverse Reactions

Non-immune effects of mTOR inhibitors include hyperlipidemia, thrombocytopenia, and delayed primary wound healing,^[3, 4] delayed reversal of acute tubular necrosis, reduced testosterone levels, proteinuria, oral ulcers, skin lesions, and pneumonia^[3]. The pulmonary toxicity of mTOR inhibitors is interstitial pneumonia that reverses with the discontinuation of the medication. This clinical entity is well defined for sirolimus and is reported in patients who are on everolimus treatment as well^[12].

mTOR inhibitors have been used in combination with cyclosporine; and the severity of nephrotoxicity, hemolytic uremic syndrome, and hypertension were reported to be increased. They are currently used in combination with tacrolimus to provide a dose reduction in CNIs^[3]. However, studies regarding renal transplantation have shown that the combination of tacrolimus and mTOR inhibitors had more pronounced nephrotoxicity and hypertension when compared to the combination of tacrolimus and MMF^[50]. Sirolimus has been shown to prolong the delayed primary graft function following deceased donor renal transplantation which may be related with its antiproliferative effect and delayed reversal of acute tubular necrosis^[4].

5.3. Drug Interactions

mTOR inhibitors are metabolized by CYP3A4 and CYP2C8 enzymes. Trimethoprim is a potent inhibitor of CYP2C8 and when it is used in combination with everolimus, the metabolism of everolimus is reduced which may lead to significant toxicity. The physicians in the field of solid organ transplantation should know that combining mTOR inhibitors with medications that are known CYP3A4 inhibitors (Table-1) may lead to drug interactions and adverse effects. The dose of mTOR inhibitors should be tapered when they are combined with CYP3A4 inhibitors. The dose adjustments can be made according to the trough levels of the drugs^[49].

If the mTOR inhibitors will be combined with cyclosporine, then the medications should be given in different time intervals^[3]. Combination of sirolimus, tacrolimus, and prednisone has been shown to result in triple-drug interactions because these drugs are substrates of the same enzymatic pathway^[51]. In addition, the combination of sirolimus with a beta-3 agonist, mirabegron, may result in increased trough levels of the drug which may lead to adverse effects in a case report study. The authors proposed different mechanisms for this interaction including; inhibition of organic anion transporting polypeptide (OATP) by sirolimus, inhibition of P-gp by mirabegron, and sirolimus self-increased its absorption^[52].

5.4. Interaction with Alternative and Herbal Treatment Modalities

The studies on patients with renal transplantation have shown that *thunder duke vine* extract reduces the proteinuria seen during mTOR inhibitor treatment. A combination of silymarin and *Glycyrrhiza glabra L* with sirolimus reduces the absorption of the later drug by 33% which reduces the efficacy of the treatment ^[5].

6. Antibodies

As our understanding of the immune system increases, small molecule targets that are called biologic agents are being more frequently developed as alternative immunosuppressive agents. Monoclonal antibodies against cytokines (such as TNF- α), cell adhesion molecules, cytokine receptors, and T-lymphocyte subpopulations are being developed; extensively ^[7]. The adverse effects vary according to individuals. Since these are immunoglobulins, they are considered as blood products and their use comes with the risk of transmission of blood-borne infections such as the human immunodeficiency virus (HIV) infections.

Common maintenance immunosuppressive agents are cyclosporine, tacrolimus, antimetabolites such as MMF, and corticosteroids. Usually, combination therapy including these classes is used. Antibodies are usually used for induction therapy or the treatment of acute rejection episodes. Different centers have different protocols according to the experience of the center. Some centers use polyclonal antibodies or muromonab-CD3 for induction therapy. Induction therapies usually increase the risk of opportunistic infections and the risk of post-transplant lymphoproliferative disorders. However, they reduce the risk and frequency of acute cellular rejection. Muromonab-CD3 carries a high risk of adverse reactions mentioned above. One peculiar adverse effect of muromonab-CD3 is the increased risk of vascular rejection observed in solid organ transplant recipients. Basiliximab is IL-2 receptor antagonist and is used in the induction phase of immunosuppression. Daclizumab is linked to mortality related with increased infection risk ^[12].

6.1. Anti-Thymocyte Globulin

Polyclonal anti-thymocyte globulin (polyclonal ATG) is obtained by immunizing horses and rabbits with human T-lymphocytes; followed by isolation of the IgG fraction from the serum samples obtained from the hosts. Thymoglobulin is a polyclonal ATG obtained from rabbits. It is more potent than the ATG obtained from horses. Therefore, thymoglobulin is frequently preferred in solid organ transplantation. They are used in the induction immunosuppressive treatment to provide sustained and profound

lymphopenia for the postoperative first year^[3]. In vitro studies have shown that polyclonal ATG blocks the action of many mitogens resulting in reduced T-lymphocyte proliferation, and therefore; they have a major contribution to the immunosuppressive state required in the post-transplant period^[53].

6.2. Indications

ATG is an indispensable part of induction immunosuppressive treatment. It is also used in the treatment of steroid-resistant acute rejection episodes. It is also a routine part of induction immunosuppressive treatment in renal, small bowel, and pancreatic transplantation^[53].

6.3. Adverse Effects

It induces a potent immunosuppressive state which increases the tendency for opportunistic infections. The most dreaded opportunistic infection is the Epstein-Barr virus (EBV) infection because it causes post-transplant lymphoproliferative disorders which have a significant negative impact on the post-transplant survival of the patients^[12]. It also causes thrombocytopenia, cytokine release syndrome, serum sickness disease, and fatal allergic reactions^[3, 53]. The combination of ATG with other immunosuppressive agents may reduce the frequency and severity of hypersensitivity reactions. On the other hand, these combinations increase the risk of opportunistic infections such as EBV, cytomegalovirus (CMV), and herpes simplex viruses (HSV). Studies are reporting renal insufficiency following the use of ATG^[12].

6.4. Drug Interactions

A combination of ATG with maintenance immunosuppressive agents may result in a profound immunosuppressive state. The dose of maintenance immunosuppressive agents can be tapered during ATG infusion to prevent opportunistic infections. The combination of ATG with heparin and hydrocortisone decreases the risk of thrombophlebitis and deep vein thrombosis. However, mixing these agents in the same solution may result in precipitates. Mixing ATG with other medications in the same intravenous fluids is not recommended. There is no reported food or drug interaction for ATG; so far^[53].

7. Conclusion

Immunosuppressive treatments are poly-pharmaceutical applications. These combinations lead to the development of adverse effects on the liver and kidneys through the disruption of the detoxification mechanisms. The probability of drug interactions is high and the therapeutic index of these

drugs is very narrow. Therefore, continuous monitoring of the treatment is required.

8. References

1. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol* 2015; 7(10): 1355-1368. [PMID: 26052381 PMCID: PMC4450199 DOI: 10.4254/wjh.v7.i10.1355]
2. Cannon GW. Immunosuppressing drugs including corticosteroids, In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. United States of America: Elsevier Inc, 2012: 159-165.
3. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2715-2729. [PMID: 15616206 DOI: 10.1056/NEJMra033540]
4. Altınok A, Doğu H. Immunosuppressives, Tolerogens and Immunostimulants. In: Suzer O. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Hadımköy-İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2006: 1405-1433.
5. Yarnell E, Abascal K. Herbs and Immunosuppressive Drugs, Corticosteroids, Methotrexate, and Others. *Altern Complement Ther* 2014; 20(1): 34-40. [DOI: 10.1089/act.2014.20103]
6. Amirghofran Z. Herbal medicines for immunosuppression. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012; 11(2): 111-119. [PMID: 22761185]
7. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, Nussenblatt RB, Stiehm ER, Tessler H, Van Gelder RN, Whitcup SM, Yocum D. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(4): 492-513. [PMID: 11024423 DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00659-0]
8. Rana A, Robles S, Russo MJ, Halazun KJ, Woodland DC, Witkowski P, Ratner LE, Hardy MA. The combined organ effect: protection against rejection? *Ann Surg* 2008; 248(5): 871-879. [PMID: 18948817 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817fc2b8]
9. Shen DD. Toxicokinetics. In: Klaassen CD. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. New York: McGraw-Hill Publishing Co. Inc, 2008: 305-327.

10. Matoulkova P, Pavek P, Maly J, Vlcek J. Cytochrome P450 enzyme regulation by glucocorticoids and consequences in terms of drug interaction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10(3): 425-345. [PMID: 24451000 DOI: 10.1517/17425255.2014.878703]
11. Shihab FS, Lee ST, Smith LD, Woodle ES, Pirsch JD, Gaber AO, Henning AK, Reisfield R, Fitzsimmons W, Holman J. Effect of corticosteroid withdrawal on tacrolimus and mycophenolate mofetil exposure in a randomized multicenter study. *Am J Transplant* 2013; 13(2): 474-484. [PMID: 23167508 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04327.x]
12. *Martindale-The Complete Drug Reference*. 36 ed, ed. S.C. Sweetman. 2009, China: Pharmaceutical Press.
13. Noda S, Shioya M, Hira D, Fujiyama Y, Morita SY, Terada T. Pharmacokinetic interaction between sorafenib and prednisolone in a patient with hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72(1): 269-272. [PMID: 23673446 DOI: 10.1007/s00280-013-2187-9]
14. Li MX, Zhu LQ, Chen L, Li N, Qi F. Assessment of drug-drug interactions between voriconazole and glucocorticoids. *Journal of Chemotherapy* 2018; 30(5): 296-303. [PMID: 30843777 DOI: 10.1080/1120009X.2018.1506693]
15. Xu W, Lin Z, Yang C, Zhang Y, Wang G, Xu X, Lv Q, Ren Y, Dong Y. Immunosuppressive effects of demethylzeylasteral in a rat kidney transplantation model. *Int Immunopharmacol* 2009; 9(7-8): 996-1001. [PMID: 19383554 DOI: 10.1016/j.intimp.2009.04.007]
16. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, Gordon RD, Esquivel CO, Tzakis AG, Makowka L, Marsh JW, Koneru B, Stieber A, Klintmalm G, Husberg B. Experience in 1,000 Liver-Transplants under Cyclosporine-Steroid Therapy - a Survival Report. *Transplant Proc* 1988; 20(1): 498-504. [PMID: 3279643 PMCID: PMC2954652]
17. Akbulut S, Yilmaz S. Liver transplantation in Turkey: historical review and future perspectives. *Transplant Rev (Orlando)* 2015; 29(3): 161-167. [PMID: 25535023 DOI: 10.1016/j.trre.2014.12.002]
18. Küçük hüseyin C. Drugs acting on the immune system. In: Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M. *Pharmacology Textbook*. Ankara: Gazi Kitabevi: Ankara, 2000: 635-641.(Turkish)
19. *Physician's Desk Reference (PDR)*. 57 ed, ed. D.W. Sifton. 2003, Montvale, NJ: Thomson PDR.

20. Adams B, Musiyenko A, Kumar R, Barik S. A novel class of dual-family immunophilins. *J Biol Chem* 2005; 280(26): 24308-24314. [PMID: 15845546 PMCID: PMC2270415 DOI: 10.1074/jbc.M500990200]
21. Matoulkova P, Pavek P, Maly J, Vlcek J. Cytochrome P450 enzyme regulation by glucocorticoids and consequences in terms of drug interaction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10(3): 425-435. [PMID: 24451000 DOI: 10.1517/17425255.2014.878703]
22. Hoskova L, Malek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res* 2017; 66(2): 167-180. [PMID: 27982677 DOI: 10.33549/physiolres.933332]
23. Fung J, Abu-Elmagd K, Jain A, Gordon R, Tzakis A, Todo S, Takaya S, Alessiani M, Demetris A, Bronster O. A randomized trial of primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 vs cyclosporine. *Transplant Proc* 1991; 23(6): 2977-2983. [PMID: 1721333 PMCID: PMC2950613]
24. Fung JJ, Eliasziw M, Todo S, Jain A, Demetris AJ, McMichael JP, Starzl TE, Meier P, Donner A. The Pittsburgh randomized trial of tacrolimus compared to cyclosporine for hepatic transplantation. *J Am Coll Surg* 1996; 183(2): 117-125. [PMID: 8696542 PMCID: PMC2677969]
25. Paterson DL, Singh N. Interactions between tacrolimus and antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 1997; 25(6): 1430-1440. [PMID: 9431391 DOI: 10.1086/516138]
26. Jose M. Caring for Australians with Renal I, The CARI guidelines. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: adverse effects. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12 Suppl 1: S66-74. [PMID: 17316284 DOI: 10.1111/j.1440-1797.2007.00731.x]
27. Chakkera HA, Mandarinino LJ. Calcineurin inhibition and new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Transplantation* 2013; 95(5): 647-652. [PMID: 23076551 PMCID: PMC3884894 DOI: 10.1097/TP.0b013e31826e592e]

28. Groll AH, Desai A, Han D, Howieson C, Kato K, Akhtar S, Kowalski D, Lademacher C, Lewis W, Pearlman H, Mandarino D, Yamazaki T, Townsend R. Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017; 6(1): 76-85. [PMID: 27273343 PMCID: PMC5298005 DOI: 10.1002/cpdd.284]
29. McCrea JB, Macha S, Adedoyin A, Marshall W, Menzel K, Cho CR, Liu F, Zhao T, Levine V, Kraft WK, Yoon E, Panebianco D, Stoch SA, Iwamoto M. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Between Letemovir and the Immunosuppressants Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, and Mycophenolate Mofetil. *J Clin Pharmacol* 2019; 59(10): 1331-1339. [PMID: 30990905 DOI: 10.1002/jcph.1423]
30. Rx Media Pharma interactive drug information resource, 2021.
31. Egashira K, Sasaki H, Higuchi S, Ieiri I. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27(2): 242-247. [PMID: 22123127 DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-11-rg-105]
32. Suntar IP, Akkol EK, Yilmazer D, Baykal T, Kirmizibekmez H, Alper M, Yesilada E. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol* 2010; 127(2): 468-477. [PMID: 19833187 DOI: 10.1016/j.jep.2009.10.011]
33. Alscher DM, Klotz U. Drug interaction of herbal tea containing *St. John's wort* with cyclosporine. *Transplant Int* 2003; 16(7): 543-544. [PMID: 12677367 DOI: 10.1007/s00147-003-0560-z]
34. Nowack R, Nowak B. Herbal teas interfere with cyclosporin levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(11): 2554-2556. [PMID: 16046518 DOI: 10.1093/ndt/gfi003]
35. Wang Y, Qin Q, Chen J, Kuang X, Xia J, Xie B, Wang F, Liang H, Qi Z. Synergistic effects of *Isatis tinctoria* L. and tacrolimus in the prevention of acute heart rejection in mice. *Transplant Immunol* 2009; 22(1-2): 5-11. [PMID: 19766187 DOI: 10.1016/j.trim.2009.09.004]

36. Qin XL, Bi HC, Wang XD, Li JL, Wang Y, Xue XP, Chen X, Wang CX, Xu le J, Wang YT, Huang M. Mechanistic understanding of the different effects of Wuzhi Tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) on the absorption and first-pass intestinal and hepatic metabolism of Tacrolimus (FK506). *Intl J Pharmaceutics* 2010; 389(1-2): 114-121. [PMID: 20097278 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.01.025]
37. Chen Z, Liu F, Zheng N, Guo M, Bao L, Zhan Y, Zhang M, Zhao Y, Guo W, Ding G. Wuzhi capsule (*Schisandra Sphenanthera* extract) attenuates liver steatosis and inflammation during non-alcoholic fatty liver disease development. *Biomed Pharmacother* 2019; 110: 285-293. [PMID: 30522014 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.069]
38. Kofler S, Shvets N, Bigdeli AK, Konig MA, Kaczmarek P, Deutsch MA, Vogeser M, Steinbeck G, Reichart B, Kaczmarek I. Proton pump inhibitors reduce mycophenolate exposure in heart transplant recipients-a prospective case-controlled study. *Am J Transplant* 2009; 9(7): 1650-1656. [PMID: 19519820 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02682.x]
39. Alvarez PA, Egozcue J, Sleiman J, Moretti L, Di Girolamo G, Keller GA. Severe neutropenia in a renal transplant patient suggesting an interaction between mycophenolate and fenofibrate. *Current Drug Safety* 2012; 7(1): 24-29. [PMID: 22663953 DOI: 10.2174/157488612800492708]
40. Elion GB. The George Hitchings and Gertrude Elion Lecture. The pharmacology of azathioprine. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 685: 400-407. [PMID: 8363248 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb35897.x]
41. Soman S, Ashok D, Connolly SA, Cordell SJ, Taylor CJ, Campbell DI. Change in hematologic indices over time in pediatric inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Drugs R D* 10(4): 213-217. [PMID: 21171667 PMCID: PMC3586161 DOI: 10.2165/11539930-000000000-00000]
42. Shaye OA, Yadegari M, Abreu MT, Poordad F, Simon K, Martin P, Papadakis KA, Ippoliti A, Vasiliauskas E, Tran TT. Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine (6-MP) and Azathioprine (AZA) in adult IBD patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(11): 2488-2494. [PMID: 17764490 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01515.x]
43. Yi GC, Yoon KH, and Hwang JB. Acute Pancreatitis Induced by Azathioprine and 6-mercaptopurine Proven by Single and Low Dose Challenge Testing in a Child with Crohn Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2012; 15(4): 272-275. [PMID: 24010098 PMCID: PMC3746057 DOI: 10.5223/pghn.2012.15.4.272]

44. Kaczmarek S, Doares W, Winfrey S, Al-Geizawi S, Farney A, Rogers J, Stratta R. Gout and transplantation: new treatment option-same old drug interaction. *Transplantation* 2011; 92(3): e13-14. [PMID: 21792048 DOI: 10.1097/TP.0b013e3182247b45]
45. *British National Formulary 60*. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2010:1-1022.
46. Shanmugarajan TS, Devaki T. Hepatic perturbations provoked by azathioprine: a paradigm to rationalize the cytoprotective potential of *Ficus hispida* Linn. *Toxicol Mech Methods* 2009; 19(2): 129-134. [PMID: 19778257 DOI: 10.1080/15376510802322489]
47. Amin A, Hamza AA. Hepatoprotective effects of *Hibiscus*, *Rosmarinus* and *Salvia* on azathioprine-induced toxicity in rats. *Life Sci* 2005; 77(3): 266-278. [PMID: 15878355 DOI: 10.1016/j.lfs.2004.09.048]
48. Patel SJ, Elliott EN, Knight RJ, Gaber LW, Gaber AO. Considerations in sirolimus use in the early and late post-transplant periods. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8(4): 421-434. [PMID: 19522662 DOI: 10.1517/14740330903037156]
49. Grabowsky JA. Drug interactions and the pharmacist: focus on everolimus. *Ann Pharmacother* 2013; 47(7-8): 1055-1063. [PMID: 23757385 DOI: 10.1345/aph.1R769]
50. Gonwa T, Mendez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplantation* 2003; 75(8): 1213-1220. [PMID: 12717205 DOI: 10.1097/01.TP.0000062837.99400.60]
51. Park SI, Felipe CR, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Fernandes FB, Casarini DE, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Tacrolimus pharmacokinetic drug interactions: effect of prednisone, mycophenolic acid or sirolimus. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009; 23(1): 137-145. [PMID: 19267777 DOI: 10.1111/j.1472-8206.2008.00644.x]
52. Engle JA, Fair C. Sirolimus and mirabegron interaction in a hematopoietic cell transplant patient. *J Oncol Pharm Pract* 2018; 24(8): 627-631. [PMID: 28814193 DOI: 10.1177/1078155217726161]
53. Product Monograph: Thymoglobulin® (Anti-thymocyte Globulin [Rabbit]). Revision date: March 7, 2016. <https://products.sanofi.ca/en/Thymoglobulin.pdf>



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 32



Test Methods Used to Mimic Intraoral Conditions
(Ufuk Ok)

Test Methods Used to Mimic Intraoral Conditions

Assoc. Prof. Ufuk Ok

Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, Bahcesehir University

E-mail: dtufukok@hotmail.com

Oral conditions are simulated in the laboratory environment with *in vitro* experiments to determine the long-term success of restorative materials. Time and material are saved by imitating the oral conditions and measurements can be made that cannot be performed with *in vivo* experiments.

1. Simulation of thermal cycle aging

It has been determined that the intraoral temperature is approximately 35.2 ± 20 °C under normal conditions.[1] The thermal expansion coefficients of dental tissues and restorative materials are different. Therefore, it has been determined that cavities that may cause micro leakage are formed [2]. It is known that the thermal cycle, which is the most important method used to imitate the conditions of dental restorative materials in the mouth, is used by many researchers in the literature [3]. It was reported in a study that the thermal cycle for 10.000 times between 50°C and 550°C imitates the one-year natural cycle [4].

It has been reported that cavities occur as a result of the hydrolysis of collagen as a result of aging with the thermal cycle or the expansion and contraction of restorative materials with a higher thermal expansion coefficient than the tooth [5]. In a study by Xie et al., in which a thermal cycle was applied to two-staged total-etch adhesives, the micro-binding values were reported to significantly decreased [6].

On the other hand, Leloup et al. showed that the thermal cycle did not have a significant effect on the bond strength [7].

2. Aging with incubation

In this method, samples are artificially aged by keeping them in artificial saliva or water at 37°C for a certain period of time. This period may be several months, 4-5 years, or longer. In the *in vivo* study of Kitasako et al., it has been reported that the micro tensile bond values formed between the 3rd and 90th days after the restoration of the hybrid composite and single-stage adhesive system decreased significantly over time [8]. Most studies have shown a reduction in bond strengths even after a short waiting period [9]. The

reduction in bond strength is due to the degradation of resin or collagen by hydrolysis. In addition, water infiltrates the polymerized matrix, causing a decrease in its mechanical properties and weakens the bond together with residual monomers that do not participate in the polymerized structure [10].

In the clinical study of De Munck et al., 50% restoration loss was determined after 3 years in cervical cavities restored with One-Step (BISCO Dental Products, Illinois, USA), a two-staged total-etch adhesive. On the other hand, they found 2% and 27% restoration loss at the end of one year and three years, respectively in the cervical cavities restored with the three-staged total-etch adhesive, namely All-Bond 2 (BISCO Dental Products, Illinois, USA) [11].

3. Aging with occlusal loading

Another way to mimic natural conditions is to mechanically force loading on dental hard tissues [12]. In such studies performed under a certain force, it has been determined that the connection weakens with the addition of the thermal cycle [13]. In a study where mechanical loading was examined in terms of Nano-leakage, it was determined that there was no effect in terms of leakage [14].

4. Aging with the chewing simulator

The oral environment contains all the factors necessary for the failure of restorations due to fatigue. For this purpose, long-term clinical studies are required for realistic data on the longevity and durability characteristics of dental restorations. This causes difficulties in standardizing the parameters [15]. For this reason, many instruments have been developed that can apply customized frequency, force, and stress to samples in order to test fatigue. Some of these can also apply additional humidity and controlled temperature to the test environment in order to make the clinical environment much more realistic [16].

Difficulties may arise when performing clinical tests due to a number of ethical issues, increased study costs, and a long time to get results. Therefore, it would be beneficial to test restorative materials for chewing forces, breakage, and abrasion before using them in clinical trials. In order to get the most accurate result while applying *in vitro* tests, it is necessary to reflect the chewing system as much as possible. [17]

Bite forces have a wide range between individuals. Physiological bite forces during chewing or swallowing range from 10 to 120 N [18]. While the maximum bite force is between 190 N and 290 N in the anterior region, it can increase from 200 N to 360 N in the posterior region [19]. In studies with a

chewing simulator, the number of cycles and applied forces vary in accordance with the purpose of the researchers (Table 1).

Activation in the muscles during the biting process is in the frequency range of 0.2-1.5 Hz for approximately every half cycle [20]. For this reason, a device that mimics the chewing system appropriately should be able to apply predetermined forces to the material with a certain number of repetitions while moving in a single or multiple axis. According to the literature, approximately 240,000-250,000 cycles in the chewing simulator correspond to one year of clinical use. The duration of use of sample groups used in research, subjected to dynamic loading and remaining unbroken after 1,200,000 cycles, is equivalent to a clinical life of 5 years [21].

The most widely used dual-axis chewing simulator is a device that has a water tank, can apply different forces, and has both double and octal versions [22]. The octal chewing simulator is frequently used in in vitro tests [23]. The chewing simulator is a device that is easy to set up. Its biggest feature is that it can apply a certain force to all samples at the same time by placing individual samples in its eight chambers. Another important feature is that it can provide user-adjusted thermal cycling [24].

The dual-axis chewing simulator is a computer-controlled device that can apply force in both directions (vertical and horizontal). The plastic sample is placed in the holders. The counter mechanism in the chewing simulator performs the determined chewing cycle by moving horizontally and vertically at the number of times determined by the operator. There are ball shaped tips made of various materials and diameters as antagonists [25]. The determined chewing function is controlled by the computer so that forces can be cyclically generated during the test. With a chewing frequency of 1.3 Hz-1.8 Hz, one cycle every 0.6-1.1 seconds is considered to be within physiological limits [26]. Samples can be loaded with various weights and various cycles to the chewing simulator. A force of 49 N is often applied to reflect normal occlusion and chewing forces in the posterior region [18]. On the other hand, Dejak et al., used the increasing force value between 0-200 N to represent the parafunctional force on a molar tooth [27].

Anders et al., [28] who showed that mechanical fatigue reduces the fracture resistance of the zirconia substructure, studied the fracture resistance of Yttria-stabilized zircon (Y-TZP) substructures and different layering techniques applied to them. For all samples except one from the control group, 100,000 cycles under 50 N were applied to a subgroup of each group in the chewing simulator.

Table 1: The number of cycles and applied force values in studies with a chewing simulator

Publication	Applied Force	Cyclus	Cyclus/month
Kheradmandan S. 2001	25N	1.200.000	60 months
Anders S. 2005	50 N	100.000	60 months
Wiebke F. 2006	30 N	1.200.000	60 months
Heintze SD. 2006	40-100-40N, 40-60-80- 100N	1.200.000	60 months
Lars S. 2008	120 N	1.200.000	60 months
Ghazal M. 2008	49 N	200.000	10 month
Ghazal M. 2009	20 N-49 N- 78N	300.000	15 months
Att W. 2009	50 N	1.200.000	60 months
Mi-jin K. 2012	49 N	300.000	15 months
Guess PC. 2013	49 N	1.200.000	60 months
Barcellos RR. 2013	30 N	250.000	13 months
Samran A. 2013	50 N	1.200.000	60 months
Pereira JR. 2014	30 N	250.000	13 months
Guess PC. 2014	98 N	1.200.000	60 months
Zhao K. 2014	98 N	1.200.000	60 months
Rosentritt M. 2014	50 N	1.200.000	60 months
Borba M. 2015	140 N	1.000.000	50 months
Schwendicke F. 2015	50 N	1.200.000	60 months
Spies BC. 2015	98 N	1.200.000 And 5.000.000	60 and 250 months

5. References

1. Spierings, T.A., et al., *Verification of theoretical modeling of heat transmission in teeth by in vivo experiments*. J Dent Res, 1987. 66(8): p. 1336-9.
2. Versluis, A., W.H. Douglas, and R.L. Sakaguchi, *Thermal expansion coefficient of dental composites measured with strain gauges*. Dent Mater, 1996. 12(5): p. 290-4.
3. ok, u., *Braket Altında Oluşan Mikrosızıntının Dört Farklı Bonding Tekniğinde Termal Siklus ve Çiğneme Similatörü Yöntemleri ile Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi*, in Orthodontic. 2017, Bezmialem Vakıf University.

4. Ufuk Ok, T.T., Sanaz Sadry, Emre Kayalar, Ahmet Karaman, *In vitro comparison of new generation adhesive systems in enamel conditioning with ER: YAG laser: SBS and ARI analysis*. 2021, Springer International Publishing: Lasers in Dental Science. p. 19-26.
5. Gale, M.S. and B.W. Darvell, *Thermal cycling procedures for laboratory testing of dental restorations*. J Dent, 1999. 27(2): p. 89-99.
6. Xie, B., S.H. Dickens, and A.A. Giuseppetti, *Microtensile bond strength of thermally stressed composite-dentin bonds mediated by one-bottle adhesives*. Am J Dent, 2002. 15(3): p. 177-84.
7. Leloup, G., et al., *Meta-analytical review of factors involved in dentin adherence*. J Dent Res, 2001. 80(7): p. 1605-14.
8. Kitasako, Y., et al., *Monkey pulpal response and microtensile bond strength beneath a one-application resin bonding system in vivo*. J Dent, 2000. 28(3): p. 193-8.
9. De Munck, J., et al., *Four-year water degradation of total-etch adhesives bonded to dentin*. J Dent Res, 2003. 82(2): p. 136-40.
10. Hashimoto, M., et al., *Micromorphological changes in resin-dentin bonds after 1 year of water storage*. J Biomed Mater Res, 2002. 63(3): p. 306-11.
11. Tawakoli, P.N., et al., *Interproximal biofilm removal by intervallic use of a sonic toothbrush compared to an oral irrigation system*. BMC Oral Health, 2015. 15: p. 91.
12. Frankenberger, R. and F.R. Tay, *Self-etch vs etch-and-rinse adhesives: effect of thermo-mechanical fatigue loading on marginal quality of bonded resin composite restorations*. Dent Mater, 2005. 21(5): p. 397-412.
13. Frankenberger, R., et al., *Characterisation of resin-dentine interfaces by compressive cyclic loading*. Biomaterials, 2005. 26(14): p. 2043-52.
14. Li, H., M.F. Burrow, and M.J. Tyas, *The effect of thermocycling regimens on the nanoleakage of dentin bonding systems*. Dent Mater, 2002. 18(3): p. 189-96.
15. Beuer, F., et al., *In vitro performance of full-contour zirconia single crowns*. Dent Mater, 2012. 28(4): p. 449-56.

16. Kern, M., et al., *Fracture strength of all-porcelain, resin-bonded bridges after testing in an artificial oral environment*. J Dent, 1993. 21(2): p. 117-21.
17. Ufuk OK, B.S.Y., Sabri Ilhan Ramoglu, *Laser-Aided Enamel Conditioning: A Comparison of Microleakage Under Brackets Following Different Aging Procedures*. 2019, SAGE Journal: *Journal of Advanced Oral Research*. p. 154-160.
18. Fontijn-Tekamp, F.A., et al., *Biting and chewing in overdentures, full dentures, and natural dentitions*. J Dent Res, 2000. 79(7): p. 1519-24.
19. Morneburg, T.R. and P.A. Proschel, *Measurement of masticatory forces and implant loads: a methodologic clinical study*. Int J Prosthodont, 2002. 15(1): p. 20-7.
20. Kohyama, K., et al., *Effects of sample hardness on human chewing force: a model study using silicone rubber*. Arch Oral Biol, 2004. 49(10): p. 805-16.
21. Heydecke, G., F. Zhang, and M.E. Razzoog, *In vitro color stability of double-layer veneers after accelerated aging*. J Prosthet Dent, 2001. 85(6): p. 551-7.
22. Raabe, D., et al., *The chewing robot: a new biologically-inspired way to evaluate dental restorative materials*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2009. 2009: p. 6050-3.
23. Steiner, M., et al., *In vitro evaluation of a mechanical testing chewing simulator*. Dent Mater, 2009. 25(4): p. 494-9.
24. S.D. Heintzea, G. Zellwegera, A. Cavalleria, J. Ferracane, *Influence of the antagonist material on the wear of different composites using two different wear simulation methods*. Academy of Dental Materials, 2005. 4.
25. Wassell, R.W., J.F. McCabe, and A.W. Walls, *A two-body frictional wear test*. J Dent Res, 1994. 73(9): p. 1546-53.
26. Jung, Y.S., et al., *A study on the in-vitro wear of the natural tooth structure by opposing zirconia or dental porcelain*. J Adv Prosthodont, 2010. 2(3): p. 111-5.

27. Dejak, B., A. Mlotkowski, and M. Romanowicz, *Finite element analysis of mechanism of cervical lesion formation in simulated molars during mastication and parafunction*. J Prosthet Dent, 2005. 94(6): p. 520-9.
28. da Silva Filho, O.G., L.A. Montes, and L.F. Torelly, *Rapid maxillary expansion in the deciduous and mixed dentition evaluated through posteroanterior cephalometric analysis*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1995. 107(3): p. 268-75.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 33



**Veteriner Anatomide Landmark Nokta Tabanlı
Şekil Analizi (Geometrik Morfometri)
(Veysel Delibaş, Gamze Çakmak, Zafer Soygüder)**

Veteriner Anatomide Landmark Nokta Tabanlı Şekil Analizi (Geometrik Morfometri)

Veysel Delibaş¹, Gamze Çakmak², Zafer Soygüder³

¹*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı,
65080, Van, TÜRKİYE*

E-mail: Veyseldelibas@hotmail.com ORCID: 0000-0003-1781-7511

²*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı,
65080, Van, TÜRKİYE*

E-mail: vetgamze@hotmail.com ORCID: 0000-0002-3970-3040

³*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı,
65080, Van, TÜRKİYE*

E-mail: zsoyguder@hotmail.com ORCID: 0000-0002-0489-5062

1. Giriş

Bir Bilim dalının öne sürmüş olduğu herhangi bir bulgunun gerçekliliği, o bulguya yapılmış olan analizlerin sonucuna dayanmaktadır (Clement ve Ranson, 1998). Nitekim sonuç elde edilecek çalışmalar sırasında uygulanan analiz yöntemlerinin çevresel ve araştırmacı faktörlerinden olduğunca az etkilenmesi ortaya konulacak sonucun doğruluğunu aynı oranda artıracaktır. Bu sebeple bilim dallarında tasarlanacak olan çalışma sonuçlarının elde edilmesi sürecinde teknolojik ve yazılımsal altyapı ile desteklenmiş analiz yöntemlerinin kullanılması hızla artmıştır (Zelditch ve ark., 2004). Özellikle Morfometrik ölçümleri içeren analizlerin, ölçüm araç ve gereçlerindeki kalibrasyon hatalarından doğacak yanlışlıkların önüne geçebilmek; ancak dijitalleştirilmiş analiz yöntemlerinin kullanılmasıyla olacaktır.

Anatomi: Herhangi bir anormal durum içermeyen sağlıklı dokuları bütün veya kesitsel şekilde bölerek inceleyen bilim dalıdır (Barone, 1978; Dursun, 2000). Anatomik olarak bir dokunun veya organın incelenmesi nesnel olarak nitelendirilmesiyle mümkündür. Bu nedenle morfometrik ölçümler her zaman anatominin vazgeçilmez bir parçası olmuştur (Allison, 1973). Biyolojik bir dokunun (Kemik, kas, sistem organları vb.) tanımının yapılması özellikle belirtilen dokudan elde edilen nicel veriler ile olmaktadır. Bu veriler genel kapsamda cebirsel ifadeler olup sabittir. Ancak bu verileri laboratuvar ortamında elde etme yöntemleri değişkenlik arz etmektedir. Örneğin Bir Böbrek dokusun hacmi; anatomik olarak Arşiment prensibi, Stereoloji metodu ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülerinin 3D rekonstrüksiyonunun yapılması gibi farklı yöntemler ile belirlene bilirken, elde edilecek sonuç tüm yöntemlerde gerçek sonuç veya gerçek sonuca yakın bir değer çıkacaktır. Bu sebeple gelişen ve her zaman kendini yenileyen bilim

dünyasında sonuçlar kadar, sonuca varma yöntemi de önem arz etmektedir (Aytek, 2017).

Günümüzde Anatomi alanında yapılan çalışmalarda morfometrik ölçümler olarak özellikle şekil referans alınmakta olup, bu kapsamda uzunluk, genişlik, bir nesnenin veya nesneler kümesinin bir başkasıyla karşılaştırılması gibi konular incelemektedir. Ayrıca elde edilen sonuçların varsa herhangi bir farklılığın istatistik analizleri ortaya konulmaktadır. Bu süreçlerin sonunda yapılan istatistik analizlerin anlamlılık oranlarının $p < 0.05$ den $p < 0.001$ 'e doğru artması, çalışmada kullanılacak yöntemin bilimsel alanda daha nicel ve gelişmiş bir yöntemin seçilmesiyle olmaktadır. Son yıllarda geliştirilen bilgisayar teknolojileri alt tabanlı sistem ve yazılım programları; daha önceleri kullanılan klasik yöntemlere kıyasla hem küçük hata katsayılarına sahip olmasından; hem de yöntemin analizini yapan araştırmacının isteyerek veya istemeyerek analize müdahil olmasını kısıtlayacak şekilde tasarlandığından geleneksel yöntemlerin yerine tercih edilmektedir (Rohlf ve Marcus, 1993; Brande ve Saragusti, 1996; Cardillo, 2010). Bu sayede amaçlanan en doğru sonuçlara hem kısa sürede hem de pratik bir şekilde varılmaktadır.

2. Geometrik Morfometri

Geometrik Morfometri en basit tanımıyla kartezyen koordinat tabanlı bir morfolojik şekil analiz yöntemidir (Slice, 2007). Tanımlamada geçen kartezyen koordinat sistemi öklid geometrisinin bir modeli olup x ve y koordinat eksenlerini içeren sistemdir. Bu eksenler 0 (başlangıç, orijin) noktasında kesişmektedir. Cisimlerin şekil analizleri kartezyen koordinat noktaları (Landmark) ve yarı işaret koordinat noktaları (semilandmark) ile yapılmaktadır (Mitteroecker ve Gunz, 2009). Geometrik morfometri yönteminin uygulanış süreci başlıca 2 kısımdan oluşmaktadır. Bunlardan birincisi morfolojik değişikliği incelenecek cisimlerin bir görseli üzerinde ilk olarak araştırmacının önceden belirlediği yer işaretlerini temsil eden Landmark ve semilandmark noktalarının belirlenmesi işlemidir. İkinci işlem olarak birinci kısımda belirlenmiş olan noktaların koordinatlarına istatistiksel analizlerin uygulanması işlemidir. Sonuç olarak elde edilen şekil farklılıkları doğrudan doğruya incelenmiş olan cismin morfolojisine dayanmaktadır. Bu yöntemin oluşmasına ilk olarak Büyük Britanya Antropoloji Enstitüsü Başkanı Francis Galton (1822-1911)'un uzun yıllar yapmış olduğu çalışmalar öncülük etmiştir (Dennis, 2007). Bu çalışmaların ilki 1907 yılında taban çizgisi kayıt yöntemi adı verilen bir sistem aracılığıyla yüz şekillerindeki farklılıkların nicel şekillerde ortaya konulması ile olmuştur. Ayrıca bu çalışmadan hareketle Fred Bookstein kendi ismi ile adlandırdığı Bookstein şekil koordinatları (iki noktalı koordinatlar) sistemi ile bu yöntemde yeni bir

boyut kazandırmıştır (Bookstein, 1991). Evrimsel teorinin yaygınlaşması ve canlılarda meydana gelen adaptasyon olgularının artması; bilim insanlarını 1940'lı yıllarda biyolojik yapılardaki morfolojik farklılıkları belirtilen yöntemler ile birlikte ele alarak açıklamaya itmiştir. Bu durumun sonucu olarak cisimlerdeki şekil farklılıklarının matris dönüşümleri yapılarak bugünkü geometrik morfometrinin temelini oluşturan çok değişkenli morfometriklerin ortaya çıkması sağlanmıştır (Rohlf ve Bookstein, 1990).

Geleneksel morfometri yönteminde şekiller; uzunluk, genişlik sayısal oranlamalar ve açı analizleri ile ifade edilmektedir (Rohlf ve Marcus, 1993). Bu süreçte belirtilen bu morfometriklere istatistiksel metotlardan Temel bileşen analizi, Kanonik değişken analizi, Diskriminant analizi ve ANOVA testi çok yaygın şekilde uygulanmaktadır. Yine belirtilen uzunluk, genişlik, açı analizlerinin toplanması gibi çok değişkenli morfometrikler hem geleneksel morfometri yönteminde hem de Geometrik morfometride ortak kullanılmaktadır (Webster ve David, 2010). Girişte belirttiğimiz üzere bir sonuca varmanın birden fazla yolu bulunmasına rağmen sabit olan sonuca en doğru ve bağımsız şekilde ulaşma yönteminin tercih edilmesi gerekliliğini ortaya koymuştuk. Bu kapsamda geometrik morfometrinin geleneksel yöntemlere tercih edilmesinde başta yöntemin teknolojik ve yazılımsal olanaklardan kaynaklanan doğruluk marjının yüksek olması göz önünde bulundurulsa da yönteme tam anlamıyla hakim olunmadan, yöntemin uygulama sürecinin tüm adımları eksiksiz ve doğru şekilde yapılmadan ne yazık ki doğru sonuca varmak imkansız olacaktır (Bernal, 2007). Bu yüzden geometrik morfometri yöntemine ait uygulanış şeklinin sırasıyla bilinmesi önem arz etmektedir.

2.1. Geometrik Morfometri Yönteminin Süreci

Anatomik olarak bir biyolojik cisme geometrik morfometri yönteminin uygulanması ve başarılı bir şekilde sonuç alınabilmesi bazı işlemlerin sırasıyla gerçekleştirilmesine dayanır. Bu prosedür eksiksiz ve tam olarak şu şekilde ifade edilebilir.

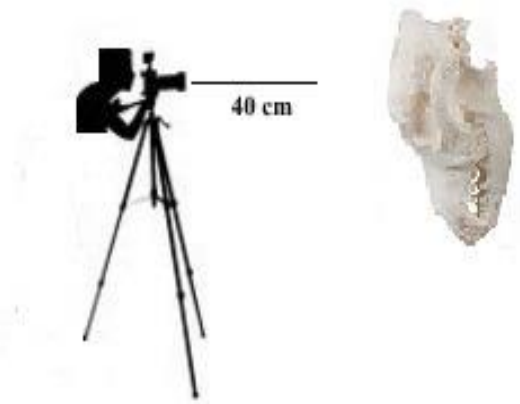
- Çalışmanın tasarlanması
- Çalışma materyallerinin hazırlanması
- Veri setlerinin oluşturulması
- Veri setlerindeki içeriğin standardizasyonu
- Standart verilerin istatistiksel analizi
- Sonuçların elde edilmesi

2.1.1. Çalışmanın tasarlanması:

Bilimsel bir çalışma veya bir araştırmanın sonuçlandırılması yeni bilgiler ortaya çıkarmak, herhangi bir problemin çözümü ya da pratik bir bilgiyi bilimsel olarak yorumlamak için olabilir (Alaçam, 1991). Bu süreçte ele alınacak konu önceden araştırılarak bir yol haritası çizilmektedir. Ayrıca çalışma tasarlanırken araştırmacı kendine bazı sorular yöneltmelidir. Örneğin; çalışma neden yapılmalı, çalışma sonunda hangi sonuç'a varılmak isteniyor ve çalışmada hangi tür veya çeşitlilikte materyal kullanılmalıdır. Bütün bu soruların cevabı olarak ortaya bir hipotez çıkmakta olup, hipoteze giden tüm bu süreç çalışmanın tasarlanması olarak nitelendirilir.

2.1.2. Çalışma materyallerinin hazırlanması:

Genel olarak çalışmada hangi materyal kullanılacak sorusuna verin cevap ile başlayan bu süreç araştırmada kullanılmak üzere seçimi yapılan biyolojik cisimlerde morfolojik farklılık gösterebileceği düşünülen anatomik noktaların seçimi işlemiyle devam eder (Webster ve David, 2010). Bu işlem sonrasında seçilen anatomik noktaların dijitalleştirilerek kartezyen koordinat noktaları belirlenir. Daha sonrasında belirlenen noktaların ilk olarak bilgisayar sistemi üzerinden TPS dosya formatında akabinde ise TXT dosya formatında yazılma işlemiyle son bulmaktadır (Helland ve ark., 2009; Rohlf, 2019). Örneğin; iskelet sisteminin herhangi bir bölümünden seçilecek kemik yada herhangi bir biyolojik cismin cinsiyetler arasında veya aynı türün farklı ırklarında morfolojik farklılık gösterip göstermediğini tespit etmek için ilk olarak çalışma numuneleri en net morfolojik varyasyon göstereceği düşünülen yönde pozisyon verilerek sabitlenmesi gerekmektedir. Bu işlemin hemen sonrasında dijital ortamda çalışılacağından dolayı sabitlenen her bir biyolojik cisme eşit uzaklıkta konumlandırılmış fotoğraf makinesi ile bir fotoğraf çekilmesi gerekmektedir.

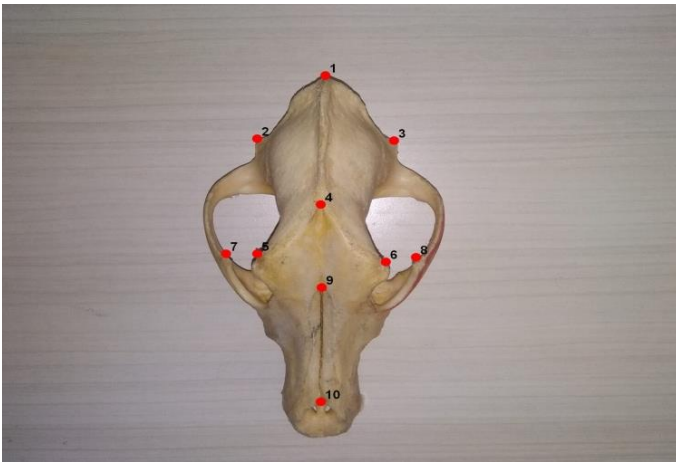


Şekil 1: Biyolojik cismin fotoğraflanması.

2.1.3. Veri setlerinin oluşturulması:

Bu işlemde; bir önceki aşamada çekilen fotoğrafların sıralı olarak bir klasör ortamında toplandıktan sonra çeşitli yazılım programları kullanılarak araştırmacı tarafından önceden belirlenen anatomik yerlerin Landmark noktalarıyla işaretlenmesi gerekmektedir (Helland ve ark., 2009). Ayrıca işaretlenen noktaların kartezyen koordinatları sayısal veriler şeklinde öncelikli olarak TPS dosya formatına ve sonrasında TXT dosya formatına dönüştürülmelidir (Helland ve ark., 2009; Rohlf, 2019).

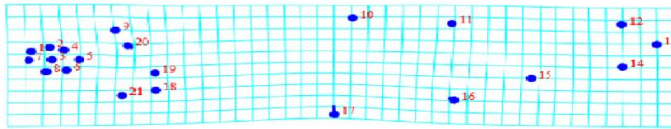
Landmark: Anatomik olarak geometrik morfometri yöntemiyle yapılacak bir çalışmada ilk yapılacak işlem çalışmada kullanılan biyolojik cismin üzerinde ve cismi tam anlamıyla nitelendiren anatomik noktaların belirlenmesidir. Landmark ismi verilen bu noktalar çalışmada kullanılacak tüm örneklerin tamamında sabit ve aynı şekildedir (Adams ve ark., 2004). Bu sebeple Landmark'lara homolog noktalar ismi de verilmektedir (Adams ve ark., 2004). Belirtilen yöntemde uygulanacak analizlerin tümü bu homolog noktaların 2 boyutlu veya 3 boyutlu koordinatları ile yapılmaktadır (Zelditch ve ark., 2004). Çalışmada kullanılan homolog noktalar sabit olup tekrarlandığında herhangi bir değişim göstermemeli yani noktalar aynı düzlem üzerinde birbirlerine göre pozisyon ilişkileri benzer durumda olmalıdır. 1907 yılında taban çizgisi kayıt yöntemi ile başlayan ve Fred Bookstein kendi ismi ile adlandırdığı Bookstein şekil koordinatları yönteminde; biyolojik cisimlerin ya da anatomik bir yapının açıklana bilmesi için Landmark noktaları 3 farklı şekilde tanımlanmıştır. Bunlar sırasıyla 1. Tip Landmark noktaları, 2. Tip Landmark noktaları ve 3. Tip Landmark noktaları (Semilandmark) şeklinde sınıflandırılmaktadır (Bookstein ve ark., 2004).



Şekil 2:Landmark noktaları ile anatomik olarak işaretlenmiş bir ossacranii.

Bookstein'in geometrik morfometri yönteminde kullanılması gerektiğini öne sürdüğü bir diğer araç ise İnce Plaka Spline Enterpolasyon sistemidir. Bu sistemde Landmark noktalarından farkı olarak ince slaytlar halinde ızgaralar kullanılmaktadır.

İnce Plaka Spline Enterpolasyonu (Deformasyon Izgarası): Hem 2 boyutlu hem de 3 boyutlu şekil farklılıklarının ortaya konulmasında kullanılan araçlardan olup özellikle Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) tekniklerinden elde edilecek verilerdeki farklılığı görselleştirmede önemli bir yer tutmaktadır. Deformasyon ızgarası; araştırmaya konu olan cisimlere önce den hesaplanmış bir ızgara şablonunun uygulanmasını temel alan ve ızgara şablonunda meydana gelecek farklılıkları (deformasyonları) sonuç olarak yansıtan araç olarak ta nitelendirilmektedir (Bookstein, 1989; Chui, 2001).



Şekil 3: Deformasyon ızgarası çıkarılmış bir balık örneği.

2.1.4. Veri setlerindeki içeriğin standardizasyonu:

Veri setlerinin oluşturulmasında kullanılan Landmark noktalarını veya deformasyon ızgaralarını ifade eden sayısal değerler istatistik olarak analiz edilebilmektedir. Ancak geometrik morfometri yönteminde amaçlanan Landmark noktalarının sayısal değişkenliği değil, cisimlerin morfolojik değişkenliğinin tespit edilmesidir. Bir cismin şekil varyasyonlarının tespiti sırasında belirlenen homolog noktalar dışında araştırmacının kontrolünde olmadan farklı birçok değişken (yön, boyut, konum, duruş bozukluğu, biyolojik örnekler için; küçük morfolojik anomaliler) veri setlerine eklene bilmektedir (Adams ve ark., 2007). Bu sebeple amaçlanan şekil farklılığına

ulaşıla bilmesi için çalışmada kullanılan örneklerin seçimleri özenle yapılmalı ayrıca 1-Yön, 2-Konum ve 3-Boyut özellikleri bakımından minimum oranda farklılık göstermelidir. Araştırmacı çalışmasındaki süreci ne kadar özen ve dikkatle takip etmiş olsa da; geometrik morfometri yöntemi istenilenin dışındaki tüm değişkenleri ortadan kaldıracak ve veri setlerinin birbirleriyle karşılaştıra bilirligini sağlaya bilen bir yöntemdir. Bu işlemi; şekilsel verileri üs üste bindirme ya da Genelleştirilmiş Procrustes Analizi(GPA) ile yapmaktadır (Meullenetve ark., 2007).

Genelleştirilmiş Procrustes Analizi (GPA): Bir şekil varyasyonunun içerdiği birden çok verinin veya bir dizi verinin sonuçlarını karşılaştıran ve yeni profilde sonuçlar elde edebilen bir istatistiksel yöntemdir (Meullenetve ark., 2007). Bu yöntem JC Gower tarafından 1975'te tanımlanmış olup, çalışmalardaki örneklerin her biri için kullanılan ölçek işleminin meydana getireceği farklılığı ortak bir ağırlık merkezi ile kaldırmayı amaçlamaktadır (Gower, 1975). Örneğin toplamda 5'er adet biyolojik cisim (ossa cranii, ossa coxa, balık, bal arısı) içeren 2 farklı veri setinin arasındaki şekil farklılığı; veri setlerindeki tüm cisimlere ait olan içeriğin Genelleştirilmiş Procrustes Analizi (GPA) ile sabit bir koordinat referansında birbirinin üzerine bindirilmesiyle gerçekleştirilmektedir. Bu işlemde referans alınan koordinat; çalışmadaki tüm cisimlerin ortak ağırlık merkezini teşkil etmektedir

2.1.5. Standart verilerin istatistiksel analizi:

Geometrik morfometri yönteminin bu adımı; tasarlanan çalışmanın mahiyetiyle paralellik gösteren ve hedeflenen sonuca en açık ve doğru şekilde ulaşmayı sağlayan analizlerin seçim işlemini kapsamaktadır. Son zamanlarda çalışma sahası hızla artmış olan geometrik morfometri tekniğine Veteriner hekimlik alanında en çok başlıca cinsiyet ayrımının yapılması, aynı türün farklı ırkların morfolojik olarak ayırt edilmesi ya da farklı türlerin birbirleri arasındaki benzerlik oranlarının incelenmesi gibi durumlarda rastlamak mümkündür (Turan, 2011; Barutçu, 2012; Altun ve ark., 2015). Ayrıca bu yöntemin gelişen ve dönüşen doğan canlılar üzerindeki etkilerine (adaptasyon yüzdesine) ışık tuttuğu da bilinmektedir (Lorenz ve ark., 2014). Belirtilen bu amaçların her biri için uygun olarak tasarlanmış çalışmaların sonuçlandırılmasında birçok farklı istatistiksel analiz uygulanılabileceği gibi bu aşamada geometrik morfometri yönteminde en sık uygulanan analiz yöntemlerine değinilecektir.

Temel Bileşenler Analizi (PCA): İngiliz matematikçi Karl Pearson'un 1901 yılında çalışmalarına başladığı ve 1933 yıllarında geliştirdiği metoduyla günümüze kadar ulaşan bu analiz yöntemi;

Aralarında ilişkilendirilebilen birçok değişkene sahip bir veri setinin; içinde barındırdığı değişkenler üzerinde bozulmaya sebep olmadan daha rahat bir şekilde yorumlanmayı sağlayacak yeni ve basit bir veri setine dönüştürülme işlemidir (Pearson, 1901).

Yapılan Temel Bileşenler Analizi sonucunda yüksek varyans'a sahip değişken veri seti daha düşük varyanslı değişken veri setine indirgenmektedir (Hsu ve ark., 2008). İndirgenen her bir veri setindeki yeni varyans bir Eigenvalues değeriyle ifade edilmektedir. Dolayısı ile Bu indirgeme işleminde ilk Eigenvalues değerinin karşılığı olan varyans yüzdesi (% V) en yüksek, son Eigenvalues değerinin karşılığı olan varyans yüzdesinin en düşük olması gerekmektedir. Eğer tüm Eigenvalues değerlerinin ifade ettiği toplam varyans yüzdesi %100 olmuş ise bu işlem son bulacaktır. Başka bir değişle Vektör tabanlı bir analiz yöntemi olan Temel Bileşenler Analizinde araştırmacının Landmark noktaları ile önceden belirlemiş olduğu değişkenler birbirleri ile ilişkisi olmayan vektörler ile ifade edilmektedir (Mitteroecker ve Gunz, 2009).

Kanonik Korelasyon Analizi / Kanonik Varyans (CVA): Amerikan matematik istatistikçisi Hotelling'in 1936 yılında oluşturduğu birden fazla değişken içeren en az iki farklı veri setinin bir biriyle olan ilişkinin oranını belirleyen istatistiksel analiz yöntemidir (Gürbüz, 1989). Bu analiz yöntemi ile genellikle veri setlerinin birbiri ile olan bağımlılıkları ve veri setleri içerisindeki değişkenlerin korelatif olarak katkı oranlarının tespiti sağlanmaktadır (Kendall, 1980, Johnson ve Wichern, 2002). Ancak veteriner anatomide ya da biyolojik bir cismin geometrik morfometri analizinde veri setlerinin herhangi birine ait olan lineer birleşim değerine bakarak diğer veri setlerinde ki değişkenler hakkında bilgi edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Diğer bir değiş ile birbirlerinden farklı olan veri setlerinde bulunan değişkenler arasındaki modifikasyon/varlık-yokluk oranının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Örneğin farklı iki ırka ait koyun popülasyonlarında ossa cranii'nin morfolojik farklılıkları analiz edilirken kullanılmaktadır. Yani bir ırkta os nasale/burun kemiğinin daha uzun olup, diğer ırkta daha kısa olması gibi ya da orbita çukurluğunun bir ırkta daha geniş olurken diğer ırkta daha dar olması durumu bu analiz yönteminin kullanımını iyi bir şekilde açıklamaktadır (Keskin ve Özsoy, 2004).

Diskriminant (Ayrırma) Analizi: çok fazla değişken içeren iki farklı veri setinin birbirinden ayrılmasını sağlayan analiz çeşididir (Green ve ark., 2008). Kanonik Varyans analizinde olduğu gibi veri setlerindeki değişkenlerin lineer bileşen değerini çıkartarak bu değer referansı etrafında veri setlerini ayırmaya yaramaktadır. Geometrik morfometri yönteminde ile yapılan anatomik çalışmalarda en çok cinsiyet ayırımında ya da farklı popülasyonların morfolojik ayırımının istatistiksel olarak yapılmasını sağlar.

Örneğin bu analiz yöntemi ile alabalıkların morfolojik özelliklerine bakarak dişi ve erkek cinsiyetlerinin ayrımı yapılabilmektedir.

Cok Değişkenli Regresyon Analizi: ilk olarak 1805 yılında Fransız matematikçi Adrien Marie Legendre tanımlanan analiz yönteminde; biri bağımlı biri bağımsız en az iki değişkenin arasındaki ilişki gücü ortaya konulmaktadır (Olkin ve Sampson, 2001). Eğer değişken sayısı ikiden az olur ise bu yöntem tek değişkenli regresyon analizi ismi verilmektedir. Analizi yapılacak değişkenler ele alındığında iki veri setindeki değişkenin birbirinden etkilendiği anacak veri setleri içindeki değişkenlerin bir birlerine etki etmediği analiz türü olarak ta nitelendirilebilir. Örneğin Tekirdağ ve çevresinde yetiştirilen Kafkas ırkı arısı ile Van ve çevresinde yetiştirilen bir Kafkas ırkı arısının kanat morfoloji incelendiğinde; bölgelerin Kafkas ırkı arısının kanat morfolojisi üzerinde ne kadar etkili olduğunu sayısal değerler ile ortaya koymak mümkündür. Bu çalışma sırasında iki farklı değişkene (Van ve çevresi, Tekirdağ ve çevresi) sahip bir veri seti ile 8 Landmark noktası ile işaretlenmiş arı kanat örneği/8 farklı değişkene sahip bir veri setinin karşılaştırılması yapılmakta ve veri setlerinin arasındaki ilişki gücü çıkarılmaktadır. Yine bu çalışmada bölgeleri içeren veri setindeki değişkenler ile arı kanat örneklerini içeren veri setindeki değişkenler birbirlerinden etkilenirken arı kanat örneğini temsil eden 8 adet Landmark noktası değişkeni kendi aralarında etkilenmemektedir.

2.1.6. Sonuçların elde edilmesi:

Bu işlem; geometrik morfometri yönteminin ilk aşaması olan çalışmanın tasarlanması bölümünde ortaya çıkan hipotezin cevabı olarak tanımlanabilir. Geometrik morfometri yöntemi başta Paleoanropoloji ve Arkeoloji olmak üzere Adli tıp, Kriminoloji, Zootekni, Beşeri ve Veteriner anatomi, Su ürünleri (balıkçılık) gibi bilim dallarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Konumuzun aslını teşkil eden Veteriner anatomi bilim alanındaki kullanıma bakıldığında; cevabı aranan hipotez konusu anatomik doku ve organlar aracılığı ile tür veya ırk ya da cinsiyet ayrımının yapılmasını içermektedir.

Sonuç olarak Veteriner Anatomi Landmark Nokta Tabanlı Şekil Analizi konulu çalışmamız ile birçok bilim dalında rahatlıkla kullanılabilecek geometrik morfometri yönteminin Veteriner anatomi alanındaki uygulanış şeklini açıklamaya çalıştık. Bu çalışmanın gelecekte veteriner anatomi alanında geometrik morfometri yöntemi ile yapılacak çalışmalara bir rehber olacağı düşüncesindeyiz.

3. Referanslar

- Adams, D. C., Rohlf, F. J., Slice, D. E. (2004). "Geometric Morphometrics: Ten Years of Progress Following the 'Revolution'". *Italian Journal of Zoology*. 71, 5–16. doi:10.1080/11250000409356545
- Alaçam, E. (1991). *Araştırma ve Yayın İlkeleri Derleme*. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Konya.
- Allison, H. C. (1973). *Personal Identification*, chapter 6: *Skeletal identification*, pages: 89 -91, Holbrook Pres, Inc., Boston, USA.
- Altun. A., Çek, S., Çembertaş, E. (2015). *Cyphotilapia frontosa*'da cinsiyete bağlı şekil farklılıklarının geometrik morfometri yöntemiyle belirlenmesi. *Yunus Araştırma Bülteni*, 3, 13-20. <https://doi.org/10.17693/yunus.63511>
- Aytek, A. İ. (2017). Geometrik morfometri. *Mimarlar Arkeologlar Sanat Tarihçileri Restoratörler Ortak Platformu E – Dergisi*, 11(17),1-7
- Barone. R. (1978) *Anatomie comparee des mammiferes domestiques*. Tome troisieme. *Splanchnologie*. Fascicule II. *Laboratoire d'Anatomie Ecologique Veterinaire*.
- Barutçu, S. (2012). *Geometrik Morfometri Yöntemi ile Cinsiyetin Belirleme Üzerine Bir Örnek*. (Doktora Tezi). İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul.
- Bernal, V. (2007). Size and shape analysis of human molars: Comparing traditional and geometric morphometric techniques. *HOMO-Journal of Comparative Human Biology*, 58, 279–296.
- Bookstein, F. L. (1989). *Asıl çizgiler: ince levha eğrileri ve deformasyonların ayrışması*. *Model Analizi ve Makine Zekası Üzerine IEEE İşlemleri*, 11(6), 567–585. doi: 10.1109/34.24792 .
- Bookstein, F.L. (1991). *Morphometric Tools for Landmark Data*, Cambridge.
- Bookstein, F. L., Slice, D. E., Gunz, P., Mitteroecker, P. (2004). *Anthropology takes control of morphometrics*. *Collegium Antropologicum*, 2 (28), 121–132.
- Brande, S., Saragusti, I. (1996). A morphometric model and landmark analysis of acheulian handaxes from Northern Israel. *Advances in Morphometrics*, 284, 423-435.

- Cardillo, M. (2010). Some applications of geometric morphometrics to archaeology, *Morphometric to Nonmorphometricians*, Ed. A. M. T. Elewa, Heidelberg, 325-341.
- Chui, H. (2001), Rijit olmayan nokta eşleştirme: Algoritmalar, uzantılar ve uygulamalar, Yale Üniversitesi, New Haven, CT, ABD, CiteSeerX10.1.1.109.6855.
- Clement, J. G, Ranson, D. L. (1998). Craniofacial identification in forensic medicine, Copublished in the USA, Oxford Univ. Press, Inc., NY, USA.
- Dennis, E. (2007). Geometrik morfometri. *Antropolojinin Yıllık İncelemesi*, 36(1), 261–81. doi:10.1146/annurev .anthro.34.081804.120613.
- Dursun, N. Veteriner Anatomi I Medisan Yayınevi, Ankara.
- Gower, J. C. (1975). Genelleştirilmiş procrustes analizi. *Psikometrik*, 40, 33-51. Doi: 10.1007/BF02291478 .hdl : 10.1007/BF02291478.
- Green, S. B., Salkind, N. J., Akey, T. M. (2008). Windows ve Macintosh için SPSS Kullanımı: Verileri analiz etme ve anlama. New Jersey: Prentice Salonu.
- Gürbüz, F. (1989). Değişken takımları arasındaki ilişkilerin kanonik korelasyon yöntemi ile araştırılması. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Yayın No: 1162, 55, Ankara.
- Helland, I., Vøllestad, L., Freyhof, J., Mehner, T. (2009). Morphological differences between two ecologically similar sympatric fishes. *J. Fish Biol*, 75, 2756-2767. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8649.2009.02476.x>
- Hsu, D., Kakade, S.M., Zhang, T. (2008). Gizli markov modellerini öğrenmek için spektral bir algoritma. arXiv : 0811.4413.
- Johnson, R. A., Wichern D. W. (2002). Applied multivariate statistical analysis. Prentice -Hall, Inc., Upper Saddle, 762, New Jersey.
- Kendall, M. G. (1980). Multivariate analysis. Charles Griffin & Company, LTD, 210, London.
- Keskin, S., Özsoy, A. N. (2004). Kanonik korelasyon analizi ve bir uygulaması. *Tarım Bilimleri Dergisi*, 10(1), 67-71 doi: 10.1501/Tarimbil_0000000871.

- Lorenz, O., Smith, P., Coghill, L. (2014). Condition and morphometric changes in tilapia (*Oreochromis* sp.) after an eradication attempt in Southern Louisiana, *Neo Biota*, 20, 49-59.
- Meullenet, J. F., Xiong, R., Findlay, Christopher, J. (2007). Duyusal bilim problemlerinin çok değişkenli ve olasılıksal analizleri. doi: 10.1002/9780470277539 . ISBN'si 9780470277539.
- Mitteroecker, P., Gunz, P. (2009). Geometrik morfometride gelişmeler. *Evrimsel Biyoloji*, 36(2), 235–247. doi: 10.1007/s11692-009-9055-x .
- Olkin, İ., Sampson, A. R. (2001). "Multivariate analysis: Overview. Smelser, Neil J.; Baltes, Paul B. (ed.), *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, Bergama, 10240–10247, ISBN 9780080430768.
- Pearson, K. (1901). Uzaydaki nokta sistemlerine en yakın olan doğrular ve düzlemler üzerine. *Felsefe Dergisi*, 2 (11), 559–572. doi: 10.1080/14786440109462720.
- Rohlf, F. J. (2019). tpsUtil32, ver. 1.78. Department of Ecology and Evolution and Anthropology State University of New York at Stony Brook, Stony Brook, NY.
- Rohlf, F. J. ve Marcus, L. F. (1993). A revolution in morphometrics. *Trends in Ecology and Evolution*, 8(4), 129-132.
- Rohlf, F. J., Bookstein, F. L. (1990). Michigan Morfometri Çalıştayı Tutanakları. Ann Arbor: Özel Yayın 2, Michigan Üniversitesi Zooloji Müzesi.
- Slice, D. E. (2007). Geometric morphometrics. *Annual Review Anthropology*, 36, 261-281.
- Turan, H. (2011). Trakya Bölgesi Balarısında (*Apismellifera* l.) Geometrik Morfometrik Çalışmalar. (Yüksek lisans Tezi). Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ.
- Webster, M., Sheets, D. H. (2010). A practical introduction to landmark-based geometric morphometrics. *Paleontological Society Papers*, 16 (Quantitative Methods in Paleobiology): 163–188. doi:10.1017/S1089332600001868. S2CID 47876990
- Zelditch, M. L., Swiderski, D. L., Sheets, H. D., Fink, W. L. (2004). *Geometric morphometrics for biologists: A primer*, Cambridge (Massachusetts).



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 34



Reproductive System in Male Mice (Volkan Koşal)

Reproductive System in Male Mice

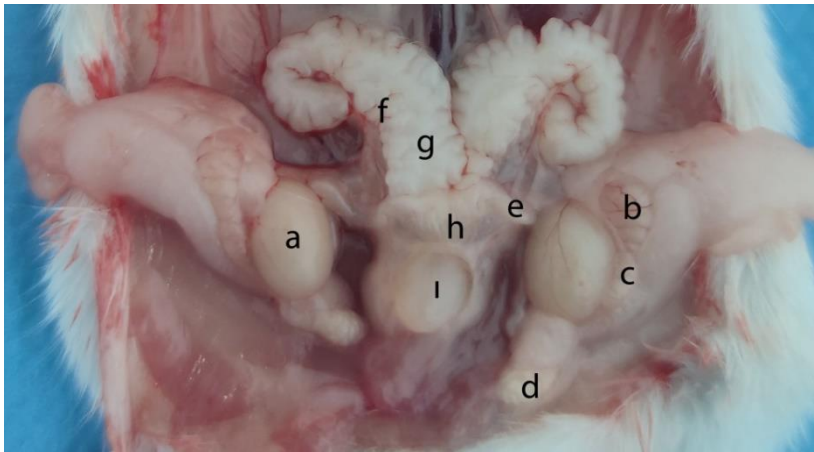
Volkan Koşal

Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Veterinary, Department of Artificial Insemination

E-mail: volkan_kosal@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5268-5046>

1. Male Genital System Anatomy in Mice



a. Testis

b. Caput Epididymis

c. Corpus Epididymis

d. Cauda Epididymis

e. Ductus Deferens

f. Vesicula Seminalis

g. Glandula bulbourethralis

h. Prostate

i. Bladder

Figure 1. Male Genital System

1.1. Penis

In mice, the penis is attached to the ishiadic belt via the crura penis. The penis consists of three parts; root, body, gland.. The penis, which is made up of a cartilaginous and bony structure, includes the corpus cavernosum, the os penis, and the distal portions of the urethra. (Rodriguez et al., 2011; Yang et al., 2010; Krinke, 2000).

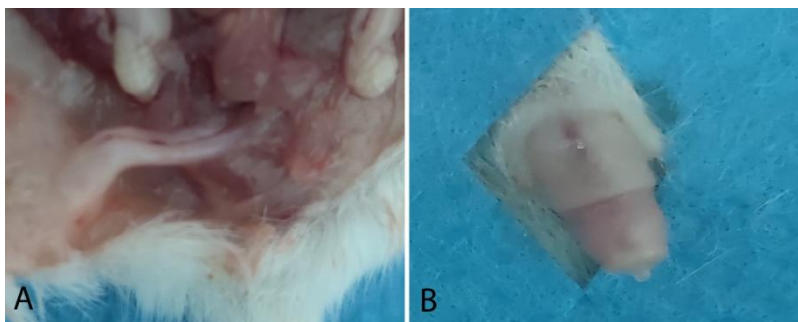


Figure 2. Penis

1.2. Testis

In mice, the testicles are settled into the scrotum. Testis can be drawn into the abdomen by the musculus cremaster through the open inguinal canal. Testis is covered by the thin tunica vaginalis and the thick tunica albuginea. The curved loops formed by the tubules seminiferus contratus open into the dorsal part of the rete testis. Seminiferous tubules are composed of several layers containing germ cells arranged in different layers. These layers are; It consists of spermatagonia, spermatocytes, and spermatids. Sertoli cells extend from the basal lamina of the testis to the tubular lumen. Leydig cells are also scattered among the tubulus seminiferus contratus (Nixon et al., 2020; Russel, 1992; Russel et al., 1990; Creasy 1997).

1.3. Epididymis

Epididymis; It consists of three parts: caput (head), corpus (isthmus) and cauda (cauda). The caput part is located in the cranial part of the testis, and the cauda part is located in the caudal region of the testis. This structure, which consists of many ductus efferentes in the caput part, opens to the ductus epididymis and continues to the vas deferens from there. The canals are lined with ciliatic epithelium cells. Ductus deferens passes through the epididymis and reaches the prostate gland, where it opens into the urethra. (Nixon et al., 2020; Schaetti et al., 1995).

1.4. Ductus deferens

Ductus deferens, found in pairs, emerges from the cauda epididymis. The ductus deferens continues along the medial line of the testis and enters the abdomen. It connects to the contralateral duct and penetrates the dorsolateral lobe of the prostate gland. The ductus deferens opens into the urethra through the excretory ducts of the seminal vesicles. This area where it opens is called colliculus seminalis. The organ wall consists of a ciliated columnar

epithelium. The thick longitudinal and circular smooth muscle layer forms the adventitia layer (Nixon et al., 2020; Krinke, 2000).

1.5. Urethra

Urethra in male mice; it consists of the urethral bulb (area where the secretions of the bulbourethral gland are collected), the pelvic part (masculina) and a structure that terminates in the glans penis. The ductus deferens and the ducts of the seminal vesicle open into the ampulla of the urethra in the pelvic part. The drainage channels of the prostate gland open to the lateral part of the urethra, while the other attachment glands open to the posterior part. The organ wall consists of the urethra is surrounded by urethral glands and transversal epithelial cells. Submucosa of urethra has cavernous and fibrous vascular tissue. Proximal part of urethra contains eosinophilic mass cells; thus providing protection against infectious agents (Kunstyr et al., 1982; Jokinen, 1990).

1.6. Glandula bulbourethralis (Cowper gland)

The bilateral bulbourethral glands are among the male accessory genital glands. Located lateral to the rectum and at the base of the penis, Gl. bulbourethralis is located between the bulbocavernosus and ischiocavernosus muscles. The fluid channel opens into the urethra. This gland is large and has many branched tubules. These tubules are lined with single layer of seromucous and mucous cells. Glandula bulbourethralis has pyramidal cells and these cells contain secretory granules. Glandula bulbourethralis is covered with striated muscle totally (Krinke, 2000).

1.7. Glandula preputialis

The preputial glands are located in the subcutaneous fatty tissue around the penis. preputial glands have a sebaceous structure. It binds to the skin via the fluid channels (Krinke, 2000).

1.8. Vesicula seminalis (Glandula vesicularis)

The vesicle seminalis in pairs extends dorsally to the bladder ventro-medially to the dorsocranial lobe of the prostate gland. The seminal vesicles fuse and open into the ampulla of the urethra and fuse with the ductus deferens. This gland wall consists of long columnar epithelial and smooth muscle cells (Krinke, 2000).

1.9. Prostate

The prostate is located bilaterally symmetrically and consists of three lobes. It consists of the dorsal, anterior (coagulation gland) and ventral lobes. Dorsocranial lobe (coagulation gland) is attached to the seminal vesicle. The ventral lobe is located along the ventrolateral surface of the bladder. The dorsolateral lobe surrounds the proximal end of the urethra. The three lobes unite and open into the ureter near the seminal colliculus. Depending on the epithelial type, physiological stage and organ; can range from pseudostratified epithelial cells to cubic epithelial cells (Nicholsan et al., 2015; Vezina and Bushman 2007; Hebel ve Stromberg, 1986).

2. Reproductive Characteristics of Male Mice

2.1 Puberta

Sperm are seen in the testis on the 20th-30th days after birth, and testicular sperm can be detected in 100% of the mice from the 70th day. Although sperm are found in the epididymis on the 40th day, sperm can be detected in the epididymis of all animals by the 90th day in general. The development of the testis and epididymis is completed on the 70th day after birth. It has been suggested; In the prepubertal period, the number of FSH receptors in Sertoli cells and testicular weight are parallel. (Ojeda4654 and Urbanski, 1994). Testosterone and FSH stimulate the number of FSH receptors. Androgen receptors in Sertoli cells increases between 10-60 days after birth. Accordingly, androgens are known to be effective during puberty (Ojeda and Urbanski, 1994). Testicular placement in the scrotum 30-60. happens between days (Sakuma, 1997).

Hypothalamic release levels of Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) continue to increase postpartum. There are inconsistencies in Luteinizing Hormone (LH) and Follicle Stimulating Hormone (FSH) secretion during postnatal development. This is due to the pulsatile secretion of LH. On the other hand, it has been reported that in male mice, puberty and FSH secretion are correlated in parallel. FSH concentration peaks between 30-40 days (Krinke, 2000).

2.2. Spermatogenesis

The sperm production process in the testicles is called spermatogenesis. Sperm in rodents are longer than in other mammalian species; approximately 200 μm . All rodents species the sperm head is in the form of a hook shape (Sanchez et al., 2013; Setchell, 1984; Cardullo and Baltz, 1991; Eddy and O'Brien, 1994).

A significant amount of knowledge has been accumulated on mice spermatogenesis. Premordial germ cells whose development is completed; they are surrounded by Sertoli cells and the basement membrane of the seminiferous tubules. Male gonocytes become active before puberty, that is, about 50 days after birth (Krestser and Kerr, 1995; Sharpe, 1994).

Spermatogonia are roughly divided into three types: Type A, Type B and intermediate. Type A spermatogonia are divided into A0 type (also known as stem cells) and A1-A2-A3-A4 types. Type A0 spermatogonia are located in the basement membrane of the seminiferous tubules. They have the ability to mitosis. One of the A1 type cells formed as a result of this division remains at the base as a stem cell, while the other continues to divide during the spermatogenesis process. In mice, A1 spermatogonia divide by 6 mitosis and then become primary spermatocytes. Primary spermatocytes then undergo meiosis and become secondary spermatocytes in the adluminal component of the Sertoli cell in the seminiferous tubule. Secondary spermatocytes undergo another meiosis and are called spermatids. At the end of these meiotic divisions, each spermatid becomes one of the four haploid spermatids entering the acrosomal phase and the acrosome is formed. Next comes the nuclear condensation and elongation phase. This phase is followed by the cytoplasmic elimination and release phase. The transformation process of spermatogonia into sperm in mice takes a total of 35 days (Yuan et al., 2019; Turner et al., 2003; Johnston et al., 2005; Jelinsky et al., 2007; Nakata and Iseki, 2019; Sharpe, 1994; Clermont, 1962)

2.3 Hormonal control of Spermatogenesis

Decapeptide GnRH secreted from the hypothalamus stimulates the release of FSH and LH from the anterior pituitary lobe. LH stimulates androgen release from interstitial cells. These secreted androgens cause the development of the reproductive system through the blood and the emergence of secondary sex characters. Androgens suppress the secretion of GnRH, FSH and LH by creating a negative feedback effect on the hypothalamus and pituitary glands. FSH is involved in the production of androgen-binding protein (ABP), stimulation of spermatogenesis, conversion of testosterone to estrogen with dihydrotestosterone, spermiation and secretion of inhibin by combining with the receptors on Sertoli cells (Ernst et al., 2019; Hafez, 2000).

Inhibin hormone keeps the FSH secretion under control by suppressing the anterior pituitary lobe with its negative feedback mechanism. Through the same mechanism, testosterone controls LH and FSH releases. Prolactin hormone increases LH receptors on Leydig cells during the release of testosterone hormone. (Sönmez, 2004).

The effect of FSH on spermatogenesis is mediated by Sertoli cells. Peptide hormones cannot directly reach spermatocytes and spermatids because they cannot cross the blood-testis barrier (Kretser and Kerr, 1995). Unlike peptide hormones, testosterone can easily cross the blood testicular barrier. Testosterone has been found to have autocrine and paracrine effects on spermatogenesis in the testicles (Sharpe, 1994). Androgens; It is found on receptors on germ cells, Leydig cells, Sertoli cells, peritubular cells, and most arterial muscle layers in the testicles. Therefore, the effect of testosterone on spermatogenesis is thought to be secondary.

3. References

- Clermont, Y. (1962). Quantitative analysis of spermatogenesis of the rat: a revised model for the renewal of spermatogonia. *Animal Journal Anatomy*. 111:111-29.
- Creasy, D.M. (1997). Evaluation of testicular toxicity in safety evaluation studies: the appropriate use of spermatogenic staging. *Toxicology Pathology*. 25(2):119-31.
- Eddy, E.M., O'Brien, D.A. (1994). Spermatogenesis. Knobil E, Neill DJ. *The physiology of reproduction*, 2nd Edition. New York; Raven Press; 1994:29-77.
- Hafez, B., Hafez, E.S.E. (2000). *Reproduction in farm animals*. (7. Edition) Amerika: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
- Hebel, R., Stromberg, M.W. (1986). *Anatomy and Embryology of the Laboratory Rat*. Woerthsee: BioMed Verlag. 71-79.
- Jokinen, M.P., Boorman, G.A., Eustis, S.L., Elwell, M.R., Montgomery, C.A., MacKenzie, W.F. (1990). *Pathology Of The Fisher Rat*. San Diego: Academic Press. 109-126.
- Kretser, D.M., Kerr, J.B. (1995). Spermatogenesis. Knobil E, NEill DJ. *The Pyhsiology of Reproduction*, 2nd Edition. New York: Raven Press. 1177-1290.
- Krinke, J.G. (2000). *The Handbook of Experimental Animals, The Labratory Rat*. UK. 288-312.
- Kunstry, I., Küpper, W., Weisser, H., Naumann. S., Mescow, C. (1982). Urethral plug-a new secondary male sex characteristic in rat and other rodents. *Labrotory Animals*. 16: 151-55.
- Ojeda, S.R., Urbanski, P.H.F. (1994). Knobil E, Neill DJ. *The pyhsiology of reproduction*, 2nd Edition. New York; Raven Press. 363-409

- Russel, L.D., Mohr, U., Dungworth, D.L., Capen, C.C. (1992). Pathobiology of the aging rat. Washington DC: ILSI Press. 395-405
- Russell, L.D., Ettlin, R.A., Hikim, A.P.S., Clegg, E.D. (1990). Histological and histopathological evaluation of the testis. Clearwater; Cache River Press.
- Sakuma, Y., Maeda, K.I., Tsukamura, H., Yokoyama, A. (1997). Neural control of Reproduction: physiology and behavior. Tokyo: Japan Scientific Societies Press. 155-164.
- Schaetti, P.H., Argentino-Storino, A., Heinrichs, M., Mirea, D., Popp, A., Karbe, E. (1995). Aberrant craniopharyngeal structures within the neurohypophysis. *Exp Toxic Pathology*. 47:129-37.
- Sharpe, R.M. (1994). Knobil E, NEill DJ. The pyhsiology of reproduction, 2nd Edition. New York: Raven Press. 1363-1434.
- Sönmez, M., Türk, G., Yüce, A. (2004). The effect of ascorbic acid supplementation on sperm quality, lipid peroxidation and testosterone levels of male Wistar rats. *Theriogenology*. 63:2063-2072.
- Suzuki, Y. (1952). Studies on the development of the sexual maturation in the male: I. New kids of ejaculatory responses in the rat and their application as the indicator of sexual activity. *Jpm. J Vet Sci*. 14(2):115-26.
- Yang, J.H., Menshenina, J., Cunha, G.R., Place, N., Baskin, L.S. (2010). Morphology of mouse external genitalia: implications for a role of estrogen in sexual dimorphism of the mouse genital tubercle. *The Journal of Urology*. 184:1604–1609. [PubMed: 20728117]
- Rodriguez, E., Weiss, D.A., Yang, J.H., Menshenina, J., Ferretti, M., Cunha, T.J., Barcellos, D., Chan, L.Y., Risbridger, G., Cunha, G.R., Baskin, L.S. (2011) New insights on the morphology of adult mouse penis. *Biol Reprod*. 85:1216–1221. [PubMed: 21918128]
- Nicholson. T.M., Moses, M.A., Uchtmann, K.S., Keil, K.P., Bjorling, D.E., Vezina, C.M., Wood, R.W., Ricke, W.A. (2015). Estrogen receptor-alpha is a key mediator and therapeutic target for bladder complications of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 193:722–729. [PubMed: 25167991]
- Vezina, C.M., Bushman, A.W. (2007). Hedgehog signaling in prostate growth and benign prostate hyperplasia. *Curr Urol Rep*. 8:275–280. [PubMed: 18519011]

- Nixon, B., Cafe, S.L., Eamens, A.L., De Iuliis, G.N., Bromfield, E.G., Martin, J. H. (2020). Molecular Insights into the Divergence and Diversity of posttesticular Maturation Strategies. *Mol Cell Endocrinol*. 517, 110955. doi:10.1016/j.mce.2020.110955.
- Varea Sánchez, M., Bastir, M., Roldan, E.R. (2013). Geometric morphometrics of rodent sperm head shape. *PLoS one*. 8(11), e80607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080607>
- Cardullo, R.A., Baltz, J.M. (1991). Metabolic regulation in mammalian sperm: Mitochondrial volume determines sperm length and flagellar beat frequency. *Cell Motil Cytoskeleton*. 19: 180-188. <https://doi.org/10.1002/cm.970190306>
- Yuan, S., Liu, Y., Peng, H., Tang, C., Hennig, G. W., Wang, Z. (2019). Motile Cilia of the Male Reproductive System Require miR-34/miR-449 for Development and Function to Generate Luminal Turbulence. *Proc Natl Acad Sci*. 116, 3584–3593. doi:10.1073/pnas.1817018116
- Turner, T., Bomgardner, D., Jacobs, J., Nguyen, Q. (2003). Association of Segmentation of the Epididymal Interstitium with Segmented Tubule Function in Rats and Mice. *Reprod. : official. J Soc Study Fertil*. 125, 871–878. doi:10.1530/rep.0.1250871
- Johnston, D.S., Jelinsky, S.A., Bang, H.J., DiCandeloro, P., Wilson, E., Kopf, G.S. (2005). The Mouse Epididymal Transcriptome: Transcriptional Profiling of Segmental Gene Expression in the Epididymis1. *Biol Reprod*. 73, 404–413. doi:10.1095/biolreprod.105.039719
- Jelinsky, S.A., Turner, T.T., Bang, H.J., Finger, J.N., Solarz, M.K., Wilson, E. (2007). The Rat Epididymal Transcriptome: Comparison of Segmental Gene Expression in the Rat and Mouse Epididymides1. *Biol Reprod*. 76, 561–570. doi:10.1095/biolreprod.106.057323
- Nakata, H., Iseki, S. (2019). Three-dimensional Structure of Efferent and Epididymal Ducts in Mice. *J Anat*. 235, 271–280. doi:10.1111/joa.13006
- Ernst, C., Eling, N., Martinez-Jimenez, C.P. (2019). Staged developmental mapping and X chromosome transcriptional dynamics during mouse spermatogenesis. *Nat Commun* 10, 1251 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09182-1>



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 35



Periodontal Hastalıklar ve COVID-19 Arasındaki İlişki Mekanizmaları

(Zeynep Turan, Aysan Lektemür Alpan)

Periodontal Hastalıklar ve COVID-19 Arasındaki İlişki Mekanizmaları

Zeynep Turan¹, Aysan Lektemür Alpan²

¹ Araştırma Görevlisi, Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı, E-mail: turanzynp@hotmail.com

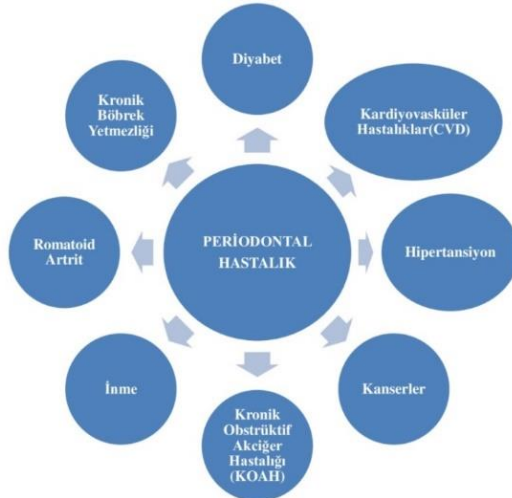
²Doçent Dr., Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı, E-mail: ysnlpn@gmail.com

1. Giriş

Çin'in Vuhan kentinde etiyolojisi belirsiz bir pnömoni salgını küresel bir tehdit haline gelerek, 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak kabul edildi. Etken ajanın Coronoviridae ailesinin bir üyesi olduğu belirlendi ve başlangıçta 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak adlandırıldı; daha sonra virüs resmi olarak şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldı. SARS-CoV-2, tek sarmallı bir RNA virüsüdür ve konakçı hücrelere yapışmaya ve onların istilasına aracılık eden bir spike proteini (S-proteini) ifade eder. SARS-CoV-2 S-proteini, akciğerlerde, böbreklerde ve miyokardiyal hücrelerde eksprese edilen ayrıca ağız içinde, özellikle tükürük bezleri ve dilde bulunan (Sukumar & Tadepalli, 2021) anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE-2) spesifik olarak bağlanır. ACE-2 SARS-CoV-2'nin farklı varyantları, ilk COVID-19 enfeksiyonunun Aralık 2019'da ortaya çıkmasından bu yana tanımlanmıştır. Kasım 2021'e kadar Delta varyantı farklı özellikler nedeniyle endişe varyantı olarak belirlenmiştir (VOC= variant of concern). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDC) göre, artan bulaşıcılık, şiddetli hastalık seyri, tedavilerin azaltılmış etkinliği ve diğer birçok endişe verici faktörden sorumlu varyant VOC olarak belirlenmiştir. Omicron varyantı, B.1.1.529 olarak bilinen, ağır mutasyona uğramış yeni bir SARS-CoV-2 varyantıdır ve 26 Kasım 2021'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından VOC olarak belirlenmiştir (Araf et al., 2022; S. J. Gao, Guo, & Luo, 2022). Omicron varyantı, şimdiye kadar tüm VOC'ler arasında en ağır mutasyona uğramış varyanttır ve bu, COVID-19 aşılmasının neden olduğu bağışıklığa karşı gelişmiş bulaşıcılık ve kısmi direncin yolunu açmaktadır (Choudhary & Dhawan, 2022; Torjesen, 2021). D614G, Beta/Gama ve Delta VOC'lerin ardından SARS-CoV-2 Omicron varyantı, COVID-19 salgınının dünyayı kasıp kavuran dördüncü dalgasının katalizörü olabilir (Zhang et al., 2021).

Periodontitis dahil olmak üzere ağız hastalıkları, dünya çapında en yaygın hastalıklardan biridir (Bernabe et al., 2020). Enfeksiyonun ilerlemesi, dişi destekleyen dokuların tahribatına ve periodontal ceplerin oluşumuna yol

açmaktadır (M. Shi et al., 2018). 2017 yılında, dünya çapında şiddetli periodontitis, yaklaşık 800 milyon insanda tespit edilmiştir. Periodontitis, yalnızca dişi destekleyen dokuların yıkımına yol açmakla kalmaz, aynı zamanda olumsuz sistemik etkileri de olabilen, kronik, çok faktörlü enfeksiyöz ve enflamatuvar bir hastalıktır (Hajishengallis, 2015). Literatürde bulunan kanıtlar, kronik düşük yüklü bir enflamasyon olarak periodontitisin; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar (CVD), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon ve kanser dahil olmak üzere çeşitli kronik sistemik hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Del Pinto et al., 2020; Gomes-Filho et al., 2020; Heikkilä, But, Sorsa, & Haukka, 2018; Kornman, 2020; Sanz et al., 2018; Sanz et al., 2020; Slots, 2017). Yaşlılık da, periodontal hastalığın yanı sıra COVID-19 için de risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Xu, Mao, & Chen, 2020; Yang et al., 2020). Şekil 1 (Nazir, 2017).



Şekil 1. Periodontal hastalık ve çeşitli sistemik durumlar arasındaki ilişki

Periodontitisin hafif ve orta dereceli formlarında bile dişeti epitelinde ülserasyon gerçekleşmektedir. Ülsere epitelden, bakteriyel patojenlerin (Hajishengallis, 2015) ve potansiyel olarak SARS-CoV-2 gibi viral patojenlerin (Badran, Gaudin, Struillou, Amador, & Soueidan, 2020) istila riski artabilir. Ayrıca, enfekte periodontal dokulardan, konakçı kaynaklı proenflamatuvar sitokinler ve doku yıkım araçları dolaşım sistemine dağıldığından, periodontitis karaciğerde akut faz yanıtını aktive edebilir ve sistemik enflamasyonu artırabilir. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonlarında görülen sitokin fırtınası, periodontitisin sitokin ekspresyon profili ile birçok ortak bileşene sahiptir bu durum periodontitis ile COVID-19 enfeksiyonu ve komplikasyonları arasında olası bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir

(Sahni & Gupta, 2020). Bu kitap bölümünde, periodontal hastalıklar ve COVID-19 arasındaki potansiyel ilişkiler literatür eşliğinde ele alınmıştır.

2. COVID-19 Enfeksiyonu ve Ağız Boşluğu

SARS-CoV-2'nin birincil giriş yolunun, ağız boşluğu, burun veya gözlerdeki hücrelerle ilk temasına ve kolonizasyonuna yol açan damlacıklar tarafından olduğuna inanılmaktadır (Lo Giudice, 2020). Virüs vücuda girdikten sonra viremiye neden olur ve hastalığın 1-14 günlük (çoğunlukla 3-7 gün) kuluçka dönemi içeren erken bir evresine yol açar (W. Chen et al., 2020; Deeks et al., 2020; Li, Lu, & Zhang, 2020; X. Wang et al., 2020; W. Zhang et al., 2020). Daha sonra hastalık, virüsün çok çeşitli doku ve organları hedef alarak kan dolaşımına yayıldığı ikinci bir aşamaya girebilir (W. Chen et al., 2020; Deeks et al., 2020; Li et al., 2020; Mulchandani, Lyngdoh, & Kakkar, 2021; W. Zhang et al., 2020). Bu, akciğerler, kalp, sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve böbrekler gibi hayati organlara verilen hasar nedeniyle hastanın durumunun kötüleşmesine ve ayrıca "sitokin fırtınası" olarak adlandırılan anormal bir enflamatuvar yanıtı neden olmaktadır (Hatmi, 2021; Ye, Wang, & Mao, 2020). Sitokin fırtınası; interferonlar, interlökinler (IL), tümör-nekroz faktörleri (TNF) ve kemokinler gibi enflamatuvar mediatörlerin kan seviyelerinin artması ayrıca lenfopeni, nötrofili, pıhtılaşma kaskadı değişiklikleri gibi organ hasarı için artan belirteç seviyeleri ve artmış enflamatuvar belirteçlerdir (Bohn et al., 2020; He et al., 2020; W. Shi, Lv, & Lin, 2020; Sinha, Matthay, & Calfee, 2020; Wiersinga, Rhodes, Cheng, Peacock, & Prescott, 2020).

SARS-CoV-2 tarafından hücreleri enfekte etmek için kullanılan zar proteinleri ACE-2 ve transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) (Hoffmann et al., 2020) ağız boşluğunda yüksek oranda eksprese edilir (Carreras-Presas, Sánchez, López-Sánchez, Jané-Salas, & Pérez, 2021; Coke et al., 2021; Dziedzic & Wojtyczka, 2021; Herrera, Serrano, Roldán, & Sanz, 2020; Iranmanesh, Khalili, Amiri, Zartab, & Aflatoonian, 2021). Bu ekspresyon; dilin epitel hücrelerinde, ağız mukozasında, tükürük bezlerinde, diş etlerinde ve periodontal ceplerde, akciğerler ve bademciklerle karşılaştırılabilir seviyelerde bulunmuştur. Ek olarak, SARS-CoV-2, ağız sıvılarında ve tükürükte tanımlanabilir ve oral viral yükü, hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (Fakheran, Dehghannejad, & Khademi, 2020; Herrera et al., 2020; Iranmanesh et al., 2021; Şehirli, Aksoy, Koca-Ünsal, & Sayiner, 2021).

Bazı spesifik olmayan oral lezyonlar da COVID-19 ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında ağız kuruluğu, oral vezikülobüllöz, püstül lezyonlar, dudak nekrozu, fissürlü veya papilsiz dil, eritematöz veya hemorajik mukozal lezyonlar bulunur (Coke et al., 2021; Herrera et al., 2020; Iranmanesh et al.,

2021). Bu tür lezyonlar çoğunlukla bir dereceye kadar immünosupresyon içeren sistemik rahatsızlıkları olan hastalarda bulunur (Dziedzic & Wojtyczka, 2021).

3. Periodontitis ve COVID-19 Patogenezini İlişkilendiren Mekanizmalar

3.1. Periodontal Ceplerde SARS-CoV-2

Periodontal cep, karmaşık subgingival biyofilmlerin gelişmesine izin veren dişin kök kısmı ile açıkta kalmış bir bağ dokusu ve ülser epitelinden oluşan bir mukozal duvar içeren spesifik subgingival ortama sahiptir (Badran et al., 2020). Bu patojenik ortam, ya doğrudan hasarlı epitel yoluyla ya da dolaylı olarak *Fusobacterium nucleatum* gibi bazı periodontal patojenler tarafından indüklenen ACE-2 reseptörlerinin ekspresyonundaki yukarı regülasyon yoluyla SARS-CoV-2'nin girişini kolaylaştırabilir (Räisänen et al., 2020; Roganović, 2021). SARS-CoV-2'nin kendi için bir rezervuar görevi gördüğü periodontal cepten çoğalarak, tükürükle karışıp vücut içinde dağılabileceği ve sistemik dolaşıma girebileceği varsayılmıştır (Badran et al., 2020). Ek olarak, kronik periodontitiste artan proteaz seviyelerinin potansiyel olarak oral mukoza aracılı bir koronavirüs riskini artırabileceği de öne sürülmüştür (Balaji et al., 2020).

Yapılan bir kadavra çalışmasında, COVID-19 pozitif kişilerden alınan 7 adet dişeti dokusunun 5'inde; SARS-CoV-2 tespit edilmiştir. Dişetlerindeki histopatolojik analizler sonucunda, birleşim epitelinin keratinositlerinde morfolojik değişiklikler, sitoplazma ve çekirdekte vakuolizasyon ve nükleer pleomorfizm gösterilmiştir (Fernandes Matuck et al., 2021).

Başka bir çalışmada 33 hastanın dişeti oluğu sıvısında (DOS) ve tükürük örneklerinde SARS-CoV-2 araştırılmış ve hem asemptomatik hem de hafif semptomatik hastaların önemli bir çoğunluğunun DOS örneklerinde koronavirüsün varlığı saptanmıştır. Altın standart olarak tanımlanan nazofarengeal sürüntü örneklerinde, SARS-CoV-2 RNA varlığı göz önüne alındığında; DOS ve tükürüğün duyarlılığı sırasıyla %63,64 (güven aralığı [GA], %45,1 ila %79,60) ve %64,52 (CI, %45,37 ila %80,77) bulunmuştur. DOS; SARS-CoV-2'yi tespit etme duyarlılığı açısından tükürük ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Tükürük numuneleri, DOS testi negatif olan 12 hastanın 3'ünde pozitif olarak test edilmiş ve aynı şekilde, gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonunda (RT-PCR) tükürük testi negatif olan 11 hastanın 2'sinde DOS pozitif olarak test edilmiş (SARS Gupta et al., 2021). Bu sonuçlara göre DOS doğası gereği eksüdatif olduğundan kötü ağız hijyeninin DOS'daki viral yükü muhtemelen artırabileceğini düşündürmektedir. Tükürük ise tükürük bezi salgısı, DOS, alt solunum yolu salgısı ve SARS-CoV-2'nin bulunabileceği pul pul dökülmüş epitel

hücrelerinden oluşan biyolojik bir sıvı durumundadır (ALPAN; To et al., 2020).

3.2. Sistemik Enflamasyon Kaynağı Olarak Periodontitis

Periodontal hastalıklar, kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite, yaşlanma ve hipertansiyon gibi diğer hastalıklarda görülen aynı kronik enflamatuvar model içinde hareket eder. Çalışmalar, periodontal hastalık ile bu patolojiler arasında çift yönlü bir bağlantının varlığını öne sürerek (Graves, 2008; Liccardo et al., 2019) periodontal hastalık ile sistemik sağlık arasında güçlü bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Periodontal hastalıkta görülen enflamasyonun akut faz proteinlerini, özellikle de C-reaktif proteinin (CRP) seviyesini arttırdığı öne sürülmüştür (Mahajan, Bahl, & Dhawan, 2010).

Retrospektif bir çalışmada, periodontitise sahip olan COVID-19 hastalarının, CRP seviyeleri, periodontitisi olmayan COVID-19 hastalarından önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (Marouf et al., 2021). Ayrıca, hastalara taburcu edilmeden önce yapılan kan analizleri sonucunda, periodontitis olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek nötrofil konsantrasyonları ve daha yüksek CRP seviyeleri ortaya çıkmıştır (Marouf et al., 2021).

Kesitsel bir çalışmada, COVID-19 için pozitif test edilen 82 hasta dahil edilmiştir ve COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili kan parametrelerinin klinik muayenesi ve serolojik değerlendirmesi yapılmıştır. Evre III periodontitisli hastaların %20,7'sinin ve evre IV periodontitisli hastaların %13,4'ünün hastaneye yatırıldığı bildirilmiştir (Gupta, Mohindra, Singla, Khera, Sahni, et al., 2022). Aynı çalışmada periodontitis veya gingivitis olmayan hastalarda hastaneye başvuru oranları sırasıyla %13.4 ve %11 olarak bulunmuştur.

COVID-19 için risk faktörleri olarak periodontal durumları değerlendirmek için hasta kayıtlarından oluşan bir veri tabanı kullanan başka bir vaka kontrol çalışmasında, periodontal hastalık ile COVID-19 ile ilgili sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir. Spesifik olarak, şiddetli COVID-19 semptomatolojisi olan hastaların %82,5'inin aynı zamanda Evre II, III ve IV periodontitis teşhisi konduğu, periodontitisli hastaların periodontal olarak sağlıklı bireylere kıyasla COVID-19'dan ölme şansının dokuz kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Marouf et al., 2021).

Başka bir çalışmada, 60 yaşın üzerindeki denekler, periodontal hastalığın ciddiyetine katkıda bulunan ileri yaş ve ilişkili komorbiditelerin etkisi gibi kafa karıştırıcı faktörleri de azaltmak için (Genco, 1996; Grossi et al., 1995; Grossi et al., 1994) hariç tutulmuştur. Çalışmada periodontitis tanısı, yalnızca radyografik değerlendirmeye dayanarak konmuştur. Bununla

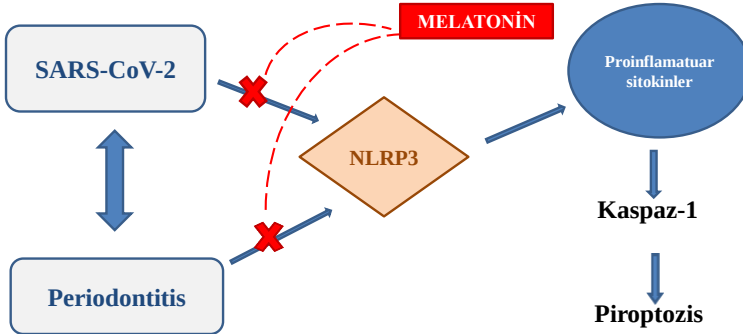
birlikte, klinik muayene yapılan 20 hastanın tümünde (hastaların 2/3'ü), radyografik değerlendirmeye dayalı tanı - panoramik radyografileri olan birkaç vaka da dahil olmak üzere klinik duruma dayalı tanı ile doğrulanmıştır. Bu hastaların tamamı aktif periodontal hastalık tespit edilmiştir. Bu nedenle, bu çalışmanın bulguları, periodontal hastalığın sistemik enflamatuvar yanıtı daha da kötüleştirme açısından COVID-19 enfeksiyonu üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği fikrini doğruluyor gibi görünmektedir.

Periodontal hastalığa sahip hastaların, periodontal hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak COVID-19 olduklarında daha uzun hastalık süreleri gösterdikleri gözlemlenmiştir. Periodontal sağlık durumundaki hastalar, COVID-19 enfeksiyonunu ortalama 4.15 günde atlatmışken, gingivitis olan hastalar 5.76 günde ve periodontitis olan hastalar ise 7.37 günde atlatmışlardır (Gupta, Sorsa, et al., 2022).

Sistemik enflamasyon, sirkadiyen ritimdeki değişikliklerle de ilişkilendirilmiştir. Bu sirkadiyen düzenleyici genler çoğu hücre ve dokuda eksprese edilir ve bunların bozulması periodontitis ve viral enfeksiyonlar gibi enflamatuvar durumlarla ilişkilendirilmiştir.

Epifiz bezi, güçlü bir antioksidan ve immünomodülatör olan melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) sentezler. Melatoninin serbest radikallere karşı doğrudan etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Şehirli et al., 2013; Şener, Şehirli, Şatıroğlu, Keyer-Uysal, & Yeğen, 2002). Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi endojen antioksidanları artırarak antioksidan savunma sistemini güçlendirir (Tan et al., 2000). Ek olarak melatonin, bağışıklık sisteminin modülasyonu üzerinde pleiotropik bir etkiye sahiptir (Şehirli, Sayiner, & Serakinci, 2020; Q. Zhang et al., 2020). Bu süreç, bağışıklık sisteminin zayıfladığı durumlarda melatoninin antikör seviyelerini yükselttiği ve bağışıklık sisteminin aşırı aktif hale geldiği patolojik olaylarda sitokin ekspresyonunu engellediği (Moradkhani et al., 2020; Slominski, Reiter, Schlabritz-Loutsevitch, Ostrom, & Slominski, 2012) hem fizyolojik hem de fizyopatolojik koşullar altında gösterilmiştir (Anderson, Maes, Markus, & Rodriguez, 2015; Ma et al., 2016). Daha önce bahsedildiği gibi SARS-COV-2 istilası için gerekli olan ACE-2 ve TMRPSS enzimleri dil ve periodontal cep gibi dokularda da bulunduğu COVID-19 sırasında periodontal hastalık olasılığı vardır. Benzer şekilde, periodontitis sırasında artan (NOD Benzeri Reseptör ailesi pirin alanı içeren 3) NLRP3 aktivasyonu ve sitokin ekspresyonu, COVID-19'u daha da şiddetlendirebilir. NLRP3, hem COVID-19 hem de periodontitis sırasında sitokin fırtınasını daha da artırma yeteneği sağlar. Artan sitokin fırtınası periodontal dokularda hasar olasılığını artırır. Bu nedenle, bağışıklık sisteminin modülasyonu hem ağız hem de diğer dokuların korunması için önemlidir. Melatoninin,

antioksidan ve antienflamatuvar özelliklerinin yanı sıra, NLRP3 aktivasyonunu ve sitokin ekspresyonunu ve piroptozu önleyerek COVID-19'u ve periodontal hasarı azalttığı düşünülmektedir (Şehirli et al., 2021)Şekil2(Şehirli et al., 2021).



Şekil 2. SARS-CoV-2 ve Periodontitis, NLRP3 enflamasyonunun ekspresyonunu teşvik eder. Böylece bir sitokin yanıtına ve piroptozise yol açar. Melatonin, NLRP3'ü azaltmada inhibe edici bir etki gösterebilir.

3.3. COVID-19 Hastalarında Bakteriyel Patojenlerin Akciğerlere Doğrudan Aspirasyonunun Bir Kaynağı Olarak Periodontitis

Ağız boşluğu insan vücudundaki en büyük ikinci mikrobiyotayı barındırarak bakteri, mantar, virüs ve arkeleri içermektedir (Dewhirst et al., 2010). Burun florasından ziyade ağız boşluğundan göç eden mikrobiyota, normal koşullar altında akciğerler için önemli bir mikrobiyota kaynağı olması muhtemeldir (Bassis et al., 2015). Yeni bir tartışma konusu olarak SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda mikrobiyal koenfeksiyon, insanlarda hastalık şiddetini ve ölüm riskini artırırken, oluşum mekanizması hala belirsizdir. Kötü ağız hijyeni alışkanlıkları, ağız boşluğunda birçok periodontal mikroorganizmanın birikmesine neden olan oral disbiyoz, akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü hızlandırabilir ve bu da pnömoni insidansını artırabilir (Kumar, 2017).

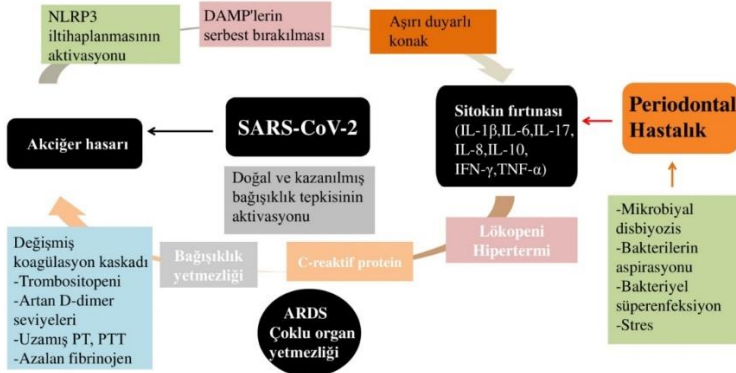
Capnocytophaga ve *Veillonella* gibi oral fırsatçı patojenler, COVID-19 hastalarının bronkoalveolar sıvısında tespit edilmiştir (Bao et al., 2020). Oral mikrobiyotadan kaynaklanan bu anaeroblar, COVID-19 hastalarında gözlenen akciğer hipoksisi tarafından daha da artabilmektedir (Bao et al., 2020). Ek olarak, transloke gram negatif periodontal bakterilerin akciğer dokularına yayılması, SARS-CoV-2 hücre bağlanmasını, girişini ve replikasyonunu kolaylaştıran bir hücre yaşlanmasına neden olabileceği de varsayılmıştır (Aquino-Martinez & Hernández-Vigueras, 2021).

Streptococcus, *Prevotella* ve *Porphyromonas* gibi oral bakterilerin varlığı sadece solunum sisteminin mikrobiyal bileşimini değiştirmekle kalmayıp, aynı zamanda bir dizi sitokin tepkisini teşvik etmektedir ve akciğerlerin immün homeostazını etkilemektedir. *Porphyromonas gingivalis*, bağışıklık tepkisini etkileyen ve kronik enflamasyonu destekleyen Gingipain üretebilmektedir. *Porphyromonas gingivalis* ile enfeksiyondan sonra intrapulmoner kanama, nekroz ve nötrofil infiltrasyonu gibi patolojik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Akciğer dokusu hasarı, yüksek TNF, IL-6, IL-17 ve CRP seviyeleri ile kendini gösteren sistemik enflamatuvar yanıt ile ilişkilidir ve bu patolojik lezyonlar önemli ölçüde *Porphyromonas gingivalis* aktivitesine bağlıdır (Benedyk et al., 2016). Akciğer disfonksiyonu olan hastalarda serum IL-6 ve IL-8 seviyeleri anlamlı olarak yükselmiş ve lokal enflamatuvar faktörler sistemik dolaşıma yayılmıştır. Fırsatçı bir patojen olarak *Porphyromonas gingivalis*, konakçı hücreler tarafından tamamen elimine edilememektedir.

Bir *in-vitro* çalışma, *Porphyromonas gingivalis* ve influenza virüsü birlikte oluşturulan enfeksiyonu sırasında, Bcl2/Bax/Caspase3 sinyal yolu aktive edildiğinden (Y. Chen et al., 2018) akciğer epitel hücrelerinde kısa bir süre içinde önemli apoptoz ve nekrozun gözlenebileceğini belirlenmiştir (Connolly et al., 2017). *Porphyromonas gingivalis*'in sitotoksik ürünleri (örn. lipopolisakkarit), konak hücrelerde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımını indükleyebilir, bu da nitrik oksit (NO) üretimini artırarak akciğer epitel hücre hasarına yol açmaktadır.

SARS-CoV-2 ayrıca şiddetli akciğer patolojisi ile ilişkili olan aşırı ve anormal immün yanıtları indükleyebilmekte ve ölüme yol açabilen sitokin fırtınasına sebep olabilmektedir (Zumla et al., 2020). SARS-CoV-2 gibi bir virüs bulaştıktan sonra hastalar nefes darlığı, hipoksemi ve hatta akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) karşı savunmasız hale gelmekte ve bu nedenle mekanik ventilasyon hayat kurtaran yaygın bir müdahale haline gelmektedir. Oral mikrobiyotanın artmış aspirasyon ve mekanik ventilasyon varlığı nedeniyle alt solunum yollarına girmeye meyilli olduğu düşünüldüğünde, ölümcül ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) prevalansı artabilmektedir. Ayrıca periodontitis hastalarının, sağlıklı olanlara göre hastanede gelişen pnömoni geliştirme olasılığı daha yüksektir (Awano et al., 2008; Botros, Iyer, & Ojcius, 2020). Bu durum, belirli periodontopatojenlerin, SARS-CoV-2'nin birincil reseptörü olan ACE-2'nin ekspresyonunu ve alt solunum yollarında enflamatuvar sitokinlerin üretimini artırma kabiliyeti ile açıklanabilir (Sampson, Kamona, & Sampson, 2020; H. Xu et al., 2020). Hayatı tehdit eden COVID-19 akciğer enfeksiyonu ve periodontal patojenler arasındaki bu olası bağlantılar, şiddetli solunum yolu

viral enfeksiyonlarından muzdarip hastalarda oral enfeksiyonların teşhis ve tedavi edilmesi ihtiyacını vurgulamaktadır (Patel & Woolley, 2020).



Şekil 3. Periodontal hastalık ve COVID-19 arasındaki potansiyel bağlantılar. İnاتçı periodontal hastalık, konakçının aşırı duyarlı olmasına yol açar ve enflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur. Bu sitokinler sistemik dolaşıma girebilir veya virüs DOS yoluyla tükürüğe ardından da sistemik dolaşıma aktarılabilir. Bakteriler aspire edilebilir ve böylece üst veya alt solunum yollarına ulaşabilir. Tüm bu potansiyel mekanizmalar sayesinde, periodontal hastalık sistemik enflamasyonu indükleyebilir. Ek olarak, stres lokal ve sistemik enflamatuvar yanıtlara katkıda bulunur. Tüm bu faktörler birlikte sitokin salınımını artırır ve solunum epitelinin değiştirilerek enflamasyona, enfeksiyona ve ARDS gibi solunum komplikasyonlarına zemin hazırlar. Akciğer hasarı, NLRP3 inflamasyonunu aktive eder ve hasarla ilişkili moleküler modellerin (DAMP'ler) salınmasına neden olarak sitokin salınımını daha da artırır. Periodontitisli hastalarda yüksek sitokin seviyeleri, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun enflamatuvar etkilerini şiddetlendirebilir (Sukumar & Tadepalli, 2021).

(PT, protrombin zamanı; PTT, Parsiyel tromboplastin zamanı.)

4. COVID-19 Sitokinler/İndikatörler/Proteinler

4.1. ACE-2

Virüsün hedef hücrelere girişi için ACE-2, ana reseptör olarak kabul edilmiştir (Zou et al., 2020). ACE-2'nin pulmoner hücreler, nazofarengeal hücreler, tükürük bezi hücreleri vb. gibi çeşitli hücre tipleri tarafından eksprese edildiği bulunmuştur (Badran et al., 2020). ACE-2, anjiyotensin II'nin parçalanmasında rol oynayan ve böylece klasik renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonunu antagonize eden bir karşı düzenleyici enzimdir (Bourgonje et al., 2020; H. Cheng, Wang, & Wang, 2020; Gao et

al., 2020). Böylece, ACE-2 aktivitesi, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve akciğer hasarına karşı koruyucudur (Bourgonje et al., 2020; H. Cheng et al., 2020; Gao et al., 2020). Aslında, ACE-2, alt solunum yolunda, özellikle tip II alveolar pnömositlerde yüksek oranda eksprese edilir; bu, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun akciğerlere zarar vermesinin ve akut solunum sıkıntısı sendromuna neden olmasının ana nedenlerinden biridir (H. Cheng et al., 2020). Yakın zamanda yayınlanan ön çalışma verilerinde, ağız boşluğundan alınan hücrelerin, akciğer hücreleriyle karşılaştırılabilir şekilde ACE-2'yi yüksek oranda eksprese ettiği tespit edilmiştir (Badran et al., 2020).

4.2.CD-147

Hücre dışı matriks metalloproteinaz (MMP) indükleyicisi, nörothelin ve basigin olarak da bilinen CD-147, immünoglobulin süper ailesine ait, yüksek oranda glikozillenmiş ve plazma zarına bağlı bir glikoproteindir. CD-147'nin; MMP'ler üretmek veya salgılamak için fibroblastların indüklenmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir ve doku gelişiminde, doku onarımında, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklarda ve enflamasyonda kritik bir rol oynadığı bilinmektedir (Gabison, Hoang-Xuan, Mauviel, & Menashi, 2005). SARS-CoV-2'nin, Cluster of Differentiation-147'ye (CD-147) bağlanmak için ACE-2'den bağımsız şekilde hücre membranı üzerindeki spike proteinini kullanarak hücreleri enfekte edebileceği belirtilmiştir (K. Wang et al., 2020). Periodontitiste, CD-147'nin kollajenolitik dengeyi MMP'lerin ekspresyonu ve aktivasyonu lehine düzenlediği belirtilmiştir (Dong, Xiang, Li, Cao, & Huang, 2009). Kronik periodontitiste; diş etinde, periodontal cep hücrelerinin bukkal ve subgingival bileşenini oluşturan oral epitel hücrelerinde (Feldman, La, Bedran, Spolidorio, & Grenier, 2011) ve DOS'da (Emingil et al., 2006) yüksek bir CD-147 ekspresyonu bulunmuştur. Bu bilgilere dayanarak, CD-147'yi eksprese eden hücreler de SARS-CoV-2 tarafından yüksek enfeksiyon riski altında olabileceği hipotezi doğmuştur.

4.3. Galektin-3

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Galektinlerin bağışıklık hücrelerinin homeostazında da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. β -galaktosit bağlayıcı proteinlerin bir üyesi olan Galektin-3 (Gal-3) birçok dokudan, bağışıklık hücrelerinden, epitel hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve duyu nöronlarından eksprese edilir. Hücre büyümesi, iltihaplanma, transformasyon, anjiyogenez, farklılaşma, apoptoz ve konak savunmasında rol almaktadır. Sitoplazma zarı ve hücre dışı ortamdaki Gal-3, hücreler arası ve hücre-matris ilişkilerini modüle etmektedir. Gal-3, proenflamatuvar bir proteindir ve ayrıca T hücre aracılı enflamasyonda rol

oynamaktadır (Kara, Çelen, Dede, Gökmenoğlu, & Kara, 2020; Ozaki et al., 2004). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile Gal-3 arasında bir ilişki ortaya konulmuştur. SARS-CoV-2'nin spike proteinindeki önemli bir alanın Gal-3'ün morfolojisi ile neredeyse tamamen aynı olduğu ve bu spike proteinlerin virüsün konakçı hücrelere girişi için kritik öneme sahip olduğu belirlenmiştir (Caniglia, Guda, Asuthkar, Tsung, & Velpula, 2020). COVID-19 hastalarında Gal-3 inhibitörleri, proenflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak sitokin fırtınası insidansının azalmasına neden olmuştur. Ek olarak, viral olarak enfekte hücrelerde Gal-3 seviyelerinin arttığı ve bu inhibitörlerin vücudun yüksek oranda etkilenen bölgelerinde bağlanabileceği gösterilmiştir. Bazı araştırmacıların çalışmalarının sonucu periodontal hastalık ile artmış Gal-3 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Periodontal hastalıkta artmış Gal-3 seviyelerinin COVID-19 gelişme riskini attırabileceği ileri sürülmüştür (ALPAN; Kara et al., 2020).

4.4.Th17/IL17

Kemokinler, doğası gereği kemotaktik olan ve iltihaplanma hücrelerinin toplanmasına neden olan bir sitokin ailesidir. COVID-19 davranışını açıklamak için bir dizi patofizyolojik mekanizma ortaya konmuştur. Bunlardan biri, semptomlarının, kendisini yüksek serum IL-1 β , IL-7, IL-10, IL-17, IL-2, IL-8, IL-9, GM-CSF, G-CSF, IFN-gama, TNF- α , MIP1A, MIP1B, MCP1 ve IP10 seviyeleri olarak sergileyen bir 'sitokin fırtınası' ile ilgili olduğu gerçeğidir (Sahni & Gupta, 2020). Yoğun bakım ünitesine kabul edilmesini gerektiren semptom formu sergileyen hastalarda daha yüksek IL-2, IL-7, IL-10, IP-10, G-CSF, MIP1A, MCP1 ve TNF- α seviyeleri göstermiştir (Sahni & Gupta, 2020). SARS-CoV ve MERS-CoV hastalarında da yüksek Th17 yolu yanıtları gözlenmiştir. Th17 tipi enflamatuvar yanıt, sitokin fırtınasının ortaya çıkmasında ve SARS-CoV-2'nin neden olduğu akciğer enfeksiyonlarında pulmoner ödem ve doku hasarı ile ilgili olumsuz sonuçlarda rol oynamaktadır (Sahni & Gupta, 2020).

Periodontal hastalık uzun zamandır, kanıta dayalı immün aracılı patogeneiz iddiaları ile karmaşık, çok faktörlü bir patofizyolojiye sahip sessiz bir pandemi olarak kabul edilmiştir. Sağlıklı kontrollere kıyasla hem gingivitis hem de periodontitisli hastaların dişeti dokularında IL-17 üreten hücrelerin arttığı gösterilmiştir, ayrıca periodontal hastalığa sahip hastaların serumunda yüksek IL-17 seviyeleri bulunmuştur (Graves, 2008). Bu, lokal olarak iltihaplı dişeti dokusunda saptanan yüksek sitokin düzeylerinin sistemik dolaşımdaki sitokin düzeylerini yansıttığı gerçeğine güven vermektedir. Literatürde ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavinin, periodontal hastalığı olan hastaların hem DOS'unda (lokal) hem de serumda

(sistemik) IL-17 seviyelerinde düşüşe yol açtığına dair kanıtlar bulunmaktadır (W. C. Cheng, Hughes, & Taams, 2014).

Bu yaygın enflamatuvar yanıt yolu, periodontitis ve COVID-19 ile ilgili olumsuz sonuçlar arasında olası bir ilişkiye işaret etmektedir. Bu ilişkinin anlaşılması, periodontal hastalığı kontrol altında tutmanın önemini ve COVID-19 döneminde titiz ağız hijyeni sağlamanın değerini vurgulamaktadır. Ayrıca, COVID-19 ile ilgili olumsuz sonuçlara yatkınlık olarak periodontal hastalık varlığının olasılığına işaret eder.

4.5 MMP-8

Akut respiratuvar distres sendromuna (ARDS) bağlı solunum yetmezliğinin COVID-19 ile ilişkili mortalitenin en belirgin nedeni olduğu düşünülmüştür (Malek, Granwehr, & Kontoyiannis, 2020). SARS CoV-2'nin, çok sayıda yolla pulmoner doku değişikliklerini indüklemeye potansiyeline sahip olduğu bildirilmektedir. Bunlardan biri de MMP'leri içermektedir. MMP'ler, hücre dışı matrisin bozulmasına yol açarak ve bağışıklık tepkisini değiştirmektedir. MMP'ler bazal lamina düzeyinde endotel hasarı ile birlikte artan vasküler geçirgenlik ile ilişkili bulunmuştur (Malek et al., 2020).

ARDS tedavisinde kullanılan mekanik ventilasyon ve bu ventilasyonun neden olduğu MMP-8 artışının bir sonucu akciğer hasarına neden olabilir (Kong et al., 2020; Malek et al., 2020). Aslında, hastaların mortalitesi, sepsisin erken evrelerinde gözlemlendiği gibi, yüksek MMP-2, MMP-9, MMP-8 ve TIMP-1 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Lauhio et al., 2011). Periodontitis en yaygın kronik enflamatuvar ağız hastalıklarından biridir. Periodontitis mevcudiyetinde matriks bozulmasını sağlamaktan sorumlu olan kolajenaz ile ilgili proteinazlar, esas olarak hastalıklı periodonsiyumun polimorfonükleer lökositlerden (PMN'ler) türetilir (Ding et al., 1996; Shipra Gupta et al., 2021; Sorsa et al., 1995; Sorsa et al., 2006). Ayrıca, çeşitli enflamatuvar sitokinler, örneğin IL-1 β , TNF- α , CD40 ligandı (CD40L), MMP-8 ekspresyonunu indükleyebilir ve yukarı regüle edebilir (Sorsa et al., 2006). Ayrıca periodontopatojenik bakteriler *Treponema denticola* ve *Porphyromonas gingivalis* de proteazları ile MMP-8 aktivasyonunu arttırabilmektedir (Sorsa et al., 2016; Sorsa et al., 2006). MMP-8'in diyabet, romatoid artrit, peri-implantitis ve özellikle periodontal hastalık gibi çeşitli kronik enflamatuvar hastalıklarda rolü olduğu görülmektedir (Lauhio et al., 2016; Sorsa et al., 2016; Sorsa et al., 2006). Aktif bir periodontal hastalık vücudtaki MMP yükünü arttırmaktadır.

Ayrıca SARS-CoV-2'de DOS'da görülmüştür ve bu, teşhis sıvısı olarak kullanıma gerekçesini daha da güçlendirmektedir (Sorsa et al., 2016). Bir PoC testi aracılığıyla periodontal hastalık ile COVID-19 arasındaki

potansiyel ortak risk faktörlerinin tanımlanmasında, sevkler karar vermede, hasta risk gruplarını belirlemede ve ağız hijyeni önlemlerini güçlendirmede sağlık personeli ve tıp uzmanları için paha biçilmez olacaktır(Räisänen et al., 2021; Sorsa et al., 2021).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada aktif bir MMP-8 (aMMP-8) bakım noktası (PoC) testi, periodontal hastalığın aktif ve inaktif bölgelerini tanımlamak, prognozu değerlendirmek ve değerlendirmek için bir araç olarak hem ergen hem de yetişkin popülasyonlarında ülkeler arasında doğrulanmıştır. Bu PoC test metodolojisi, özellikle, 5-7 dakikalık bir zaman diliminde rapor edilen sonuçlarla %76-83 hassasiyet ve %96 özgüllük sergiler(Sorsa, Gieselmann, Arweiler, & Hernández, 2017; Sorsa et al., 2016). Sonuç olarak Bakım noktası testinde (PoC) kullanılan aMMP-8, periodontal ve peri-implant hastalıkları için potansiyel bir biyobelirteç olarak kabul edilir(Sorsa et al., 2021).

Ayrıca periodontitisin olumsuz sistemik etkileri riskini ve potansiyel olarak özellikle yaşlı hastalar ve altta yatan sağlık koşulları olanlarda ciddi COVID-19 enfeksiyonları riskini azaltabilir ve tahmin edebilir. Ayrıca, bireyler arasında periodontal hastalık farkındalığını artırabilir ve periodontal hastalık ciddi bir aşamaya geçmeden önce ağız bakımına başvurmaları konusunda onları teşvik edebilir ve uyarabilir. aMMP-8 daha sonra COVID-19 enfeksiyonu için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilir ve virüse karşı enflamatuvar yanıtın anlaşılmasına yardımcı olabilir (Gupta, Mohindra, Singla, Khera, Kumar, et al., 2022).

5. Sonuçlar

Periodontitis, komorbiditelerdeki benzerlikler ve sistemik enflamasyon üzerindeki etkiler dahil olmak üzere COVID-19 hastalığı ile birçok ortak özelliği paylaşır. Bazı erken çalışmalar periodontitis varlığı ile 2019 koronavirüs hastalığı riski ve komplikasyonları arasında olası bir ilişki belirlemiştir. Akciğerlerde periodontal bakteri varlığının da bir rol oynayabilmesine rağmen, bu ilişkiler sistemik enflamasyon üzerindeki hazırlayıcı bir etkiden kaynaklanabilir. Bu bağlamda önleyici ağız hijyeni girişimleri ve periodontal bakım, COVID-19 enfeksiyonlarını ve komplikasyonlarını önlemede rol oynayabilir. Bununla birlikte, bu hipotezleri doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. Referanslar

ALPAN, A. L. Periodontal Hastalık Ve COVID-19 Arasındaki İlişki Mekanizmaları. *Dental and Medical Journal-Review*, 4(1), 48-58.

- Anderson, G., Maes, M., Markus, R. P., & Rodriguez, M. (2015). Ebola virus: melatonin as a readily available treatment option. *Journal of medical virology*, 87(4), 537-543.
- Aquino-Martinez, R., & Hernández-Vigueras, S. (2021). Severe COVID-19 lung infection in older people and periodontitis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 279.
- Awano, S., Ansai, T., Takata, Y., Soh, I., Akifusa, S., Hamasaki, T., . . . Takehara, T. (2008). Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly. *Journal of dental research*, 87(4), 334-339.
- Badran, Z., Gaudin, A., Struillou, X., Amador, G., & Soueidan, A. (2020). Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Medical hypotheses*, 143, 109907.
- Balaji, T. M., Varadarajan, S., Rao, U. V., Raj, A. T., Patil, S., Arakeri, G., & Brennan, P. A. (2020). Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID 19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression. *Medical hypotheses*, 144, 109936.
- Bao, L., Zhang, C., Dong, J., Zhao, L., Li, Y., & Sun, J. (2020). Oral microbiome and SARS-CoV-2: beware of lung co-infection. *Frontiers in microbiology*, 11, 1840.
- Bassis, C. M., Erb-Downward, J. R., Dickson, R. P., Freeman, C. M., Schmidt, T. M., Young, V. B., . . . Huffnagle, G. B. (2015). Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *MBio*, 6(2), e00037-00015.
- Benedyk, M., Mydel, P. M., Delaleu, N., Plaza, K., Gawron, K., Milewska, A., . . . Potempa, J. (2016). Gingipains: critical factors in the development of aspiration pneumonia caused by *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of innate immunity*, 8(2), 185-198.
- Bernabe, E., Marcenes, W., Hernandez, C., Bailey, J., Abreu, L., & Arora, A. (2020). GBD 2017 oral disorders collaborators. global, regional, and national levels and trends in burden of oral conditions from 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease 2017 study. *J Dental Res*, 99, 362-373.
- Bohn, M. K., Hall, A., Sepiashvili, L., Jung, B., Steele, S., & Adeli, K. (2020). Pathophysiology of COVID-19: mechanisms underlying disease severity and progression. *Physiology*, 35(5), 288-301.

- Botros, N., Iyer, P., & Ojcius, D. M. (2020). Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomedical Journal*, 43(4), 325-327.
- Bourgonje, A. R., Abdulle, A. E., Timens, W., Hillebrands, J. L., Navis, G. J., Gordijn, S. J., . . . Osterhaus, A. D. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of pathology*, 251(3), 228-248.
- Caniglia, J. L., Guda, M. R., Asuthkar, S., Tsung, A. J., & Velpula, K. K. (2020). A potential role for Galectin-3 inhibitors in the treatment of COVID-19. *PeerJ*, 8, e9392.
- Carreras-Presas, C. M., Sánchez, J. A., López-Sánchez, A. F., Jané-Salas, E., & Pérez, M. L. S. (2021). Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral diseases*, 27(Suppl 3), 710.
- Chen, W., Lan, Y., Yuan, X., Deng, X., Li, Y., Cai, X., . . . Deng, X. (2020). Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 469-473.
- Chen, Y., Zhou, R., Yi, Z., Li, Y., Fu, Y., Zhang, Y., . . . Pan, Y. (2018). *Porphyromonas gingivalis* induced inflammatory responses and promoted apoptosis in lung epithelial cells infected with H1N1 via the Bcl-2/Bax/Caspase-3 signaling pathway. *Molecular medicine reports*, 18(1), 97-104.
- Cheng, H., Wang, Y., & Wang, G. Q. (2020). Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(7), 726-730.
- Cheng, W. C., Hughes, F. J., & Taams, L. S. (2014). The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 41(6), 541-549.
- Coke, C. J., Davison, B., Fields, N., Fletcher, J., Rollings, J., Roberson, L., . . . Farmer-Dixon, C. (2021). SARS-CoV-2 infection and oral health: Therapeutic opportunities and challenges. *Journal of Clinical Medicine*, 10(1), 156.
- Connolly, E., Millhouse, E., Doyle, R., Culshaw, S., Ramage, G., & Moran, G. P. (2017). The *Porphyromonas gingivalis* hemagglutinins HagB and HagC are major mediators of adhesion and biofilm formation. *Molecular Oral Microbiology*, 32(1), 35-47.

- Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Leeflang, M. M., Spijker, R., . . . Dittrich, S. (2020). Diagnosis of SARS-CoV-2 infection and COVID-19: accuracy of signs and symptoms; molecular, antigen, and antibody tests; and routine laboratory markers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4).
- Del Pinto, R., Pietropaoli, D., Munoz-Aguilera, E., D'Aiuto, F., Czesnikiewicz-Guzik, M., Monaco, A., . . . Ferri, C. (2020). Periodontitis and hypertension: is the association causal? *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 27(4), 281-289.
- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C., Yu, W.-H., . . . Wade, W. G. (2010). The human oral microbiome. *Journal of bacteriology*, 192(19), 5002-5017.
- Ding, Y., Uitto, V.-J., Haapasalo, M., Lounatmaa, K., Konttinen, Y. T., Salo, T., . . . Sorsa, T. (1996). Membrane components of *Treponema denticola* trigger proteinase release from human polymorphonuclear leukocytes. *Journal of dental research*, 75(12), 1986-1993.
- Dong, W., Xiang, J., Li, C., Cao, Z., & Huang, Z. (2009). Increased expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer is associated with matrix metalloproteinase-1 and-2 in gingival tissues from patients with periodontitis. *Journal of periodontal research*, 44(1), 125-132.
- Dziedzic, A., & Wojtyczka, R. (2021). The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. *Oral diseases*, 27, 703-706.
- Emingil, G., Tervahartiala, T., Mäntylä, P., Määttä, M., Sorsa, T., & Atila, G. (2006). Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase (MMP)-7, extracellular MMP inducer, and tissue inhibitor of MMP-1 levels in periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 77(12), 2040-2050.
- Fakheran, O., Dehghannejad, M., & Khademi, A. (2020). Saliva as a diagnostic specimen for detection of SARS-CoV-2 in suspected patients: a scoping review. *Infectious diseases of poverty*, 9(04), 3-9.
- Feldman, M., La, V. D., Bedran, T. B. L., Spolidorio, D. M. P., & Grenier, D. (2011). *Porphyromonas gingivalis*-mediated shedding of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) by oral epithelial cells: a potential role in inflammatory periodontal disease. *Microbes and infection*, 13(14-15), 1261-1269.

- Fernandes Matuck, B., Dolhnikoff, M., Maia, G. V., Isaac Sendyk, D., Zarpellon, A., Costa Gomes, S., . . . Sousa, S. C. (2021). Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. *Journal of oral microbiology*, 13(1), 1848135.
- Gabison, E. E., Hoang-Xuan, T., Mauviel, A., & Menashi, S. (2005). EMMPRIN/CD147, an MMP modulator in cancer, development and tissue repair. *Biochimie*, 87(3-4), 361-368.
- Gao, Y.-L., Du, Y., Zhang, C., Cheng, C., Yang, H.-Y., Jin, Y.-F., . . . Chen, S.-Y. (2020). Role of renin-angiotensin system in acute lung injury caused by viral infection. *Infection and Drug Resistance*, 13, 3715.
- Genco, R. J. (1996). Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 67, 1041-1049.
- Gomes-Filho, I. S., Cruz, S. S. d., Trindade, S. C., Passos-Soares, J. d. S., Carvalho-Filho, P. C., Figueiredo, A. C. M. G., . . . Scannapieco, F. (2020). Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral diseases*, 26(2), 439-446.
- Graves, D. (2008). Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*, 79, 1585-1591.
- Grossi, S. G., Genco, R., Machtet, E., Ho, A., Koch, G., Dunford, R., . . . Hausmann, E. (1995). Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of Periodontology*, 66(1), 23-29.
- Grossi, S. G., Zambon, J. J., Ho, A. W., Koch, G., Dunford, R. G., Machtei, E. E., . . . Genco, R. J. (1994). Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *Journal of Periodontology*, 65(3), 260-267.
- Gupta, S., Mohindra, R., Chauhan, P., Singla, V., Goyal, K., Sahni, V., . . . Soni, R. (2021). SARS-CoV-2 detection in gingival crevicular fluid. *Journal of dental research*, 100(2), 187-193.
- Gupta, S., Mohindra, R., Singla, M., Khera, S., Kumar, A., Rathnayake, N., . . . Soni, R. K. (2022). Validation of a noninvasive aMMP-8 point-of-care diagnostic methodology in COVID-19 patients with periodontal disease. *Clinical and Experimental Dental Research*, 8(4), 988-1001.
- Gupta, S., Mohindra, R., Singla, M., Khera, S., Sahni, V., Kanta, P., . . . Goyal, K. (2022). The clinical association between Periodontitis and COVID-19. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1361-1374.

- Gupta, S., Sahni, V., Räisänen, I. T., Grigoriadis, A., Sakellari, D., Gieselmann, D. R., & Sorsa, T. (2021). Linking oral microbial proteolysis to aMMP-8 PoC diagnostics along with the stage and grade of periodontitis: A cross-sectional study. *Oral diseases*.
- Gupta, S., Sorsa, T., Brandt, E., Räisänen, I. T., Mohindra, R., & Goyal, K. (2022). Poor oral health may prolong COVID-19 illness. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 1-3.
- Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews immunology*, 15(1), 30-44.
- Hatmi, Z. N. (2021). A systematic review of systematic reviews on the COVID-19 pandemic. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 3(2), 419-436.
- He, R., Lu, Z., Zhang, L., Fan, T., Xiong, R., Shen, X., . . . Jiang, W. (2020). The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. *Journal of Clinical Virology*, 127, 104361.
- Heikkilä, P., But, A., Sorsa, T., & Haukka, J. (2018). Periodontitis and cancer mortality: register-based cohort study of 68,273 adults in 10-year follow-up. *International Journal of Cancer*, 142(11), 2244-2253.
- Herrera, D., Serrano, J., Roldán, S., & Sanz, M. (2020). Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clinical oral investigations*, 24(8), 2925-2930.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Krüger, N., Müller, M., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*.
- Iranmanesh, B., Khalili, M., Amiri, R., Zartab, H., & Aflatoonian, M. (2021). Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatologic therapy*, 34(1), e14578.
- Kara, C., Çelen, K., Dede, F. Ö., Gökmenoğlu, C., & Kara, N. B. (2020). Is periodontal disease a risk factor for developing severe COVID-19 infection? The potential role of Galectin-3. *Experimental Biology and Medicine*, 245(16), 1425-1427.
- Kong, W.-H., Li, Y., Peng, M.-W., Kong, D.-G., Yang, X.-B., Wang, L., & Liu, M.-Q. (2020). SARS-CoV-2 detection in patients with influenza-like illness. *Nature microbiology*, 5(5), 675-678.

- Kornman, K. S. (2020). Future of preventing and managing common chronic inflammatory diseases. *Journal of Periodontology*, 91, S12-S18.
- Kumar, P. S. (2017). From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *The Journal of physiology*, 595(2), 465-476.
- Lauhio, A., Färkkilä, E., Pietiläinen, K. H., Åström, P., Winkelmann, A., Tervahartiala, T., . . . Sorsa, T. A. (2016). Association of MMP-8 with obesity, smoking and insulin resistance. *European journal of clinical investigation*, 46(9), 757-765.
- Lauhio, A., Hästbacka, J., Pettilä, V., Tervahartiala, T., Karlsson, S., Varpula, T., . . . Kolho, E. (2011). Serum MMP-8,-9 and TIMP-1 in sepsis: high serum levels of MMP-8 and TIMP-1 are associated with fatal outcome in a multicentre, prospective cohort study. Hypothetical impact of tetracyclines. *Pharmacological research*, 64(6), 590-594.
- Li, T., Lu, H., & Zhang, W. (2020). Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 687-90.
- Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., & Rengo, G. (2019). Periodontal disease: a risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1414.
- Lo Giudice, R. (2020). The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS CoV-2) in dentistry. Management of biological risk in dental practice. *International journal of environmental research and public health*, 17(9), 3067.
- Ma, Z., Yang, Y., Fan, C., Han, J., Wang, D., Di, S., . . . Reiter, R. J. (2016). Melatonin as a potential anticarcinogen for non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*, 7(29), 46768.
- Mahajan, N., Bahl, A., & Dhawan, V. (2010). C-reactive protein (CRP) up-regulates expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its inflammatory ligand EN-RAGE in THP-1 cells: inhibitory effects of atorvastatin. *International journal of cardiology*, 142(3), 273-278.
- Malek, A. E., Granwehr, B. P., & Kontoyiannis, D. P. (2020). Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies (Vol. 21, pp. e00864): Elsevier.

- Marouf, N., Cai, W., Said, K. N., Daas, H., Diab, H., Chinta, V. R., . . . Tamimi, F. (2021). Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *Journal of clinical periodontology*, 48(4), 483-491.
- Moradkhani, F., Moloudizargari, M., Fallah, M., Asghari, N., Heidari Khoei, H., & Asghari, M. H. (2020). Immunoregulatory role of melatonin in cancer. *Journal of Cellular Physiology*, 235(2), 745-757.
- Mulchandani, R., Lyngdoh, T., & Kakkar, A. K. (2021). Deciphering the COVID-19 cytokine storm: systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical investigation*, 51(1), e13429.
- Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International journal of health sciences*, 11(2), 72.
- Ozaki, K., Inoue, K., Sato, H., Iida, A., Ohnishi, Y., Sekine, A., . . . Hori, M. (2004). Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin- α secretion in vitro. *Nature*, 429(6987), 72-75.
- Patel, J., & Woolley, J. (2020). Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral diseases*.
- Räisänen, I. T., Lähtenmäki, H., Gupta, S., Grigoriadis, A., Sahni, V., Suojanen, J., . . . Sorsa, T. (2021). An aMMP-8 point-of-care and questionnaire based real-time diagnostic toolkit for medical practitioners. *Diagnostics*, 11(4), 711.
- Räisänen, I. T., Umeizudike, K. A., Pärnänen, P., Heikkilä, P., Tervahartiala, T., Nwhator, S. O., . . . Sorsa, T. (2020). Periodontal disease and targeted prevention using aMMP-8 point-of-care oral fluid analytics in the COVID-19 era. *Medical hypotheses*, 144, 110276.
- Roganović, J. R. (2021). microRNA-146a and-155, upregulated by periodontitis and type 2 diabetes in oral fluids, are predicted to regulate SARS-CoV-2 oral receptor genes. *Journal of Periodontology*, 92(7), e35-e43.
- Sahni, V., & Gupta, S. (2020). COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Medical hypotheses*, 144, 109908.
- Sampson, V., Kamona, N., & Sampson, A. (2020). Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections? *British dental journal*, 228(12), 971-975.

- Sanz, M., Ceriello, A., Buysschaert, M., Chapple, I., Demmer, R. T., Graziani, F., . . . Madianos, P. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes research and clinical practice*, 137, 231-241.
- Sanz, M., Del Castillo, A. M., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D'Aiuto, F., Bouchard, P., . . . Graziani, F. (2020). Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of clinical periodontology*, 47(3), 268-288.
- Sehirli, A. O., Sayiner, S., & Serakinci, N. (2020). Role of melatonin in the treatment of COVID-19; as an adjuvant through cluster differentiation 147 (CD147). *Molecular biology reports*, 47(10), 8229-8233.
- Shi, M., Wei, Y., Hu, W., Nie, Y., Wu, X., & Lu, R. (2018). The subgingival microbiome of periodontal pockets with different probing depths in chronic and aggressive periodontitis: a pilot study. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 124.
- Shi, W., Lv, J., & Lin, L. (2020). Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 146, 32-40.
- Sinha, P., Matthay, M. A., & Calfee, C. S. (2020). Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? *JAMA internal medicine*, 180(9), 1152-1154.
- Slominski, R. M., Reiter, R. J., Schlabritz-Loutsevitch, N., Ostrom, R. S., & Slominski, A. T. (2012). Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Molecular and cellular endocrinology*, 351(2), 152-166.
- Slots, J. (2017). Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology 2000*, 75(1), 7-23.
- Sorsa, T., Ding, Y. L., Ingman, T., Salo, T., Westerlund, U., Haapasalo, M., . . . Kontinen, Y. T. (1995). Cellular source, activation and inhibition of dental plaque collagenase. *Journal of clinical periodontology*, 22(9), 709-717.
- Sorsa, T., Gieselmann, D., Arweiler, N. B., & Hernández, M. (2017). A quantitative point-of-care test for periodontal and dental peri-implant diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-1.

- Sorsa, T., Gursoy, U. K., Nwhator, S., Hernandez, M., Tervahartiala, T., Leppilähti, J., . . . Pussinen, P. J. (2016). Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1), 142-163.
- Sorsa, T., Sahni, V., Buduneli, N., Gupta, S., Räisänen, I. T., Golub, L. M., . . . Meurman, J. (2021). Active matrix metalloproteinase-8 (aMMP-8) point-of-care test (POCT) in the COVID-19 pandemic. *Expert Review of Proteomics*, 18(8), 707-717.
- Sorsa, T., Tjäderhane, L., Konttinen, Y. T., Lauhio, A., Salo, T., Lee, H. M., . . . Mäntylä, P. (2006). Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Annals of medicine*, 38(5), 306-321.
- Sukumar, K., & Tadepalli, A. (2021). Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *Journal of International Medical Research*, 49(3), 03000605211002695.
- Şehirli, A. Ö., Aksoy, U., Koca-Ünsal, R. B., & Sayiner, S. (2021). Role of NLRP3 inflammasome in COVID-19 and periodontitis: possible protective effect of melatonin. *Medical hypotheses*, 151, 110588.
- Şehirli, A. Ö., Koyun, D., Tetik, Ş., Özşavcı, D., Yiğiner, Ö., Çetinel, Ş., . . . Kılıç, E. (2013). Melatonin protects against ischemic heart failure in rats. *Journal of pineal research*, 55(2), 138-148.
- Şener, G., Şehirli, A. Ö., Şatıroğlu, H., Keyer-Uysal, M., & Yeğen, B. Ç. (2002). Melatonin prevents oxidative kidney damage in a rat model of thermal injury. *Life sciences*, 70(25), 2977-2985.
- Tan, D.-X., Manchester, L. C., Reiter, R. J., Qi, W.-B., Karbownik, M., & Calvo, J. R. (2000). Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products. *Neurosignals*, 9(3-4), 137-159.
- To, K. K.-W., Tsang, O. T.-Y., Yip, C. C.-Y., Chan, K.-H., Wu, T.-C., Chan, J. M.-C., . . . Kandamby, D. H. (2020). Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 841-843.
- Wang, K., Chen, W., Zhang, Z., Deng, Y., Lian, J.-Q., Du, P., . . . Gong, L. (2020). CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-10.

- Wang, X., Fang, X., Cai, Z., Wu, X., Gao, X., Min, J., & Wang, F. (2020). Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Research*, 2020.
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, 324(8), 782-793.
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., . . . Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International journal of oral science*, 12(1), 1-5.
- Xu, L., Mao, Y., & Chen, G. (2020). Risk factors for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) patients progressing to critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*, 12(12), 12410.
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., . . . Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases*, 94, 91-95.
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). Cytokine storm in COVID-19 and treatment. *J Infect*, 80(6), 607-613.
- Zhang, Q., Zhang, H., Gao, J., Huang, K., Yang, Y., Hui, X., . . . Zhang, Y. (2020). A serological survey of SARS-CoV-2 in cat in Wuhan. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 2013-2019.
- Zhang, W., Du, R.-H., Li, B., Zheng, X.-S., Yang, X.-L., Hu, B., . . . Shi, Z.-L. (2020). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 386-389.
- Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*, 14(2), 185-192.

Zumla, A., Wang, F.-S., Ippolito, G., Petrosillo, N., Agrati, C., Azhar, E. I., . . . Zitvogel, L. (2020). Reducing mortality and morbidity in patients with severe COVID-19 disease by advancing ongoing trials of Mesenchymal Stromal (stem) Cell (MSC) therapy—Achieving global consensus and visibility for cellular host-directed therapies (Vol. 96, pp. 431-439): Elsevier.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 36



**Sudan Gelen Sağlık: İnovatif Algal Biyoteknoloji
Kullanım Potansiyelleri
(Hatice Banu Kesinkaya)**

Sudan Gelen Sağlık: İnovatif Algal Biyoteknoloji Kullanım Potansiyelleri

Hatice Banu Kesinkaya

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoteknoloji Bölümü

E-mail: haticebanu.kesinkaya@erbakan.edu.tr

1. Giriş

Algler, tüm ekosistemlerin bütünlüğünün muhafazası için hayati önem taşırlar. Okyanusların planktonlarında bulunan diyatomlar ve diğer mikroskobik algler, tüm dünyanın ihtiyacı olan fotosentetik karbon ihtiyacının üçte ikisini üretirler. Algler tarafından gerçekleştirilen fotosentez, tüm sularda oksijenli ortam oluşturur (Gümüş ve ark.,2021).

Dünyanın bazı kesimlerinde karın altında yaşayabilen algler, karı baharda kırmızı renge çevirirler. Yine bununla birlikte suda yaşayan canlıların gıda zincirlerinin en önemli üreticileridirler. Bu besim maddeleri depremler gibi yer hareketleriyle su yüzüne çıkmaktadır (Gültekin ve Akın, 2019; İşçimen, 2015)

Okyanuslarda çok büyük algler bulunduğu halde karasal formlar büyük değildir. Bazı büyük kahverengi algler hariç bir algin bütün hücreleri fotosentez yapar veya yapabilen hücrelere çok yakındırlar (Cirik ve Cirik, 2011; Gümüş, 2006).

Alg divisioları sahip oldukları pigment çeşitlerine göre başlıca 3 kategori altında toplanırlar. Birinci grupta Chlorophyta ve Euglenophyta yer alır ve bunlarda klorofil a ve b bulunur (Dural, 1989). İkinci grupta Rhodophyta bulunur ve bunlarda klorofil a vardır ama b bulunmaz. Bunun yerine bazı üyelerinde klorofil d bulunur. Bütün kırmızı algler fikosiyanın (mavi) ve fikoeritrin (kırmızı) biliproteinlerine sahiptir. Birçok alg divisiosu üçüncü grubu Chromophyta olarak adlandırılır ve bunlar klorofil a ve c pigmentlerini içerirler. Pigment içerikleri alglerin sınıflandırılmasında kullanılan başlıca kriterdir (Bowen, 1966; Gamal, 2010). Bunun yanı sıra kloroplast membranlarının bulunup bulunmayışı, kloroplastlarda bulunan her banttaki tilakoid lamel sayısı, hücre çeperinin yapısını oluşturan maddeler ve asimilasyon ürünleri ve onların pozisyonu sınıflandırmada göz önünde bulundurulur (Raja, 2009).

1.1. Alglerin Temel Faydaları

Bazı algler temel enerji olarak ışık ve CO₂ kullanırlar. Bazıları ise organik maddeler üreterek bunlarla beslenirler. Alglerin kullandıkları ve ürettikleri enerjinin miktarını anlayabilmek için şu örneği verebiliriz: Atlantik Okyanusu'ndaki günlük enerji zincirinde, bir yaz gününde okyanus yüzeyine güneşten ulaşan enerji miktarı 2 milyar kaloridir. Bu enerjinin %99.5'lik kısmı yansıtılır ve dağıtılırken sadece %0.5'lik bir oran 1.670.000 gr besin üretmek amacıyla tek hücreli algler tarafından kullanılır (FAO, 2018). Algler bunun %32'sini karbondioksit olarak alır, %8'ini ise organik madde olarak eritir ve dışarı atarlar. %8lik oran, gezegenin ihtiyacı olan organik madde miktarıdır. Söz konusu döngü ile bu organik madde diğer canlılara iletilmiş olur (Tekdal ve Ünek, 2019).

2. Biyoteknoloji ve Algler

Hücre ve doku biyolojisi kültürü, moleküler biyoloji, mikrobiyoloji ve biyokimya gibi doğa bilimleri yanında mühendislik ve bilgisayar mühendisliğinden yararlanarak, DNA teknolojisiyle bitki, hayvan ve mikroorganizmaları geliştirmek, doğal olarak var olmayan veya ihtiyacımız kadar üretilmeyen yeni ve az bulunan maddeler (ürünleri) ele etmek için kullanılan teknolojilerin tümüne biyoteknoloji denilmektedir (Rodgers, 2015).

Başka bir tanıma göre ise biyoteknoloji; Bitki, hayvan veya mikroorganizmaların tamamı yada bir parçası kullanılarak yeni bir organizma (bitki, hayvan ya da mikroorganizma) elde etmek veya var olan bir organizmanın genetik yapısında arzu edilen yönde değişiklikler meydana getirmek amacı ile kullanılan yöntemlerin tamamına denilmektedir (Harhoğlu ve Kutluyer, 2016).

2.1. Biyoteknolojinin Uygulamaları

- 1- İnsan sağlığına yönelik olarak proteinlerin üretilmesi.
- 2- Kanse, AIDS gibi birçok hastalığın tedavisi ve önlenmesinde kullanılacak genetik ürünler elde edilmesi.
- 3- Çok zor şartlara sahip çevrelerde (sıcak, kurak, tuzlu...) yaşayan organizmaların enzimlerini ve biyomoleküllerini saflaştırarak bunların sanayide kullanılması.
- 4- Büyüme geriliği gibi sorunlara çare olacak ya da bulaşıcı hastalıklara karşı koyacak proteinlerin üretimi.
- 5- İnsandaki zararlı genlerin elemine edilmesi.

- 6- Rekombinant ilaç ve aşıları sentezleyecek transgenik bitkilerin geliştirilmesi.
- 7- Bazı hormon,antikor,vitamin ve antibiyotik üretilmesi.
- 8- Aşı, pestisit,tıbbi bitki üretimi.
- 9- Hasar görmüş beyin hücrelerinin ve omuriliğin onarımı.
- 10- Yeni sebze ve meyve üretimi.
- 11- Organik atıkları metabolize edecek bakterilerin elde edilmesi.

2.2. Biyoteknolojinin Topluma Sağladığı Yararlar

Sağlık alanındaki yararları:

- Hastalıkların erken tanımında,tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi.
- DNA, sentetik,peptit,rekombinant aşı endüstrisinin geliştirilmesi.
- Biyoteknoloji ile üretilen ilaçların geliştirilmesi.
- Tedavi amaçlı yapay hücre,doku,organların klonlama yöntemi ile yapılıp saklanması.
- Genetik hastalıkların önlenmesi ve azaltılması için kök hücrelerin saklanması.
- Kanselerde gen tedavisi uygulamalarının geliştirilmesi.

Tarımsal alandaki yararları:

- Tarım ürünlerinde verimi etkileyen biyolojik ajanlara karşı (bakteri,virüs,mantar) dayanıklı bitki türleri geliştirme çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalarda çevreye zarar veren kimyasal ilaçlar kullanılmadan bitkiler daha elverişli hale getirilmektedir.
- Bitkilerde faydalı maddeler (buğdayda lizin,baklada metiyonin gibi) zenginleştirilerek daha kaliteli ürünler elde edilmektedir.
- Özellikle buğday,pamuk,yağ bitkileri,domates gibi stratejik önemi olan bitkilerin melezleme yöntemi ile yeni çeşitleri elde edilmekte yapay tohum olanakları araştırılmaktadır.

Hayvancılık alanındaki yararları:

- Türkiye için özgün olan hayvan ırklarının genomları belirlenerek devamlılığı sağlanmaktadır.
- Hayvanların daha verimli,daha sağlıklı,daha kaliteli üremelerini sağlamak için modern tekniklerle çalışmalar yapılmaktadır.

- Hayvanların daha sağlıklı olması için aşılar üretilmektedir.

Gıda üretimindeki yararları:

- Sağlığa zararlı gıda üretiminin tespiti, önlenmesi, gıdada zararlı maddelerin tespitine yarayan tekniklerin geliştirilmesi çalışılmaktadır.
- Genleri değiştirilmiş gıdaların dünya standartlarına uygun olması, insan ve çevreye zarar vermemesi bunlar için yasal denetimler yapılması gereklidir.

Diğer alanlardaki yararları:

- Rekombinant teknikler protein ve antikor üretimi, aşılarda geliştirilmesi, hormon üretimi
- Kriminal çalışmada DNA analizi.
- Tarım alanında çeşitli zor şartlara uygun bitki türlerinin geliştirilmesi.
- Yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi.
- Hızlı tanı yöntemleri için spesifik genler, nükleotitler, peptitleri kullanarak hasta başı tanı kitleri geliştirme çalışmaları yapılmaktadır.

2.3. Alglerin Besin Olarak Kullanımı

Nüfusun hızla çoğaldığı, beslenme sorununun giderek arttığı günümüzde, alglerden yararlanma çalışmaları da artmaktadır. Deniz alglerinden, agar-agar, alginat ve karragenan gibi önemli ekstraksiyon ürünleri elde edebilmektedir, ayrıca doğrudan beslenme amacıyla kullanılmaktadır (Alçay ve ark., 2017). Deniz algleri taze (salata şeklinde), kurutulmuş olarak ve pişirilerek (yemek, çorba, sos şeklinde) tüketilmektedir. Agar-agar, alginat, karragenan, jelleştirici, yoğunlaştırıcı, süspansiyon haline getirici özellikleriyle reçel, marmelat, kremler, jöle yapımında, dondurmacılıkta kristal oluşumunu engelleyici olarak kullanılmaktadır (Indergaard ve Minsas, 1991).

2.4. İnsan Besini Olarak Kullanılan Mikroalgler

Mikroalgler zengin protein, karbonhidrat ve yağ asidi içeriğine sahiptirler. Besin değeri yüksek olan bu organizmalar, sucul hayvanlar için makronütrient, vitamin ve iz elementlerin en önemli kaynağıdır. Mikroalglerin bileşiminde bulunan ana ham madde ham proteindir (Macartain ve ark., 2007).

Ayrıca mikroalglerin vitamin bakımından zengin olduğu, özellikle vitamin B12 miktarının çokluğu dikkat çekmektedir. Proteince zengin mikroskobik algler bol miktarda K, Na, Mg, Ca, P, S, Fe gibi mineral maddeleri ihtiva

etmektedir. Bu mineral maddelerin oranı mevsimlere göre az ya da çok değişiklikler göstermektedir (Kesinkaya ve ark.,2020). Bu alglerin içerdikleri nükleik asit miktarları da ihmal edilemeyecek değerlerdedir.

Açık sahalarda mikroalglerin kültürü yalnız sıcak aylarda ya da belirli sıcaklık derecesine eriştiğinde mümkün olmaktadır. Soğuk ve uzun kış mevsimine sahip iklimlerde verim dar bir alanda kalmaktadır (Tzovenis ve ark., 2009). Mikroalglerden *Scenedesmus* tozunun taze ıspanak tadında olduğu görülmüştür. 50 gr'lık bir porsiyon *Scenedesmus* çorbasının 150 gr yaş ağırlıkta dana etinin içerdği protein değerine eşit olduğu görülmüştür (Shah ve ark., 2016).

Spirulina, mavi-yeşil algler grubuna ait mikroskopik bir yosun türüdür. Spirulina dünyanın çeşitli bölgelerdeki göllerde doğal olarak yetişen ve son 35-40 yıl içersisinde de laboratuvar vehavuz koşullarında yoğun üretimi yapılan zengin bitkisel bir besin kaynağıdır (Borowitzka ve ark., 1984). Spirulina laboratuvar koşullarında belirli yoğunluğa hacime gelene kadar bakıldıktan sonra, sera koşullarındaki beton havuzlara aktarılır. Ürünün gelişmesi ve çoğalması için ortama besin tuzları ilave edilir (New ve Wagner, 2000). Olgunlaşan Spirulinalar sudan süzülerek kurutulduktan sonra herhangi bir işleme tabi tutulmadan doğal haliyle toz olarak ya da tablet haline getirilerek tüketilir (Patil ve ark., 2007; Raja ve ark., 2004). Spirulina zengin bir mikro besleyici, antioksidan, aminoasit, vitamin ve mineral kaynağıdır. Spirulina ,%65 protein oranı ile herhangi bir doğal besin maddesinden çok daha fazla protein içerir ayrıca proteinin sindirilebilme derecesi yüksektir. %15-20 yağ oranına sahiptir ve çoklu doymamış yağ asitleri oranı yüksektir (Spolaore ve ark., 2006). Spirulina; tiamin, niasin, riboflavin ve beta karoten içeriğine sahiptir,ayrıca doğadaki en zengin bitkisel vitamin B12 kaynağıdır. Emilim oranı yüksek ve zengin kalsiyum içeriğine sahiptir (Muller-Feuga, 2004).

2.5. İnsan Besini Olarak Kullanılan Makroalgler

Özellikle Doğu Asya'da algler insan besini olarak kullanılmaktadır. Genellikle kırmızı algler nadiren yeşil algler ve kahverengi algler doğrudan doğruya veya parçalara ayrılarak diğer besinlerle karıştırılarak tüketilmektedir (Torrisen ve ark., 1989).

Kuzey Avrupa ve Kuzey Afrika'da esmer alglerden *Alaria* ve *Laminaria*'nın tallusları besin olarak tüketilir. Uzak doğu ülkelerinde *Poryphra* (kırmızı alg) Asakusa nori ve sushi *Laminaria* komb olarak tüketim bulunmaktadır. Kuzey Avrupa ülkelerinde , *Porpyhra*, *Palmaria*, *Chondrus* besin olarak kullanılmaktadır. Filipin'de; *Caulaerpa* (ülkemizde de bulunmakta), Japonya'da *Ulva* ve *Enteromorpha* salatası yapılarak tüketilen

alg türleridir. Spirulina; 100'den fazla besleyici ihtiva eder. Çiğ ıspanaktan 58,sığır ciğerinden 28 kat daha fazla demir içermektedir (Duru ve Kargın, 2013).

Dünya genelinde yardımcı besin ürünü olarak kullanılmaktadır. Konbu (*Laminaria*); Japonya'da *Laminaria* ve ilgili bazı türler uzun zamandır besin maddesi olarak kullanılan makroalglerdendir ve bunların hepsine birden 'konbu' adı verilir (Gill ve Valivety, 1997). Son dönemlerde, konbu bir enerji kaynağı olarak düşünülmüştür ve yetiştiriciliği başarıyla yapılmaktadır. Çin'de elde edilen konbunun %32'si alginat üretiminde hammadde olarak kullanılmaktadır. Mor laver (Nori); insan besini olarak kullanılan makroalglerden, mor laver dünyada yaklaşık 50 türü içeren, büyük taksonomik gruplardan oluşur ve 20 türü Japonya'da bulunur. Türler tek tek morfolojik olarak az ya da çok birbirinden farklı oldukları gibi, tek bir tipte bile oldukça büyük çeşitlilik gösterirler (Apt ve Behrens, 1999). Yeşil laver (aonori): İnsan besini olarak kullanılan bir diğer makroalg, Aonori, deniz marulu(*Ulva*) veya gerçek yeşil laver (*Enteromorpha*) ve *Monostrama* gibi çeşitli yeşil deniz algleri karışımının ticari adıdır. Bu yeşil alglerden *Monostrama latissimum* ve *Enteromorpha prolifera* günümüzde ticari amaçlarla yetiştirilmektedir (Nsizawa,1985). Bu algler %20-26 protein ve %19-23 mineral madde içermektedirler. *Enteromorpha*'nın sodyum içeriği diğerlerine nazaran daha düşük,ancak kalsiyum ve demir içeriği daha yüksektir. B grubu vitaminleri açısından zengindirler, özellikle *Enteromorpha*'da B grubu vitaminler daha yüksek değerdedir (Gökpınar ve ark., 2006). Hiziki; Japonya'da insan besini olarak kullanılan makroalglerden elde edilen tipik bir besin maddesidir ve *Hizikia fusiforme*'den elde edilir. Hasattan sonra algler deniz suyu ile yıkanır ve güneşte kurutularak suboshi hiziki elde edilir. Ancak bu ürün,buruk bir tadı olmasından dolayı,doğrudan besin maddesi olarak kullanılmaz,ikincil ürünler için hammadde olarak kullanılır (Brown ve ark., 1999). Wakame; Japonya'da wakame ürünleri çoğunlukla '*Undaria pinnatifida*'dan yapılmaktadır. Wakame yaprakları,hasattan sonra ilk olarak deniz suyu ile daha sonra tatlı su ile yıkanır ve yaprakların orta damarları uzaklaştırılacak şekilde ikiye ayrılır. Daha sonra güneşte veya sıcak hava yardımı ile kurutulur. Elde edilen ürüne suboshi wakame denir ve ürün bu forma ticari olarak değerlendirilir (Hilmi, 1994).

2.6. Mineral Kaynağı Olarak Alglerin Kullanımı

Deniz yosun ürünleri toprakta uzun müddet kaldıkları zaman parçalanarak bol miktarda azot ve kalsiyum ortaya çıkarmaktadırlar. Ayrıca iz element olan magnezyum,mangan,bor,demir,çinko,bakır ve kobalt bulundurmaktadır.

Deniz yosunlarının bütün bu etkileri içerisinde bulunan; makro ve mikro elementler, bitki büyüme düzenleyici betainler gibi bileşiklerden kaynaklanmaktadır (Bai ve ark., 2011).

2.7. Hayvan Yemi Olarak Kullanılan Algler

Phaeophyceae, Rhodophyceae ve bazı yeşil algler besin kaynağı olarak bir çok hayvan yemi üretiminde kullanılır. Bunun yanı sıra Protozoa, Crustaceae, balıklar ve diğer sucul canlıların en büyük besin kaynağı planktonik alglerdir (Plaza ve ark., 2010).

Ascophylum, domuzlar, sığırlar ve diğer çiftlik hayvanları için önemli bir karbonhidrat kaynağı haline gelmiştir. Fransa, İngiltere, İrlanda ve İzlanda'nın kıyı bölgelerinde deniz yosunları taze veya işlenmiş besin olarak hayvan besiciliğinde kullanılmaktadır (Aktar ve ark., 2010).

2.8. Tarım Alanında Algler

Günümüzde deniz yosunları birçok ülkede, gerek sıvı ekstrakt gerekse direkt olarak toprağa karıştırılmak suretiyle kullanılmaktadırlar. Toprağa direkt olarak karıştırıldıklarında; toprak yapısının düzeltilerek, toprak verimliliğinin uzun süre korunması amaçlanmaktadır (Blunden, 1991; Chapman ve Chapman, 1980). Deniz yosunlarının çok eski zamanlardan beri topraktan, gübre olarak kullanıldığı biliniyorsa da yalnızca 40-50 yıldan beri deniz yosun ekstraktlarının yapraklarda püskürtme yolu ile uygulanmasının da verim ve ürün kalitesini arttırdığı anlaşılmıştır (Cirik ve Cirik, 2011).

Algler tüm dünyada, tarımsal alanda, biyo-gübre olarak kullanım bulur. Eski yıllardan beri, alg gübreleri çok özen isteyen, özel kültürler için kullanılır. Örneğin, Fransa'nın Atlantik kıyılarındaki seralarda sebze yetiştiricileri tarafından çilek gübrelenmesinde mikroalglerden yararlanılır (Bendary ve ark., 2013). Gübre materyali olarak yalnız kahverengi algler değil, yeşil ve kırmızı algler de kullanılır. Brezilyalı balıkçılar, sahillerde bol olan alglerden *Hypnea* türlerini toplayıp, bunları Hindistan cevizi ve palmyelerin kuvvetli kök yapmaları için gübre olarak değerlendiriyorlar (Carillo ve ark., 2012; Lum ve ark., 2013). Yine Brezilya'da yeşil alglerden *Ulva*, *Enteomorpha* da aynı amaçlar için toplanıp, değerlendiriliyor (Indergaard ve Minsaas, 1991).

Fransa sahillerinde, "maerly" olarak bilinen bazı kırmızı yosunlar, %80 kalsiyum karbonat içerdiği için asitli topraklarda ve turbalarda toprak Ph'sını düzenlemek için kireç yerine kullanılmaktadır. Deniz yosunu ekstresinin yaprak ve toprağa uygulanabileceğini, ancak topraktan yapılan uygulamalarda daha fazla deniz yosunu ekstraktı kullanılması gerektiği rapor edilmiştir. Fransa, İngiltere, İrlanda ve İzlanda'nın kıyı bölgelerinde deniz yosunları

taze veya işlenmiş besin olarak hayvan besiciliğinde kullanılmaktadır (Cirik ve Cirik, 2011).

Yine Fransa'da "SM3" olarak adlandırılan ekstraktın yapımında, *Fucus serratus* ve *Laminaria* türlerinden yararlanılmaktadır. Bugün pazarlanmakta olan , Güney Afrika'da *Ecklonia maxima* türünden hazırlanmaktadır. Yine "Algifert" Norveçli bir şirket tarafından ; "Seagro" adıyla Avustralya'da imal edilmektedirler (Alçay ve ark., 2017).

Bu ürünler, hem kuru hem de ıslak deniz yosununun sıcak su ekstrelerinden hazırlanmaktadır. Bazen de ekstraksiyona hidrolizi kolaylaştırmak için sodyum karbonat eklenmektedir (Ohshima, 1998). Okyanuslar ve denizler; vitamin, mineral ve iz elementlerin zengin kaynağıdır, deniz yosunları da tıpkı bir sünger gibi bu elementleri yüksek konsantrasyonlarda absorbe etme yeteneğindedirler. Bu nedenle deniz yosunları eskiden beri diğer alanlarda olduğu gibi tarımda da çok geniş bir kullanım alanı bulmuştur (Say ve ark., 2010).

Deniz yosun ekstraktlarının dünya tarımında kullanımı sonucunda; daha iyi kök gelişmesi sağlamak, çimlenme ile meyve ve sebzelerin depo ömrünü artırmak, daha koyu renkli, büyük çiçek ve yaprak oluşumunu sağlamak, hastalık ve zararlılar ile don, kuraklık gibi stres koşulları ve olumsuz toprak koşullarına dayanımın artırılması, topraktaki besin elementlerinin alımının artırılması, bitkilerin daha uzun süre genç kalmalarını sağlamak gibi bir çok farklı etkileri kaydedilmiştir (De Roeck-Holtzhuer, 1991; Mourtisen, 2013).

2.9. Yakıt Üretiminde Kullanılan Mikroalgler

Son yıllarda baş gösteren petrol bunalımı yeni enerji kaynaklarının gündeme gelmesini sağladı. Bu amaçla biyogaz ve yenilenebilir yakıt üretimi gün geçtikçe önem kazanmaktadır (Marquez ve ark., 2014). Günümüz çalışmaları, mikroorganizma yağlarından enerji elde edilmesi ve dizel yakıtların yerine kullanımları üzerine yoğunlaşmaktadır.

Alglerin yapısındaki yağ ve hidrokarbonlar stoplazmada depo ürün parçacığı; hücre içinde farklı organellerin zar bileşenleri; hücre dışı yapısına katılan bileşenler olarak üç farklı biçimde organizma içinde bulundurulabilir (Toprak ve ark., 2002).Yapılan çalışmalar sonucu alglerden elde edilen bazı kuru lipid ağırlıklarının, algin toplam vücut ağırlığının oranları şöyle: *Scenedesmus* %12-40, *Chlorella* %14-22, *Dunaliella* %6-8, *Synechococcus* %11, *Botryococcus*'un potansiyel yakıtlarla karşılaştırılması sonucu, diğer alternatif yakıtlardan daha fazla yenilebilen likitli yakıtlar elde edilebileceği ortaya çıkıyor (Angiş ve Oğuzhan, 2008). Bu fazladan elde edilen enerjiye neden olan temel faktör, algin az ya da çok oranlarda hidrokarbon içermesi *Chlorophyceae* ve *Cyanobacteria*'larda kuru materyalin ağırlığının %5'inden

az bir miktarına denk gelen oran, *Botryococcus braunii*' de %90'laşıyor. Yani farklı çevresel koşullarda, biriken lipid oranı da değişmektedir. Normal koşullarda kuru ağırlığın %20-40'ı lipid iken, bu oran *Botryococcus*'ta biraz yukarıda da vurguladığımız gibi, %90 oranındadır. Bu nedenle, *Botryococcus*, yakıt araştırmalarında tercih edilen bir organizma olarak karşımıza çıkmaktadır. Özetle mikroalgler içerdikleri geniş spektrumlu yağ ve petrol uygulama potansiyelleriyle oldukça değerli kaynaklardır (Şahin, 2019).

2.10. Atıkların Arıtılmasında Algler

Evsel ve endüstriyel kaynaklardan atıklar, çözünmüş ya da askıdaki organik ve inorganik bileşikler içerir (Hemaiswarya ve ark., 2011). Bu atıkların temizlenme prosesleri oksijenli bir ortamda gerçekleşir ve bu oksijenlendirme bazı algler tarafından sağlanır (Koray, 2002; Borowitzka ve ark., 1992). Ayrıca, temizlenmesi güç olan azot ve fosfor bileşikler alglerin bulunduğu tanklara alınarak, algler tarafından besin kaynağı olarak kullanılmaları suretiyle ortamdaki uzaklaştırılabilirler (Kargın, 2006).

2.11. İlaç Sanayisinde Alg Kullanımı

Algler, yağ ve mumların çözeltilerine akıcılık kazandırmak için kullanılır ve antibiyotik, hormon, vitamin gibi maddeleri içilebilir hale getirirler. Ayrıca düşük kalorili ve tok tutucu yiyeceklerin imalinde kullanılır (Turan, 2007).

3. Sonuç

Günümüzde makroalg biyoteknoloji alanında çalışmalar daha çok algal biyomastan kıymetli metabolitleri ticari olarak üretmek için verimli alg kültür teknolojileri üzerine yönelmiştir. Algler hücre içinde depoladıkları değerli metabolitleri sayesinde, gıda desteği ve sağlık koruyucu, hayvan yemi, toprak yapısını iyileştirici özellikleri nedeniyle gübre olarak, doğal gıda boyası, kozmetik sanayinde kullanımları gibi farklı alanlarda kullanılabilirlikleri gibi, metal bağlama yetenekleri sayesinde atık su arıtımında kullanılabilirler. İnsan hayatına bu kadar önemli katkılar sunan algler hakkında çalışmalar halen devam etmektedir.

4. Referanslar

- Aktar S, Elgin Cebe G (2010). Alglerin Genel Özellikleri, Kullanım Alanları ve Eczacılıktaki Önemi, Ankara Ecz. Fak. Derg, 39(3):237-264.
- Alçay A, Bostan K, Dinçel E, Varlık C (2017). Alglerin İnsan Gıdası Olarak Kullanımı. Aydın Gastronomy, 1(1):47-59.

- Apt KE, Behrens PW (1999). Commercial developments in microalgal biotechnology. *Journal of Phycology*, 35: 215–226.
- Bai MD, Cheng CH, Wan HM, Lin YH (2011). Microalgal pigments potential as by products in lipid production. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*, 42(5): 783-786. 23.
- Bendary MM, Bassiouni MI, Ali MF, Gaafar HM, Shamas AS (2013). Effect of premix and seaweed additives on productive performance of lactating Friesian cows. *Int. Res. J. Agric. Sci. Soil Sci.* 3:174–181.
- Blunden G (1991). Agricultural Uses of Seaweeds and Seaweed Extracts. in: *Seaweed Resources in Europe: Uses and Potential*. Ed. Guiry, M., Blunden, G., John Wiley and Sons, New York, p: 66– 81.
- Borowitzka LJ, Borowitzka MA, Moulton TP (1984). The mass culture of *Dunaliella salina* for fine chemicals: From laboratory to pilot plant. *Hydrobiologia* 116: 115–121.
- Bowen HJM (1966). *Trace Elements in Biochemistry*, Academic Press, London and New York.
- Chapman, V.J., Chapman, D.G., 1980. *Seaweeds and Their Uses*. 2nd Edition. London.
- Cirik Ş, Cirik S (2011). Su bitkileri I-Deniz Bitkilerinin Biyolojisi, Ekolojisi ve Yetiştirme Teknikleri, Ege Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Yayınları, 58:135-145. Content in eggs laid by hens fed with marine algae and sardine oil and stored at different times and temperatures. *J. Appl. Phycol.* 24(3):593–599.
- Dural B (1989). Taxonomic investigation of the order Ulvales in Çandarlı Bay II. Ulvaceae A) *Ulva* L. species, *Doğa Turkish Journal of Botany*, 13:474-486
- FAO, 2018. *Dünyada Balıkçılık ve Su Ürünleri Yetiştiriciliğinin Durumu, Sürdürülebilir Kalkınma Amaçlarının Uygulanması*.
- Gamal AA (2010). Biological importance of marine algae, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18, 1- 25.
- Gill, I., & Valivety, R. (1997). Polyunsaturated fatty acids: Part 1. Occurrence, biological activities and applications. *Trends in Biotechnology*, 15: 401–40.

- Gökpınar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y (2006). Algal antioksidanlar. Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi, 2 -Ek (1/1): 85-89.
- Gümüş G (2006). Deniz Marulunun Kimyasal Kompozisyonunun Araştırılması, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.
- Gümüş, N. E. , Aşıkkutlu, B. , Kesinkaya, H. B. & Akköz, C. (2021). Comparison Of Heavy Metal Absorption Of Some Algae Isolated From Altınapa Dam Lake (Konya) . Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences , 6 (1) , 50-56 . DOI: 10.35229/jaes.809876.
- Gültekin F, Akın S (2019). İşlenmiş Et Ürünleri ve Gıda Katkı Maddeleri. Journal of Halal Life Style, 1:1.
- Harlıoğlu A, Kutluy F (2016). Balıklarda Sperm Kalitesine Yağ Asitlerinin Etkisi. Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi, 2(3):37-45.
- Hemaiswarya S, Raja R, Kumar RR, Ganesan V, Anbazhagan C (2011). Microalgae: a sustainable feed source for aquaculture. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 27: 1737–1746.
- Indergaard M, Minsaas J (1991). Animal and Human Nutrition in: Seaweed Resources in Europe: Uses and Potential. Ed. Guiry, M., Blunden, G., John Wiley and Sons, New York, p: 22 – 65.
- İşçimen B, Kutlu Y, Uyan A, Turan C (2015). Merkez-kenar uzunluğu yöntemi kullanılarak iki sırt yüzgeçli balık türlerinin sınıflandırılması. Sinyal İşleme ve İletişim Uygulamaları Kurultayı. Conference Paper. Researchgate, 16-19 Malatya, 2015.
- Kargın YH (2006). Mikroalg Üretimi İçin Fotobiyoreaktör Tasarımları. Ege Journal of Fisheries&Aquatic Sciences, Cilt/Volume 23, Ek/Suppl. (1/2): 327-332.
- Kesinkaya, H. B. , Gümüş, N. E. , Aşıkkutlu, B. , Akköz, C. , Okudan, E. Ş. & Karakurt, S. (2020). Macro and Trace Element Levels of Green Algae *Codium fragile* (Suringar) Hariot 1889 From Dardanelles (Çanakkale/Turkey) . Anadolu Orman Araştırmaları Dergisi , 6 (2) , 55-61 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/ajfr/issue/59066/798212>.
- Koray T (2002). Denizel fitoplankton (Ders kitabı), Ege Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Yayınları, 32:147-14.

- Lum KK, Kim J, Lei XG (2013). Dual potential of microalgae as a sustainable biofuel feedstock and animal feed. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 4:53.
- MacArtain P, Gill CIR (2007). Mariel Brooks, M., Campbell, R., Rowland, I.R. (2007). Nutritional Value of Edible Seaweeds. *Nutrition Reviews*, 65(12) :535–543.
- Marquez GPB, Santiañez WJE, Trono Jr, GC, Montaña MNE, Araki H, Takeuchi, H., Hasegawa T (2014). Seaweed biomass of the Philippines: Sustainable feedstock for biogas production, *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 38: 1056-1068.
- Muller-Feuga A. (2004). Microalgae for aquaculture: the current global situation and future trends. In: Richmond A.
- New MB, Wagner CV (2000). Freshwater prawn culture. Blackwell Science, Oxford, pp. 1–11.
- Ohshima T (1998). Recovery and use of nutraceutical products from marine resources. *Food Technology*, 52(6):50-55.
- Patil V, Kallqvist T, Olsen E, Vogt G, Gislerød HR (2007). Fatty acid composition of 12 microalgae for possible use in aquaculture feed. *Aquaculture International*, 15: 1–9.
- Plaza M, Santoyo S, Jaime L (2010). Screening for bioactive compounds from algae. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51(2)450–455
- Raja R, Anbazhagan C, Lakshmi D, Rengasamy R (2004). Nutritional studies on *Dunaliella salina* (Volvocales, Chlorophyta) under laboratory conditions. *Seaweed Resources Utilization*, 26: 127– 146.
- Raja R, Hemaiswarya S (2010). Microalgae and immune potential a chapter in dietary components and immune function–prevention and treatment of disease and cancer. In: Watson RR, Zibadi S, Preedy VR (eds) Humana Press/Springer, ISBN: 978-1-60761- 060-1, USA, pp. 517– 529.
- Rodgers AB. Dietary Guidelines for Americans 2015-2020 Eighth Edition, USA.
- Say AN, Keriş ÜD, Şen Ü, Gürol MD (2010). Mikroalglerden Biyokütle Enerjisi Üretimi ve Türkiye. VII. Ulusal Temiz Enerji Sempozyumu, UTES, 10. 1-5 Aralık 2010. Bursa. P:263 – 271.

- Shah MM, Liang Y, Cheng JJ, Daroch M (2016). AstaxanthinProducing Green Microalga Haematococcus pluvialis: From Single Cell to High Value Commercial Products. *Frontiers in plant science*, 7:531.
- Spolaore P, Joannis-Cassan C, Duran E, Isambert A (2006). Commercial applications of microalgae. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 101: 87–96.
- Şahin K (2019). TÜBA-GIDA ve BESLENME ÇALIŞMA GRUBU: Su Ürünleri ve Sağlık. TUBA raporları. Sayfa 5.
- Tekdal D, ve Ünek C (2019). Türkiye’de Bazı Ekstrem Çevre Koşullarında Yaşayan Mikroalgal sensu lato Biyoçeşitliliğin Önemi. *Bağbahçe Bilim Dergisi*. 66-72.
- Toprak İ, Şentürk Ş, Yüksel B, Özer H, Çakır B, Bideci A (2002). Gıda katkı maddeleri. Ankara T.C. Sağlık Bakanlığı Hacettepe Üniv. Temel Sağlık Hizmetleri Beslenme ve Diyetetik Genel Müdürlüğü Bölümü.
- Torrissen OJ, Hardy RW, Shearer KD (1989). Pigmentation of salmonids carotenoids deposition and metabolism, *Aquatic Sciences*, 1:209-225.
- Turan G (2007). Su Yosunlarının Thalassoterapi’de Kullanımı. Ege Üniversitesi Su Ürünleri Anabilim dalı, Yetiştiricilik Bölümü. Doktora tezi. pp.20 -25.
- Tzovenis I, Fountoulaki E, Dolapsakis N (2009). Screening for marine nanoplanktic microalgae from Greek coastal lagoons (Ionian Sea) for use in mariculture. *J Appl Phycol* 21:457.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 37



**Kanatlılarda Böceklerin Alternatif Besin Kaynağı
Olarak Kullanımının Büyüme ve Gelişmeye Etkisi**
(Rahile Öztürk, Emre Arslan, Orhan Çetin)

Kanatlılarda Böceklerin Alternatif Besin Kaynağı Olarak Kullanımının Büyüme ve Gelişmeye Etkisi

Rahile Öztürk¹, Emre Arslan², Orhan Çetin²

¹*Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Konya, rozturk@selcuk.edu.tr*

²*Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootekni Anabilim dalı, Konya, emre.arslan@selcuk.edu.tr, ocetin@selcuk.edu.tr*

1. Giriş

İnsanlar, eski zamanlardan günümüze kadar, pek çok ihtiyaçları için hayvanlardan faydalanmışlardır. Hayvanları özellikle protein kaynağı olarak kullanmaya ve yetiştirme yoluna gitmişlerdir. Bir hayvanın yetiştirilmesinden yüksek verim elde etmek için, o türün biyolojik özelliklerinin ve yaşadığı çevre ile etkileşiminin bilinmesi elzemdir. Örneğin kültür ırklarının kendi uyum sağladıkları çevreye göre yeni çevrelerinde beklenen performansı gösterememeleri, genotip ve çevre interaksyonun önemini bizlere bir kez daha hatırlatır.

Hayvan yetiştiriciliğinde kârlı bir üretim faaliyeti için, hayvanların büyüme ve gelişmeleri boyunca ihtiyaç duydukları besin maddelerinin dengeli bir şekilde karşılanması oldukça önemlidir. Yetiştiriciliği yapılan hayvanların kısa süre içerisinde maksimum canlı ağırlığına ulaşabilmesi, rasyonlarında ihtiyaç duyulan yüksek protein ve enerji değerlerinin sağlanması ile mümkün olabilir. Bu bağlamda akla gelen sektörlerden biri de etlik piliç üretimidir. Bu türün ticari amaçlı yetiştiriciliğinde, hedef canlı ağırlığa ve yemden yararlanma oranına kontrollü çevre şartlarının sağlanması ile ulaşılabilir. Kanatlı sektöründe hayvan yemlerinin, toplam üretim maliyetlerinin yaklaşık %70' ini oluşturduğu bilinir. Dolayısıyla maliyeti düşük ve kaliteli yemlerin kullanımı, işletmenin kârlılığını da büyük ölçüde etkileyecektir.

Bu çalışma, canlıların gelecek yıllarda değişme ihtimali yüksek olan yeme içme alışkanlıklarından yola çıkılarak, böceklerin hayvanlarda alternatif besin kaynağı olarak kullanım olanaklarını araştırmak, canlıların büyüme ve gelişmelerini ne şekilde etkilediğini incelemek amacıyla yapıldı. Ayrıca, böcek kökenli protein kaynaklarının besin madde içeriği, sindirilebilirlikleri, fonksiyonel özellikleri ve kanatlı beslemede kullanılabilme olanakları ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildi.

1.1. Kanatlılarda Verimi Etkileyen Çevre Faktörlerinden “Stres”

Stres, strese neden olan etkenler ile organizmanın savunma mekanizmaları arasındaki karşılıklı etkileşimdir. Hayvanlarda vücudun sabit iç dengesini (homeostasi) tehdit eden stres faktörleri iç ya da dış kaynaklı durumlardır. Stres; sağlık, verim, davranış ve fizyolojik parametrelerin değerlendirilmesi ile belirlenebilir. Herhangi bir stres faktörüne verilen yanıt, merkezi sinir sistemi tarafından, uyarıların canlının vücut dengesine potansiyel bir tehdit olarak algılanmasıyla başlar. Diğer bir deyişle, bir stresörün hayvandaki davranışsal ve fizyolojik etkisi, büyük ölçüde bu faktörlerin canlı tarafından nasıl algılandığına ve canlının davranışsal yanıt biçimine bağlıdır. Stres altındaki hayvanların hastalıklara duyarlılıkları artmakta, bunun sonucuna işletmelerin daha fazla ilaç kullanılmasına neden olmaktadır. Hayvansal ürünlerde ilaç kalıntıları artmakta ve bu da halk sağlığını tehdit etmektedir. Hayvanlarda çeşitli stres faktörleri homeostasisin ve metabolizmanın değişmesine yol açmakta, bu da hayvanlardan elde edilen verimin düşmesine neden olabilmektedir.

Organizma, çeşitli iç ve dış faktörlerin (açlık durumu, korku, sıcaklık, gürültü, yerleşim sıklığı, hastalık vb.) etkisi altındadır. Organizmada savunma uyandırıcı etkilere stres faktörleri denir. Aşırı sıcak ve soğuk koşullar, yemle alınan çeşitli toksinler (özellikle mikotoksinler), kötü bakım koşulları (birim alana düşen hayvan sayısı, taşıma sırasındaki hatalar, beslenme vb.), bazı enfeksiyonlar ve kimyasal maddeler önemli stres faktörleri olarak bilinmektedir. Hayvanların sağlıklı ve verimli olmaları için onların stres koşullarından uzak tutulması gerekmektedir. Stres faktörlerinden biri de beslenme koşullarıdır.

1.2. Beslenme

Yem, kanatlı üretiminde girdiler içindeki en önemli unsurdur. Dünyada üretilen yem hammaddelerinin %40'ı kanatlı sektöründe kullanılmaktadır. Kümes hayvanları, tüy gelişimi, et ve yumurta üretimi için yüksek miktarda protein, aminoasit ve enerjiye gereksinim duyarlar. Bitkisel kaynaklı yemlerin amino asit içerikleri, protein kaliteleri ve mineral oranları, diğer yemlere göre daha düşüktür. Bu nedenle yemlerde kullanılan mısır ve soya küspesi bazen kanatlı hayvanların besin ihtiyaçlarını karşılamada yeterli olmaz. Böyle durumlarda daha pahalı olan balık unu gibi ürünler kullanılır. Halbuki balık unu, maya ve malt gibi ürünlerle kıyaslanabilir düzeyde besin içeriğine sahip böcekler mevcuttur. Kanatlı hayvanların beslenmesinde bir yem kaynağı olarak böceklere duyulan ilgi her geçen gün daha da artmaktadır.

Hızlı ve yüksek canlı ağırlık artışının esas alındığı etlik piliç üretiminde, hayvanların besin maddesi ve enerji ihtiyaçlarını karşılamak önemlidir. Bu

ihtiyaçları karşılamak için kullanılan geleneksel yem hammaddelerinin üretiminde ve ithalatında yaşanan problemlerden dolayı, alternatif yem hammaddeleri aranmaktadır. Bu amaçla tavukların doğal rasyonlarında bulunan böcekler umut verici gibi görünmektedir. Protein yemlerine alternatif olarak üzerinde en çok çalışma yapılan böcekler arasında, asker sineği (*Hermetica illucens*), karasinek (*Musca domestica*), ayır ırcır böceği (*Gryllus testaceus*), ipek böceği (*Bombyx mori*), ekirge (*Acrididae*) ve un kurdu (*Tenebrio molitor*) gibi türler yer almaktadır.

Türkiye’ de etlik piliç üretimi oldukça gelişmiş düzeydedir ve yurt dışındaki ülkelerle rekabet edebilen sektörlerden biridir. Endüstriyel boyutlarda yapılan kanatlı eti üretimi yanında, serbest dolaşmalı üretim ve organik üretim gibi sistemler de ülkemizde artarak faaliyet göstermektedir. Bu denli gelişmiş bir hayvancılık sektörü olan kanatlı eti üretiminde yem hammaddeleri yüksek oranda bir girdi unsurudur. Yüksek protein ihtiyaını karşılamak için etlik piliç rasyonlarında kullanılan protein kaynaklarından bazıları soya fasulyesi küspesi, ayeği tohumu küspesi gibi bitkisel protein kaynaklarının yanında et unu, et- kemik unu, balık unu gibi hayvansal kökenli protein kaynaklarıdır. Ancak belirtilen tüm bu protein kaynaklarının verimliliğinin düşüklüğü, amino asit içeriği takviyesi gerektirmesi, elde edilmelerindeki zorluklar ve toksin riski gibi bazı olumsuz yanları vardır.

2. Insecta (Böcekler)

Böcekler, hayvanlar leminde Eklem Bacaklılar (Arthropoda) şubesi içinde yer almakta ve tür çeşitliliği bakımından en zengin sınıfı oluşturmaktadır. Son bulgulara göre, Dünya’ da böceklerin varlığı yaklaşık 410 milyon yıl öncesine dayanmaktadır. Günümüzde tanımlanan böcek türlerinin sayısı yaklaşık 1,5 milyon civarındadır. Bu sayının 2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu verilere göre böcekler mevcut hayvan türlerinin yaklaşık %75’ ini oluşturmaktadır. Böceklerin, ekolojik dengedeki rolleri yadsınamaz bir gerçektir. Örneğin sadece bal arılarını ele aldığımızda, onlar sayesinde bal, arı sütü, polen gibi çok değerli besinlere sahip olurken, birçok bitkinin tozlaşmasında da önemli rol oynadıklarını söyleyebiliriz. Buna ilveten, bazı böcekler insan ve özellikle ekonomik değere sahip diğer hayvanların sağlığını tehlikeye sokacak hastalıklar taşıyabilir veya tarımsal ürünlerde zararlı olabilir. Bazı türler ise ya direkt besin veya besin üretimine yardımcı olan ya da insanlar için zararlı olan diğer böcek ve küçük canlıları tüketmek suretiyle “insanlara faydalı böcekler” grubuna dahil edilebilirler. Bu tür böceklerin kullanımı oldukça yüksek oranlarda kazanç sağlarken, yeni iş olanaklarının da oluşması ve ülke ekonomisine ek gelir kaynağı olarak katkıda bulunulmasına yardımcı olur.

Böcekler birçok ekonomik ve çevresel faydalara sahiptir. Belirli böceklerin karakteristik özellikleri genel biyolojik sürecin anlaşılmasında kullanılır. Örneğin; kısa gelişim süreleri, dev kromozomlara sahip olma, yüksek üreme yeteneği ve laboratuvarı kolay yetiştirilebilir olması Sirke sineği (*Drosophila melanogaster*)' ne "araştırma organizması" olma özelliğini kazandırmaktadır.

İnsan besini olan böcekler gittikçe popülerleşen bir çalışma alanıdır. Yaklaşık 90 familyaya ve 370' den fazla cinse ait 1.000' den fazla böcek türü dünyanın çeşitli yerlerinde, insanlar tarafından besin olarak tüketilmektedir. Besin olarak kullanılan bu türler; protein, enerji ve çeşitli vitamin ve mineraller açısından zengin olup bazı yerli halkların tükettiği yıllık hayvansal proteinlerinin %5-10' unu oluşturur. Bunların besin içeriğinin oldukça iyi düzeyde olduğu, tadının ise cevizi anımsattığı bildirilmektedir. Sadece, amino asit bileşimlerinin uygun bitkisel proteinlerle dengelenmesi gerekmektedir.

Asker sineği larva ve prepupaları özellikle balık ve kanatlı hayvan yetiştiriciliğinde kullanılan doğal yem kaynaklarıdır. Bu böceğin larvaları her türlü organik atıklar, taze gübre ve hem hayvansal hem de bitkisel kaynaklı yemek artıkları ile beslenebilmektedir. Kanatlılar açık erişimli yetiştirme sistemlerinde, larvaları yiyebilmektedir. Ayrıca, balık yetiştiriciliğinde de böcek larvalarından yararlanılmaktadır.

2.1. Böceklerin Besin Olarak Kullanılmaları

Birleşmiş Milletler, yenilebilir böcekler hakkında yayınladığı raporunda, Lepidoptera, Hymenoptera ve Orthoptera gibi böcek gruplarını, yenilebilir böcekler olarak tanımlanmış olup, zengin protein sağlayan yeni besin kaynakları şeklinde ifade etmiştir. Hâlen Amerika' da cırcır böcekleri ve larvaları, besinlere yenilikçi gıda katkıları olarak düşünülmekte ve sağlığa yararlarını zenginleştirmek için protein enerji çubukları, çerezler ve atıştırmalıklara dâhil edilmektedir.

Böcekler, kanatlı ve balıklar için doğal bir yem olup, bu canlılar doğadaki balık ve kanatlıların besin zincirinde önemli bir yer tutmaktadır.

Ülkemizde böcek tüketimine bakıldığında, böceklerin hayvan yemi olarak kullanılmaları üzerine yapılmış araştırmalar dikkat çekmektedir. Tekeli (2014), Türkiye' de yaptığı bir araştırmada, "hayvansal üretimdeki artan üretim baskısı ile balık unu fiyatlarının da hızla yükselmesinin, araştırmacıları su ürünleri ve çiftlik hayvanlarının yetiştiriciliği için alternatif protein kaynaklarını aramaya sevk ettiğini" belirlemiş, böceklerin verimli bir hayvan yemi olarak kullanılabileceğini ifade etmiş ve "Proteince zengin böcekler, protein katkılarının maliyetini azaltmak için bir seçenek olarak

düşünülmektedir. Böcekler aynı zamanda esansiyel aminoasit, yağ, vitamin ve mineral içeriği bakımından da çok zengindir. Protein kalitesi bakımından soya küspesi ve balık ununa benzemektedir. Aminoasitlerinin sindirilebilirlik düzeyleri de çok yüksektir” gibi sonuçlara varmıştır.

Türkiye’ de yapılan bir başka araştırmada, böcek unlarının yem değeri, sindirilebilirliği, rasyonlara ne kadar ilave edilebileceği, fonksiyonel avantajları ve negatif etkileri incelenmiştir. Böcek yetiştirme sistemleri, yetiştiricilikte verimlilik, üretimde optimizasyon gibi konularda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Böcek kökenli protein kaynaklarının kanatlı yemi olarak kullanılmasının bilimsel veriler ışığında oluşturulacak mevzuat çerçevesinde gerçekleştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Böcek ve böcek ürünlerinin dünyanın çeşitli ülkelerindeki insanlar için de hayvansal protein kaynağı olarak tüketimi ise ülkemizde olduğundan daha farklı boyuttur. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri’nde yenilebilir böcekler, enerji barları ve hindistan cevizi çikolatalı çerezlerle karıştırılmaktadır. Ayrıca, böceklerin ek besin olarak kullanılmasıyla uğraşan gıda şirketlerinin başarısının giderek artacağı ve böceklerin protein kaynağı olarak tüketiminin ilerleyen yıllarda daha da yaygın hale geleceği tahmin edilmektedir.

Rasyonlarda kaliteli, protein içeriği yüksek ve sürdürülebilir alternatif yem kaynaklarına duyulan ihtiyacın bir sonucu olarak; böcekler dünya çapında birçok araştırmacının dikkatini çekmekte ve hayvan besini olarak kullanım olanaklarının araştırılması amacıyla enerji ve besin değerleri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Böcek türüne ve böceğin biyolojik dönemine göre değişmekle birlikte, birçok böcek %40-80 arasında değişen protein oranına ve önemli esansiyel amino asitlere sahiptir. Ayrıca böcekler potasyum, kalsiyum, demir, magnezyum ve selenyum gibi mineral maddeler bakımından oldukça zengindir.

Gelişmiş ülkelerde böcek, sinek larvaları ve işlenmiş bazı böcek ürünleri, kanatlı hayvanların beslenmesinde tamamlayıcı besin olarak kullanılmaktadır. Ramos- Elorduy vd. (2002) yaptıkları bir çalışmada, atık ürünler üzerinde yetiştirilmiş ve kurutulmuş un kurdu larvalarını rasyon içerisinde soya yerine kullanmış ve bu yemlerle beslenen etlik piliçlerde herhangi bir olumsuz yan etkinin görülmediğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Buffalo kurdu (*Alphitobius diaperinus*), Doğu hamam böceği (*Blatta orientalis* W.) ve Sarı yakalı kuru odun termiti (*Kaloterms flavicollis* F.) gibi yüksek protein değerine sahip böceklerin etlik piliç, hindi ve tavşan yetiştiriciliğinde kullanılabileceği bazı araştırmacılar tarafından önerilmiştir.

Yine, ev sineği larvasının, kuru maddede %54 oranında ham protein içerdiği ve etlik piliç rasyonlarında hayvansal kaynaklı protein kaynağı olarak kullanıldığında vücut ağırlığı ve et kalitesi gibi birçok parametrede herhangi bir düşüşe neden olmadan kullanılabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Burada araştırmacıların temel hedefi, yüksek maliyetleri olan rasyon yem katkı maddelerine alternatif ürünler üretmektir.

Siyah asker sineği (*Hermetia illucens*) ve ev sineği (*Musca domestica*) gibi böcek türlerinin, balık unu, soya, mısır unu ve ticari yemlere alternatif olabileceği çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarla farklı kanatlı türleri üzerinde incelenmiştir. Yapılan bir çalışmada, Muskovi ördekleri, 3-50 günlük yaşlarda kısmi olarak hareketsiz bırakılan Siyah asker sineği larvaları ile beslenmiş ve sonuçlar mısır gluten unu ile beslenen ördeklerle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada sırasıyla %0, %3, %6 ve %9 oranlarında siyah asker sineği larvalarının rasyonlara ilave edilmesi sonucunda deneme grupları arasında canlı ağırlık, ortalama günlük canlı ağırlık artışı, yem tüketimi ve yemden yararlanma oranına bir etkisinin olmadığı ($P>0.05$) bildirilmiştir. Etlik piliçlerde 14- 56 gün yaşlarda yapılan bir başka çalışmada ise yine aynı türün larvaları %0, %2, %4, %6 ve %8 oranlarında besleme amaçlı kullanıldığında, en yüksek canlı ağırlığın %8 oranında rasyonlara ilave edilen grupta elde edildiği tespit edilmiştir. Kesim sonu canlı ağırlık bakımından bir fark bulunmadığı da ayrıca belirtilmiştir. Ev sineğinin besleme amaçlı kullanıldığı bir başka çalışmada ise 1- 31 günlük yaşlardaki etlik piliçlerin büyümeleri takip edilmiş ve en yüksek canlı ağırlığın sinek larvası kullanılmayan ve %1 oranında kullanılan gruba göre %2 ve %3' lük gruplarda tespit edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada en yüksek karkas oranı da %3 oranında sinek larvasının kullanıldığı grupta tespit edilmiştir. Hindilerde, 1- 35 günlük yaşlarda soya ununa alternatif olarak denenilen canlı asker sineği larvaları ile yapılan bir başka araştırmada, larva kullanılmayan ve %12 düzeyinde larva kullanılan olarak iki grup çalışılmıştır. Çalışma sonucunda birinci haftada davranışsal olarak gıdaların daha çok gagalandığı, üçüncü haftada daha az gıdaya yönelme ve su içme davranışı sergilediği, beşinci haftada ise nesneleri daha az gagaladıkları tespit edilmiştir. Son haftada da, larva ile beslenen gruptaki hayvanlarda daha yüksek yem tüketimi ve canlı ağırlık kazanıldığı, hayvanlarda tüy yolma davranışının daha az görüldüğü bildirilmiştir.

2.2. Böceklerin Besin Değerleri

Böceklerin kanatlı hayvanlar için potansiyel bir yem olarak kullanılmaya başlaması 1970' li yıllara dayanmaktadır. Böceklerin besin içeriği, beslendikleri materyallere göre değişiklik gösterse de ana bileşenleri protein ve yağdan oluşmaktadır. Bir böcekte ortalama protein içeriği 7- 48 g/100 g

arasındadır. Yapılan in vivo araştırmalar, böcek proteinlerinin sindirilebilirliğinin ve kullanılabilirliğinin iyi olduğunu göstermektedir. Bu konuya örnek olarak, Siyah asker sineği larvasının domuzlar tarafından sindirilebilirliğinin %76 ve ev sineği larvasının etlik piliçler tarafından sindirilebilirliğinin %98 oranında olduğu söylenbilir.

Sindirilebilirliğin yanı sıra böcek proteinlerinin kalitesi, amino asit dizilimlerine bağlıdır. Triptofan ve lizin gibi aminoasitlerin böcek proteinlerinde yeterli miktarda bulunmadığını ve bu durumun böceklerin hayvan yemi olarak kullanılmasında sınırlandırıcı bir faktör olabileceği yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiştir.

Böcekler palmitik, oleik ve linoleik yağ asitlerince zengindirler ve vücutlarındaki yağ oranları kuru maddede %5- 50 arasında değişmektedir. Ayrıca, bceklerdeki karbohidratların büyük bir bölümü kitinden oluşur ve kitinin hayvanlar tarafından sindirilebilirliği oldukça düşüktür. Ayrıca bu karbohidratın alerjik reaksiyonlara sebep olduğu da bilinmektedir. Böcekler; demir, çinko, bakır, manganez, ve selenyum gibi mineral maddelerce oldukça zengin olmakla beraber, özellikle fşfr içerikleri ve kullanılabilirlikleri de oldukça yüksektir. Ayrıca, pek çok böcek en az kırmızı et kadar demir içeriğine sahiptir.

Tüm bu faydaların yanında, böceklerin hayvan besini olarak kullanımında mikrobiyal, kimyasal ve alerjenler gibi bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Ayrıca, böceklerin hayvan besini olarak kullanılması, hayvansal üretim yapılan alanlarda biyoçeşitliliğin azalmasına da neden olabilir.

2.3. Un Kurdu (*Tenebrio molitor*)

Böceklerin besin olarak kullanılma avantajlarından birisi de biyoyararlanımlarının yüksek olmasıdır. Böcekler 1 kg canlı ağırlık için 2 kg civarında yem tüketmektedirler. Örneğin, un kurdu (*Tenebrio molitor*) için bu değer 2.0- 2.3 kg civarındadır. Bu nedenle, son yıllarda hayvan yemi olarak kullanılan böceklerin en ekonomik olanlarından birisi de un kurdudur. Un kurdu, kanatlılar için üreme hızı ve besin madde içeriği bakımından kaliteli protein kaynaklarından biridir.

Kanatlı hayvanların beslenmesi için rasyonlara katılan soya küspesi ve balık unu yerine böceklerin yem kaynağı olarak tercihinde yaygın olarak kullanılmaya başlanan un kurtlarıdır. Böcekler arasında un kurtları; hızlı ve kolay üretilmeleri, ayrıca yüksek ham protein içerikleri nedeniyle yem olarak değerlendirilme potansiyelleri bakımından daha fazla ilgi görmektedir. Un kurtları, Avrupa kökenli olmalarına rağmen dünya genelinde tahıl depo zararlısı olarak bilinirler. Un kurdunun yaşam döngüsü de yumurta, larva,

pupa ve ergin dönemler olmak üzere 4 dönemde gerçekleşir ve toplamda yaklaşık 3- 5 ay kadar sürmektedir.

Proteinler, organizmaların dokularının korunmasında ve onarılmasında görevli olan moleküllerdir. Ayrıca kanatlı diyetlerinde çok önemli bir besin kaynağı olup, uygun büyüme ve gelişmeyi sağlamak için faydalıdır. Hayvansal proteinler, bitki proteinlerine kıyasla daha yüksek bir besleyici değere ve özellikle kanatlı hayvanlar için gerekli olan daha büyük miktarlarda esansiyel amino asitlere sahiptirler. Un kurdunun da siyah asker sineği ve ev sinekleri gibi kanatlı hayvanlar için alternatif bir kanatlı ek besin maddesi olup olmadığı araştırmacıların çalışma konusudur. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda, yüksek oranlarda rasyonlara katılan un kurtlarının yemden yararlanmayı iyileştirdiği tespit edilmiştir. Aynı konuda yapılan bir çalışmadaki gruplar incelendiğinde; etlik piliçlere %1 oranında rasyonlara ilave edilmesi tavsiye edilmiştir. Çalışmalar sonucunda un kurtlarının kanatlılar için rasyonlara katılmasının olumsuz bir etkisinin olmadığı, ek bir besin kaynağı olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Dolayısıyla un kurtlarının, rasyonlara katılan soyanın alternatifi olabileceği de literatürlerde belirtilmektedir.

Un kurtları, yaşam alanı olarak karanlık ve nemli yerleri tercih ederler. Un kurtlarının yüksek ham protein içeriklerinin yanı sıra, ham yağ içeriği ile de yemlerde enerji ihtiyacını karşılamaya yönelik olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, un kurdunun, protein kaynağı yemlere alternatif olarak etlik piliç karma yemlerinde kullanılabilceği tespit edilmiştir. Yine yapılan bazı çalışmalarda, balık unu yerine sadece un kurdu larvaları kullanılarak bile tavuklarda yumurta veriminin %2-4 arasında artırılabilceği gösterilmiştir.

Un kurdu, kanatlı hayvanlar için kaliteli bir besin olarak kabul edilmektedir. Bu tür, yüksek miktarda protein (%45- 60 KM) ve yağ (%30- 45 KM) içeriğine sahiptir. Genç larvanın su içeriği yaklaşık olarak %60 kadardır. Kül miktarı ise %5' den (kuru madde bazında) daha düşüktür. Diğer böcekler gibi un kurdu da kalsiyum bakımından yetersizdir. Bu nedenle sadece un kurdu ile beslenen hayvanlarda, metabolik kemik rahatsızlıkları meydana gelebilmektedir. Dolayısıyla, un kurdu ile beslenen hayvanların diyetlerine kalsiyum takviyesi yapılması, daha verimli sonuçlar elde edebilmek açısından önemlidir.

Yüksek besin içeriğine sahip, GDO sorunu olmayan ve tamamen doğal bir ürün olan un kurdunun soya küspesi ve balık unu gibi yemlerin yerine kullanılması mümkün görünse de Avrupa Birliği, işlenmiş hayvansal protein ilavesi düzenlemesi ile böcek unlarının çiftlik hayvanlarının yemlerinde kullanımını engellediği için, un kurdunun kanatlı hayvan yemlerinde

kullanılması yasal açıdan şimdilik pek mümkün değildir. Ayrıca, bir böcek olarak un kurdunun, alerjik ve toksik etkilere neden olma ihtimali de olabilir.

3. Sonuç

Günümüzde 7,7 milyar civarında olan Dünya nüfusunun 2050 yılında yaklaşık 9,7 milyara çıkacağı ve bu artış ile birlikte hayvansal ürünlerin tüketiminde %60-70' lik bir artış olacağı tahmin edilmektedir. Bu ihtiyacın karşılanması, hayvansal ve bitkisel kaynakların artırılması ve çeşitlendirilmesi ile mümkündür. Alternatif yem maddelerinin yüksek yem maliyetlerini düşürmek için çalışılmalıdır. Böcek türlerinin alternatif bir ürün olarak daha da yaygınlaştırılması sürdürülebilir bir üretim için oldukça önemlidir. Hayvansal ürünlerin çeşitlendirilmesi amacıyla alternatif kanatlı (hindi, sülün, keklik, vd.) türlerine de yönelmek, artan besin ihtiyacına bir çözüm olarak düşünülebilir.

Avrupa Birliği yasaları [(EC) No: 999/2001, (EC) No: 767/2009] işlenmiş böcek proteinlerinin çiftlik hayvanları yemlerinde kullanılmasını biyogüvenlik nedenleriyle yasaklamaktadır. Günümüzde böcekler sadece egzotik hayvanlar ve balıklar için yem olarak kullanılabilmektedir. Avrupa Birliği' nde yetiştirilen çiftlik hayvanlarının, sadece güvenli olarak gösterilen yemlerle beslenmesi zorunluluğu bulunmaktadır ve çiftlik hayvanlarının dışkı ve herhangi bir sindirim sistemi içeriği ile beslenmesi yasaktır. Yine AB' nin ilgili yönetmeliği gereğince böcekler çiftlik hayvanları olarak tanımlanmakta ve böceklerin beslenmesinde de gübre, et ve balık ürünleri içeren yem kaynakları kullanılmamaktadır.

Bunun yanında ülkemizde konuyu tam olarak ele alan bir yönetmelik maddesi bulunmamaktadır. Tekeli (2014), böceklerin hayvan beslemede kullanılarak kırsal alanlarda pestisit kullanımının minimize edilebileceğini belirtmiş; böceklerin lezzet ve tekstür gibi özelliklerinin incelenmesi gerektiğini, böcek üretiminde yeni yöntemlerin ve mekanizasyonun kullanımına dair çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir. Bir tüketici algılama çalışmasının sonuçlarına göre tüketicilerin; yem hammadde olarak böcekleri kabul edilebilir buldukları, ancak konu ile ilgili daha çok bilgiye ihtiyaç duydukları belirtilmiştir.

Böcekler hayvan besini olarak büyük bir potansiyele sahiptir. Artan dünya nüfusu ve doğal kaynakların hızla tükenmesi, böceklerin hayvan besini olarak kullanımını zorunlu kılacaktır. Özellikle son yıllarda böcekler üzerinde yapılan çalışmaların hız kazanması ve sayısının kayda değer bir biçimde artması da bunu göstermektedir.

Günümüzde, genetik kapasiteleri en üst düzeye çıkmış olan etlik piliç ve yumurta tavuklarının besin maddesi ihtiyaçlarının düşük kalitedeki yem ham

maddeleri ile karşılanması mümkün değildir. Bu anlamda, balık unu gibi hayvansal kökenli sınırlı protein kaynakları yerine kullanılacak esansiyel amino asitlerce zengin, sindirilebilirliği yüksek yeni protein kaynaklarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bilimsel çalışmaların sonuçları; un kurdu, karasinek ve büvelek sineğinin metiyonin, lizin ve sistin içeriklerinin balık unundan daha düşük, diğer amino asit içeriklerinin ise balık ununa yakın olduğunu gösterirken, böcek kökenli protein kaynaklarının kanatlı rasyonlarında kullanımının da mümkün olabileceği yönündedir.

Gerekli yasal düzenlemeler yapılırsa, böcekler hayvan yeminde alternatif yem kaynağı olarak kullanılabilirler. Ülkemizde böceklerin alternatif bir protein kaynağı olarak özellikle kanatlı hayvan beslemede kullanılabileceği, böceklerin hayvan beslemede kullanılacak olması ile pestisitlerin kullanımının minimize edileceği ve çevre kirliliğinin azaltılacağı, ayrıca, bu işlemin kırsal alanda yaşayanlar için de bir iş imkânı yaratacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; kanatlı sektörü, insanların beslenmesinde önemli bir hayvansal protein kaynağıdır. Ekonomik ve sürdürülebilir bir üretimin olması öncelikle yüksek maliyetlere neden olan yem giderlerinin düşürülmesi ile mümkün olabilecektir. Böcek kullanımı bu üretim modelinin oluşturulmasında alternatif bir besin kaynağı olarak karşımıza çıkmakta ve yeni bir sektör olarak gelecekte yaygın hale gelebileceği düşünülmektedir. Kanatlı sektöründeki bir diğer durum ise tüketicilerin iyi refah koşullarında yetiştirilmiş hayvanlardan elde edilen ürünleri talep etmesidir. Bu amaçla meraya dayalı alternatif yetiştirme sistemlerinin geliştirilmesi, kanatlı diyetlerinde böcek ve ürünlerinin kullanılması tüketici taleplerini karşılayan akılcı ve pratik bir çözüm oluşturabilir.

4. Kaynakça

- Ahmed, I., Riaz, R., Inal, F., Ahmad, M.M. & Yar, M.K. (2022). Use of Yellow Mealworm and Black Soldier Fly in poultry production. 7th International Student Symposium, 91-109, May 2022, Samsun, TURKEY.
- Akçapınar, H. & Özbeyaz, C. (1999). Hayvan Yetiştiriciliği Temel Bilgileri. ISBN: 975-96978-0-7, 148-150, Kariyer Matbaacılık Ltd. Şti., Ankara.
- Alçıçek, A. (2002). Süt Sığırtı Rasyonu Yapımında Temel İlkeler. Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü Yayınları, (106): 124-135.

- Arslan, E., Çetin, O. & Günlü, A. (2020). Konya bölgesindeki hindi yetiştiriciliğinin mevcut durumu ve bazı sorunlarının değerlendirilmesi. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 5(3), 111-123.
- Arslan, E. & Çetin, O. (2022). Zootečni III. In: Hindi Yetiştiriciliği. Ed: Akmaz, A., İnal, Ş. & Garip, M. ISBN: 978-625-8101-28-7, s. 47-86, Atlas Akademi, 1.Baskı, Konya.
- Aslantaş, Y. (2004). Yem kaynağı olarak rendering ürünlerinin hayvan beslemede kullanımı, National Renderers Association (NRA). Çukurova Öğrenci Seminerleri Dizisi-2, Çukurova Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, Adana, TÜRKİYE.
- Arıkan, M.S., Çevrimli, M.B., Polat, M., Mat, B., Akın, A.C., Özel, Z., & Tekindal, M.A. (2022). Analyzing the Factors Affecting the Price of Broiler Chicken in Turkey Using the Boosting Regression Method. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 24 (4), 1-6.
- Ballitoc, D.A. & Sun, S. (2013). Ground yellow mealworms (*Tenebrio molitor* L.) feed supplementation improves growth performance and carcass yield characteristics in broilers. *Open Science Repository Agriculture*, 18, e23050425.
- Bovera, F., Piccolo, G., Gasco, L., Marono, S., Loponte, R., Vassalotti, G. & Nizza, A. (2015). Yellow mealworm larvae (*Tenebrio molitor*, L.) as a possible alternative to soybean meal in broiler diets. *Br. Poult Sci*, 56(5), 569-575.
- Bukkens, S.G. & Paoletti, M.G. (2005). Insects in the human diet: nutritional aspects. *Ecological implications of minilivestock*, 545-577.
- Canhilal, R., Yüksel, E. & Ülger, İ. (2020). Böceklerin hayvan yemi olarak kullanım olanakları. *Erciyes Tarım ve Hayvan Bilimleri Dergisi*, ISSN: 2651-5334, 3(1): 42- 47.
- Çalışlar, S. (2017). Un kurdu böceğinin besin içeriği ve kanatlı hayvan beslemede kullanım imkânları. *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 6 (ICAFOF 2017 Özel Sayı): 226-232, DOI: 10.17100/nevbittek.334157, URL: <http://dx.doi.org/10.17100/nevbittek.334157>.
- Çelik, E. & Yaşar, A. (2021). Gıda etiği üzerine bir değerlendirme. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(2): 129-136.
- Çetin, O. & Kırıkçı, K. (2000). Alternatif Kanatlı Yetiştiriciliği Sülün-Keklik. SÜ Vakfı Yayınları, s. 13-88, Konya, TÜRKİYE.

- Dörper, A., Veldkamp, T. & Dicke, M. (2021). Use of black soldier fly and house fly in feed to promote sustainable poultry production. *Journal of Insects as Food and Feed*, 7(5): 761-780.
- EFSA Scientific Committee. (2015). Risk profile related to production and consumption of insects as food and feed. *EFSA journal*, 13(10): 4257.
- FAO. (2012). State of the world fisheries and aquaculture. <http://www.fao.org/docrep/016/i2727e/i2727e/> (Erişim tarihi: 10.02. 2020).
- Gillespie, D.R., Cock, M.J., Decaëns, T., Gerard, P.J., Gillespie, S.D., Jiménez, J.J. & Olfert, O.O. (2018). Global change and insect biodiversity in agroecosystems. *Insect Biodiversity: Science and Society*, 2: 801-838.
- Harman, H., Arslan, E., Kaya, Z.K. & Güler, S. (2020). Farklı Yetiştirme Sistemlerinin Halkalı Sülünlerde (*Phasianus colchicus*) Kolesterol, HDL ve LDL Düzeylerine Etkisi. *International Aegean Symposiums on Natural&Medical Science Procc. Book*, s. 27-31, ISPEC Yayınları, 15-16 Feb 2020, İzmir, TURKEY.
- Hwangbo, J., Hong, E.C., Jang, A., Kang, H.K., Oh, J.S., Kim, B.W. & Park, B.S. (2009). Utilization of house fly- maggots, a feed supplement in the production of broiler chickens. *Journal of Environmental Biology*, 30(4): 609-614.
- Işık, Ö. & Kırkpınar, F. (2016). Etlik piliçlerin beslenmesinde alternatif protein kaynağı olarak Un kurdu (*Tenebrio molitor* L.)'nın kullanımı. *Hayvansal Üretim*, 57(1): 15- 21.
- Işık, Ö. & Kırkpınar, F. (2017). Etlik piliçlerin beslenmesinde böceklerin kullanılması. *Türk Tarım- Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 5(7): 750-756.
- Khan, S., Khan, R.U., Sultan, A., Khan, M., Hayat, S.U. & Shahid, M.S. (2016). Evaluating the suitability of maggot meal as a partial substitute of soya bean on the productive traits, digestibility indices and organoleptic properties of broiler meat. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 100: 649-656. <https://doi.org/10.1111/jpn.12419>.
- Makkar, H.P., Tran, G., Heuzé, V. & Ankers, P. (2014). State-of-the-art on use of insects as animal feed. *Animal Feed Science and Technology*, 197: 1-33.

- Mankan, E. (2017). Gastronomide yeni trendler- yenilebilir böcekler. International Periodical for the Languages, Literature and History of Turkish or Turkic, 12(3): 425-440. DOI Number: <http://dx.doi.org/10.7827/TurkishStudies.11431>, ISSN: 1308-2140.
- Muzzarelli, R.A. (2010). Chitins and chitosans as immunoadjuvants and non-allergenic drug carriers. Marine drugs, 8(2): 292-312.
- Oonincx, D.G., Van Broekhoven, S., Van Huis, A. & Van Loon, J.J. (2015). Feed conversion, survival and development, and composition of four insect species on diets composed of food by-products. PLoS One, 10(12): e0144601.
- Özek, K. (2016). Böcek kökenli protein kaynaklarının yem değeri ve kanatlıların beslenmesinde kullanılabilme olanakları. KSU J Nat Sci, 19(3): 272-278.
- Öziş Altınçekiç, Ş. & Koyuncu, M. (2012). Çiftlik hayvanları ve stres, Hayvansal Üretim, 53(1): 27-37.
- Özkan, U. & Şahin Demirbağ, N. (2016). Türkiyede kaliteli kaba yem kaynaklarının mevcut durumu. Türkiye Bilimsel Derlemeler Dergisi, 9(1): 23-27.
- Pretorius, Q. (2011). The evaluation of larvae of *Musca domestica* (common house fly) as protein source for broiler production. PhD Thesis, Stellenbosch University, South Africa.
- Ramos- Elorduy, J., González, E.A., Hernández, A.R. & Pino, J.M. (2002). Use of *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae) to recycle organic wastes and as feed for broiler chickens. Journal of economic entomology, 95(1): 214-220.
- Ravzanaadii, N., Kim, S.H., Choi, W.H., Hong, S.J. & Kim, N.J. (2012). Nutritional value of mealworm, *Tenebrio molitor* as food source. International Journal of Industrial Entomology, 25(1): 93-98.
- Sabırlı, H. (2019). Bildircinlarda rasyona farklı seviyelerde Un kurdu (*Tenebrio molitor*) ilavesinin performans ve karkas özelliklerine etkisi. Selçuk Üniversitesi, Zootekni Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Konya.
- Tekeli, A. (2014). Hayvan beslemede alternatif protein kaynağı olarak böceklerin kullanımı, Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi, 1(4): 531-538.
- Van Huis, A. (2013). Potential of insects as food and feed in assuring food security. Annual Review of Entomology, 58: 563-583.

- Veldkamp, T. & Van Niekerk, T.G.C.M. (2019). Live black soldier fly larvae (*Hermetia illucens*) for turkey poults. *Journal of Insects as Food and Feed*, 5:301-311. <https://doi.org/10.3920/JIFF2018.0031>.
- Woods, M.J., Cullere, M., Van Emmenes, L., Vincenzi, S., Pieterse, E., Hoffman, L.C. & Zotte, A.D. (2019). *Hermetia illucens* larvae reared on different substrates in broiler quail diets: effect on apparent digestibility, feed-choice and growth performance. *Journal of Insects as Food and Feed*, 5: 89-98. <https://doi.org/10.3920/JIFF2018.0027>.
- Yen, A.L. (2009). Edible insects: Traditional knowledge or western phobia?. *Entomol Res*, 39: 289-298.
- Yi, L., Sagis Lakemond, C.M., Eisner-Schadler, V., Van Huis, A. & Van Boekel, M.A. (2013). Extraction and characterisation of protein fractions from five insect. *Food Chemistry*, 141: 3341-3348.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 38



The Importance of Ecology in Sustainable Animal Production

(Emre Arslan, Rahile Öztürk, Orhan Çetin)

The Importance of Ecology in Sustainable Animal Production

Emre Arslan¹, Rahile Öztürk², Orhan Çetin¹

¹ Selcuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Animal Science, K, emre.arslan@selcuk.edu.tr, ocetin@selcuk.edu.tr

² University of Selcuk, Faculty of Science, Department of Biology, Konya, rozturk@selcuk.edu.tr

1. Introduction

The term ecology was first used as a scientific term by Haeckel in 1869 to observe and explain both the adaptation of living things to the environment and the interactions of the organism with the environment. In Greek, "Aikos" means the place of residence and "logos" means work, study, and science therefore ecology means "living at home" (Erer, 1990). In ecology, the word "landscape" is defined as a heterogeneous area consisting of a set of interactive ecosystems that are repeated in a similar way throughout. (Odum and Barrett 1971). Environment is a complex structure composed of biotic and abiotic factors (Erer, 1990; Uşak, 2007). In order to protect human health, the balance between these two factors in nature should be preserved and in order to protect the balance, a new artificial ecological balance should not be provided. Next to the environmental problems, these also negatively affect the health of living things, endangered animal species can be an example of this situation. Although people weren't aware of this, they have benefited from ecological balance throughout history. Examples of this situation can be that storks (one of the birds that consume harmful snakes and insects) were considered auspicious, or people were looking for fish in fast-flowing water, etc (Uşak, 2007). Animal husbandry within the concept of ecology, "Animal Ecology", written by British author Charles Elton in 1927, has gained scientific importance. The effort of humans to understand, learn, and protect nature is very important in terms of the continuity and sustainability of living things. Just as animal production should be increased to ensure sustainability, the negative effects on the environment should be reduced (Godfray and Garnett, 2014).

The more a creature's own habitat is like the new environment, the faster the adaptation can be completed. While living things with low acclimatization ability (for example, types of laying hens such as Ayam cemani) tend to reduce productivity and vitality, it is with strong ability tend

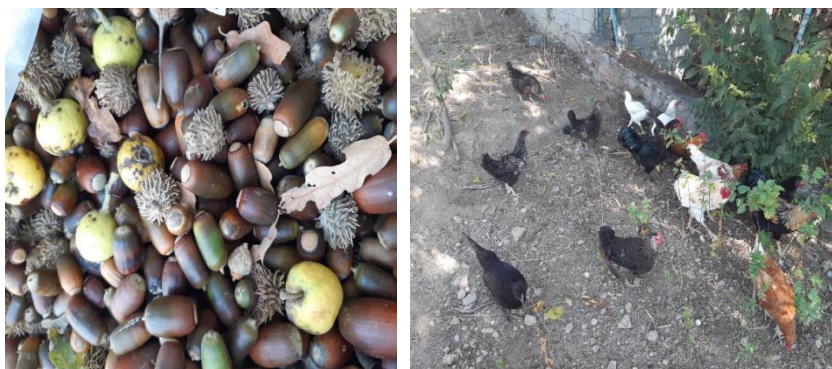
to spread faster around the world (Akçapınar and Özbeyaz, 1999). The lack of a healthy and balanced diet has increased interest in organic animal foods and alternative poultry species. For example, Pheasant meat, which contains lower cholesterol compared to broiler, is also a more expensive alternative protein source (Enfält et al., 1997; Castellini et al., 2002; Harman et al., 2020). Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) and infections such as *Escherichia coli* (E. coli) O157 have increased people's demand for organic products that are considered safe foods. This demand and income from organic products are increasing day by day (Sundrum, 2001). In 2015, the countries that earned the most income from organic product trade in the world were America, Germany, and France respectively. Despite this, as of 2015, only 1.1% of the total agricultural areas in the world were used for organic production. China, one of the countries that supports ecological production and aims to increase the number of its producers, aims to reach 1 million growers in 2020 (Willer and Lernoud, 2017). Turkey has suitable land for agricultural tourism such as the Black Sea and the Mediterranean region (Çeltek, 2014). It is possible to get higher profits from the sale of ecological products; Ecological breeding should be supported, more publicity should be made with advertisements, products should be labeled or certified, and animal by-product diversity should be provided (Shan et al., 2020). In terms of animal welfare, Verhood et al. (2004) evaluates the theories about the use of animals under 4 main headings;

1. Anthropocentric (Human-oriented) Theory: He argues that humans are not directly responsible of animals. He considers human well-being more important and argues that animals and all other beings can only be used to serve human needs. It is a system where animals are valued as much as they are beneficial to human beings.
2. Zoocentric (Animal-oriented) Theory: He advocates that animals should be raised in conditions with environmental conditions close to their natural habitat and that their pain and suffering should be controlled throughout their lives.
3. Biosentric (Environment-oriented) Theory: It is an understanding that expands moral ethics to include all other living things along with humans. Taylor evaluates the ethics of respect for nature in 4 basic thoughts;
 - The world is a common space shared by humans and all other species.
 - All species are part of a common solidarity.

- All living organisms do what is good for themselves in their own way.
 - He argues that humans do not have an essential advantage over other species (Yaşar, 2020).
4. Ecocentric Theory: It is a theory that defends that populations, species, and ecosystems are in a relationship and that wild animals, like many animals in nature, should also be protected.

2. The Relationship Between the Natural Ecosystem and Human and Animal Nutrition

In the past, most ecologists did not think that nutritional deficiencies could occur for animals, but recently factors like industrialization, urbanization, population growth (Erer, 1990), destruction of natural resources, climate change, etc. endangered the food supply and safety of living things (Eigenbrod et al., 2011; Godfray and Garnett, 2015). Over a billion people have been reported to be deficient in one or more micronutrients, mainly vitamin A, zinc, and iodine deficiencies. At least 10% of the global diseases in the world are related to nutritional deficiencies, these are especially seen in Sub-Saharan African countries (e.g., Zimbabwe, Kenya, Somalia, etc.), where food supply cannot catch up with population growth. In societies that cannot meet their nutritional needs, encouraging local food production is very important in terms of preventing hunger and supporting rural development (MES, 2005; Alem et al., 2014). Possible scenarios related to land uses caused by urbanization should be planned, as well as issues such as biodiversity and climate changes (Reginster and Rounsevell, 2006). Using feed materials that exist in nature but are not utilized in animal nutrition will be very economical and ecological. The right food source for animals is nitrogen-containing nutrients that provide rapid growth and many constructive and restorative activities in living things (White, 1978). Insect and mosquito larvae are a very valuable food source in terms of HP value. Many living species such as insect larvae, locusts, reptiles, etc. that exist in nature are some of the high protein food sources that can be reached when pasture grazing is done for poultry. In addition, young sprouts of plants, acorns, wild fruits and seeds are also food sources for turkey and other poultry species (Özek, 2016; Anonym, 2018; Arslan and Çetin, 2019). Animals can produce a solution to the human malnutrition problem by utilizing the remaining feeds and turning them into meat.



2.1. Ecological Relationships in Living Things

Animals interact with many inorganic factors throughout their lives. The main ones are oxygen particle (e.g., air pollution), concentration of chemicals (e.g., soil pollution), water (e.g., water pollution), temperature and light intensity etc. (Yapp, 1970; Kocaman et al., 2006; Akyüz, 2020; Goodstein and Polasky, 2020). In this case, ecologically speaking, environment for living; Refers to all the living and non-living factors with which it is directly or indirectly related. The effect of the abiotic environment on living things is called action. We can define the action effect as the effect of environmental factors on living things.

1. Action Effect:

The action effect affects the quality, variation and number of living things in nature and may cause morphological and physiological adaptation in living things (Dinç and Aslan, 2007). The color of the bears living in the poles is white, the bears living in the equator have black-colored fur, the camels living in the desert have hairy ears and noses to protect them from sandstorms, etc.

2. Reaction Effect:

Since living beings interact with their environment throughout their lives, it is not possible to separate a living thing from the inanimate environment in which it lives. In the biosphere, human beings are the only living creatures capable of adapting the environment to their own desired conditions. The use of pesticides, which increases the yield losses in the fields and is far from sustainable production, should be replaced by biological pest control, which is an environmentally friendly, sustainable and cheap type of pest control (Uygun et al., 2010). While biological pest control with ecological production is possible, it also reduces the N (nitrogen) ratio per unit area with defecation (Sundrum, 2001). All living and non-living organisms contribute

indirectly or directly to the ecosystem (Dinç and Aslan, 2007), for example; using geese in weed control, using partridges in insect control and so on.

3. Coaction (Biological Relationships):

It is a type of interaction that expresses the effects of living things on each other. This type of relationship includes many behaviors. Some of the coactive relationships include; colony formation, social life, competition, relationships between species, commensalism (coexistence), symbiosis (positive interactions), neutralism, mutualism, parasitism, predation (prey-predator relationship), etc. (Deniz, 1992; Dinç and Aslan, 2007). For example; Even in microbial communities called microbiomes in animals, a prey-predator relationship is observed (McKenney et al., 2018).

2.2. Some Basic Principles for Ecological Livestock

- Animal feed should be made in the farm where animal production is made and genetically modified food products (GMO) should not be used in animal nutrition,
- Animal density should be suitable for animal welfare,
- Regarding the use of manure obtained from animals in agricultural lands, it should not exceed 170 kg N / ha / year for the land,
- Selection of animals with high viability adapted to environmental conditions in determining the animal breed or species to be used in breeding or production,
- Building animal shelters where adequate ventilation and lighting are provided, and that are hygienic and contain walking areas,
- Application of maximum 16 hours of illumination for laying hens, hens should be housed in shelters with promenade areas, not in a grid or cage system, and they should not be older than 18 months for egg production,
- Stress factors should be eliminated during the slaughter process,
- Hormone and antibiotic-like chemicals should not be used in animal nutrition, and if synthetic drugs are used, eggs should not be sold as ecological products for 5 days and chicken meat for 15 days (Ak, 2004).

3. Conclusion and Recommendations

Considering the principles of ecological poultry breeding; Our recommendations for this breeding model to be profitable and sustainable are as follows.

- Due to the high commercial feed prices in the poultry sector, it is necessary to find new alternative natural feed materials.
- Increasing the demand for environmentally friendly productions (Basha et al., 2015), entrepreneurship support from the government can provide additional income for low-income communities living in rural areas.
- The purpose of animal breeders should be to rear sustainable, healthy, highly productive animals under the least stress possible.
- The selection of the breed or species of the animal planned to be produced in ecological poultry breeding should be compatible with the environment in which it originates. For example, animals such as geese and ducks are more suitable for rearing by the water; Erratic or organic poultry can be done in areas with moderate climate. As Kocaman et al. (2006) has stated, poultry bred in cold climates have weakened immune systems and this causes the animals to become more susceptible to diseases. In short, the preferred form of animal production can turn into a more effective and efficient production method when it is made considering the environmental conditions and possibilities.
- Scientific studies should be carried out to protect and reproduce local animal breeds in order to protect and develop biodiversity in nature.
- To protect the biological diversity in nature, it is beneficial to carry out studies to increase the population of alternative poultry species such as pheasant (Çetin et al., 1997), which is used as a hunting animal but is also possible to breed as poultry in Central Anatolia, which has a continental climate, and partridge, which contributes to the fight against plant damaging insects.

Note: Abstract of this article presented as an oral presentation at the 6. International Gevher Nesibe Health Sciences Conference.

4. References

Anonym. (2018). What Do Wild Turkeys Eat?. <https://www.thespruce.com/what-do-turkeys-eat-386553>, (Erişim Tarihi: 28.09.2020).

- Ak, İ. (2004). Hayvan- Çevre İlişkileri ve Ekolojik Hayvancılık. Ekolojik Hayvancılık ve İnsan Sağlığı İlişkileri Paneli, 4.06.2004; Bursa, Türkiye: Ankara, 39-46p.
- Akyüz, E. (2020). Dünyayı Kurtar Temiz Çevrenin Bilimsel Sırları. Astana Publication.
- Alem ,A.T., Yayneshet, G.T. & Aklilu, A.H. (2014). Socio- economic characteristics of poultry production in lowland and midland agro-ecological zones of central Tigray, Ethiopia. Int J Livest Pro, 5(4):71-80p. <https://doi.org/10.5897/IJLP2013.0153>.
- Arslan, E. & Çetin, O. (2019). Ekstansif hindi yetiştiriciliğinin ekonomik ve ekolojik faydaları. Yerel Kalkınma Sempozyumu, 18-19.10.2018; Bolu, Turkey: Istanbul, s.161-179.
- Basha, M.B., Mason, C., Shamsudin, M.F., Hussain, H.I. & Salem, M.A. (2015). Consumers' attitude towards organic food. Procedia Economics and Finance, 31: 444–452p., [https://doi.org/10.1016/S2212-5671\(15\)01219-8](https://doi.org/10.1016/S2212-5671(15)01219-8).
- Castellini, C., Mugnai, C.A.N.D. & Dal Bosco, A. (2002). Effect of organic production system on broiler carcass and meat quality. Meat Science, 60(3): 219-225p, [https://doi.org/10.1016/S0309-1740\(01\)00124-3](https://doi.org/10.1016/S0309-1740(01)00124-3).
- Çeltek, E. (2014). Çiftlik turizminde ürün geliştirme: Türkiye'deki ekolojik tarım turizmi çiftlikleri üzerinde bir inceleme. Uluslararası Hakemli Beşeri ve Akademik Bilimler Derg, 3(8): s. 98.
- Çetin, O., Kırıkçı, K. & Tepeli, C. (1997). Sülünlerin (*P. colchicus*) entansif ortam ve karasal iklimde yetiştirilme imkânlarının araştırılması: II. Büyüme ve karkas özellikleri. Veteriner Bilimleri Dergisi, Eurasian J Vet Sci, 13(1), 69-76.
- Çetin, O. & Kırıkçı, K. (2000). Alternatif Kanatlı Yetiştiriciliği Sülün-Keklik. S.Ü. Vakfı Yayınları, Konya, Türkiye, 13-88.
- Deniz, E. (1992). Tıbbi Biyoloji. Özkan Matbaacılık, 4. Baskı, Ankara. 254-257.
- Dinç, M. & Aslan, O. (2007). Canlılar ve Çevre, In "Çevre Bilimi". Ed: Aydoğdu M, Gezer K. Çevre Bilimi, Anı Yayıncılık, 2th ed., Ankara, s. 23.

- Eigenbrod, F., Bell, V.A., Davies, H.N., Heinemeyer, A., Armsworth, P.R. & Gaston, K.J. (2011). The impact of projected increases in urbanization on ecosystem services. *Proceedings of the Royal Society B: Biolog Sci*, 278: 3201–3208. <https://doi.org/10.1098/rspb.2010.2754>.
- Enfält, A.C., Lundström, K., Hansson, I., Lundeheim, N. & Nyström, P.E. (1997). Effects of outdoor rearing and sire breed (Duroc or Yorkshire) on carcass composition and sensory and technological meat quality. *Meat Science*, 45(1), 1-15, [https://doi.org/10.1016/S0309-1740\(96\)00101-5](https://doi.org/10.1016/S0309-1740(96)00101-5).
- Erer, S. (1990). Coğrafi Ekolojide Çevre Sorunları Bozulma (Degredasyon) Aşamaları ve Önlemler. İstanbul Uni Basımevi, İstanbul, s. 12.
- Godfray, H.C.J. & Garnett, T. (2015). Food security and sustainable intensification. *Philosophical transactions of the Royal Society B: Biolog Sci*, 369(1639), 20120273. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0273>.
- Goodstein, E.S. & Polasky, S. (2020). *Economics and the Environment*. John Wiley & Sons, 19.baskı, 471p. Harman, H., Arslan, E., Kaya, Z.K. & Güler, S. (2020). Farklı Yetiştirme Sistemlerinin Halkalı Sülünlerde (*Phasianus colchicus*) Kolesterol, HDL ve LDL Düzeylerine Etkisi. *İnternational Aegean Symposiums on Natural&Medical Sciences Procc. Book*; 2020 February 15-16; İzmir, Türkiye: ISPEC Publication ; 2020. 27-31.
- Kocaman, B., Esenbuga, N., Yıldız, A., Laçın, E. & Macit, M. (2006). Effect of environmental conditions in poultry houses on the performance of laying hens. *Int Poult Sci* 5(1), 26-30.
- Michalk, D.L., Kemp, D.R., Badgery, W.B., Wu, J., Zhang, Y. & Thomassin, P.J. (2019). Sustainability and future food security—A global perspective for livestock production. *Land Degradation & Development*, 30(5), 561-573, <https://doi.org/10.1002/ldr.3217>.
- McKenney, E.A., Koelle, K., Dunn, R.R. & Yoder, A.D. (2018). The ecosystem services of animal microbiomes. *Molecular ecology*, 27(8), 2164-72, <https://doi.org/10.1111/mec.14532>.
- Millennium Ecosystem Assessment (MES). (2005). In: *Ecosystems and human well-being: scenarios: findings of the scenarios working group*. The Millennium Ecosystem Assessment. Washington, DC: Island Press.

- Uşak, M. (2007). Çevre Nedir?, In: Çevre Bilimi, Ed: Aydoğdu M, Gezer K. Çevre Bilimi, Anı Yayıncılık, 2.Baskı, Ankara, s. 4-12.
- Uygun, N., Ulusoy, M.R. & Satar, S. (2010). Biyolojik mücadele. Türkiye Biyolojik Mücadele Derg, 1(1): 1-14.
- Odum, E.P. & Barrett, G.W. (1971). Fundamentals of ecology. Philadelphia: Saunders, (3):5p.
- Özek, K. (2016). Böcek kökenli protein kaynaklarının yem değeri ve kanatlıların beslenmesinde kullanılabilme olanakları. KSÜ Doğa Bil. Derg, 19(3), 272-278, <https://doi.org/10.18016/KSUJNS.81813>.
- Reginster, I. & Rounsevell, M. (2006). Scenarios of future urban land use in Europe. Environment and Planning B: Planning and Design, 33(4), 619-636, <https://doi.org/10.1068/b31079>.
- Shan, L., Diao, H. & Wu, L. (2020). Influence of the Framing Effect, Anchoring Effect, and Knowledge on Consumers' Attitude and Purchase Intention of Organic Food. Frontiers in Psychology, 11, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.02022>.
- Sundrum, A. (2001). Organic livestock farming: a critical review. Livestock Production Sci, 67(3), 207-215, [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(00\)00188-3](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(00)00188-3).
- White, T.C.R. (1978). The importance of a relative shortage of food in animal ecology. Oecology (Berl.), 33, 71-86.
- Willer, H. & Lernoud, J. (Ed.) (2017). The World of Organic Agriculture. Statistics and Emerging Trends 2017. Research Institute of Organic Agriculture (FiBL), Frick, and IFOAM- Organics International, Bonn; 160p.
- Verhoog, H., Lund, V. & Alroe, H.F. (2004). Animal Welfare, Ethics and Organic Farming. In: Animal Health and Welfare in Organic Agriculture, Ed by M Vaarst, S Roderick, V Lund and W Lockeretz,, CABI Publishing, London. 73-94.
- Yapp, W.B. (1970). An Introduction to Animal Physiology. 3 th. ed., Oxford at the Clarendon Press. Oxford, Clarendon, 279-280.
- Yaşar, A. (2020). Veteriner Hekimliği Etiği ve Mevzuatı. Konya, s. 18.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 39



Gıda Kaynaklı Virüslerin Yüksek Basıncı İşleme (HPP) Teknolojisiyle Eliminasyonu

(Yasin Akkemik, Tahir Yılmaz)

Gıda Kaynaklı Virüslerin Yüksek Basıncılı İşleme (HPP) Teknolojisiyle Eliminasyonu

Yasin Akkemik¹, Tahir Yılmaz²

¹*Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Kastamonu, Türkiye, E-mail: yakkemik@kastamonu.edu.tr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9086-0324>*

²*Arş. Görv. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Konya, Türkiye, E-mail: tahir.yilmaz@selcuk.edu.tr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0484>*

1. Giriş

Yüksek basınçlı işleme (HPP- High-Pressure Processing), yenilikçi ve termal olmayan gıda koruma yöntemlerinden birisidir. HPP, gıdaların fizikokimyasal ve duyuşal özellikleri üzerinde minimum etkiyle virüsler dahil mikroorganizmaları etkisiz hale getirebilir. En önemli gıda kaynaklı virüsler insan norovirüsü (HuNoV), hepatit A virüsü (HAV), insan rotavirüsü (HRV), hepatit E virüsü (HEV), insan astrovirüsü (HAsV), insan adenovirüsü (HuAdV), Aichi virüsü (AiV), sapovirüs (SaV) ve enterovirüs (EV). Bu virüsler farklı ülkelerde, gıda kaynaklı salgınlarda rol oynamaktadır. Gıda kaynaklı virüslerin HPP ile gıdalardaki inaktivasyonu, yüksek basınçlı işleme parametrelerine (basınç, sıcaklık ve uygulama süresi) veya virüs tipi, gıda matrisi, su aktivitesi (aw) ve gıdaların pH'sı gibi parametrelere bağlıdır. HPP'nin kabuklu deniz ürünleri ve sebzeler başta olmak üzere yüksek riskli gıdalarda HuNoV, HAV, HAsV ve HuAdV gibi gıda kaynaklı virüslerin inaktivasyonunda etkili olduğu bildirilmiştir.

Son yıllarda viral gıda kaynaklı hastalıklar dünya çapında artmıştır (Sanchez ve Bosch, 2016). Avrupa Birliği'nde (AB) ilk kez 2014 yılında gıda kaynaklı salgınlardan en yaygın etiyolojik ajanı virüsler olmuştur (EFSA ve ECDC, 2013). İnsan norovirüsü (HuNoV) ve hepatit A virüsünün (HAV) yüksek derecede bulaşıcı olduğu ve kaydedilen çok sayıda gıda kaynaklı salgında yer aldığı bildirilirken, çeşitli ülkelerde farklı virüsler gıda kaynaklı salgınlarla ilişkilendirilmiştir. HuNoV, birçok ülkede akut gastroenteritin önde gelen ajanı olarak tanımlanırken, HAV dünya çapında yıllık 1,4 milyon vaka ile viral hepatitin önde gelen nedeni olarak kaydedilmiştir (Adefisoye ve ark., 2016). Çocukluk çağı gastroenterit vakalarının bazılarının insan rotavirüsü (HRV) kaynaklı olduğu bildirilmiştir (Todd ve Greig, (2015). HEV enfeksiyonları başlangıçta kontamine su tüketimiyle ilişkilendirilirken, günümüzde bazı salgınlardan az pişmiş et ve et ürünleri gibi kontamine gıdalardan ileri geldiği bildirilmiştir (WHO, 2008). HAsV, HuAdV, AiV,

SaV ve enterovirüs (EV) gibi diğer enterik virüsler de dünya çapında sporadik salgınlara neden olan dikkate değer gıda kaynaklı virüslerdir (Pexara ve Govaris, 2020). Gıda kaynaklı virüslerin tanımı ve sınıflandırılması Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Gıda Kaynaklı Virüsler (Govaris ve Pexara, 2021).

Virüs	Parçacık türü/Genom ¹	Cins/Aile
İnsan norovirüsü (HuNoV)	Zarfsız/tsRNA	<i>Norovirüs/Caliciviridae</i>
İnsan Rotavirüsü (HRV)	Zarfsız/segmentli dsRNA	<i>Rotavirüs/Reoviridae</i>
Hepatit A (HAV)	Zarfsız/tsRNA	<i>Hepatovirüs/Picornaviridae</i>
İnsan Astrovirüsü (HAts)	Zarfsız/tsRNA	<i>Mamastrovirüs/Astroviridae</i>
Aichi virüsü (AiV)	Zarfsız/tsRNA	<i>Kobuvirüs/Picornaviridae</i>
Hepatit E (HEV)	Zarfsız/tsRNA	<i>Orthohepevirüs/Hepeviridae</i>
İnsan Adenovirüsü (HAdV)	Zarfsız/çsDNA	<i>Mastadenovirüs/Adenoviridae</i>
Sapovirüs (SaV)	Zarfsız/tsRNA	<i>Sapovirüs/Caliciviridae</i>
Enterovirüs (EV)	Zarfsız/tsRNA	<i>Enterovirüs/Picornaviridae</i>

¹ tsRNA—tek sarmallı RNA; çsRNA—çift sarmallı RNA; çsDNA—çift sarmallı DNA.

Gıda kaynaklı virüsler, enfektivite kaybı olmadan gıdalarda uzun süre hayatta kalabilirler (Pexara ve Govaris, 2020). Yapılan bazı çalışmalarda kabuklu deniz hayvanlarında birkaç ay canlı kalabildikleri bildirilmiştir (Bosch ve ark., 2018). Tütsüleme veya kurutma gibi geleneksel gıda muhafaza yöntemleri, gıda kaynaklı virüslerin gıdalardaki inaktivasyonu için etkili olmayabilir (Sanchez ve Bosch, 2016). Bununla birlikte geleneksel koruma yöntemleri arasında yer alan sterilizasyon gibi ısı işlem yöntemleri, virüslerin yanı sıra oldukça dirençli spor oluşturan bakterileri de etkisiz hale getirebilen teknikler olmasına rağmen (Koopmans ve Duizer, 2004; Zhang ve ark., 2019) gıdaların besleyici ve duyuşal özelliklerini bozarak kalite özelliklerini de etkileyebilir (Aadil ve ark., 2019).

Son yıllarda tüketiciler daha sağlıklı ve kaliteli gıdaları tercih etmektedirler (Petrescu ve ark., 2020). Birkaç gıda kaynaklı virüs salgını, minimum düzeyde işlenmiş ve yemeye hazır gıdaların tüketimi ile de ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle gıdalardaki virüslerin inaktivasyonu için alternatif koruma yöntemleri uygulanmalıdır. Yüksek basınçlı işleme (HPP), soğuk plazma (CP), ultraviyole ışık (UV), ısınlama ve darbeli elektrik alanı (PEF) dahil olmak üzere yeni termal olmayan gıda işleme teknolojileri, işlenmiş gıdaların duyuşal ve beslenme özelliklerinin korunarak, gıda kaynaklı virüslerin etkisiz hale getirilmesi açısından incelenmiştir (Pexara ve Govaris, 2020). En umut verici yeni termal olmayan gıda işleme

yöntemlerinden biri HPP'dir. HPP yönteminde, gıdalara üniform olarak anlık hidrostatik basınç uygulanır. Gıdalarda HPP'nin ilk çalışmaları, gıda kaynaklı bitkisel bakterileri, mantarları ve protozoaları etkisiz hale getirmeye odaklanmışken (Feroz ve ark., 2019), son yıllarda gıdalardaki virüslerin eliminasyonu ile ilgili olarak da incelenmiştir (Sharma ve ark., 2008; Roos, 2020).

Bu çalışmanın amacı, gıdalardaki virüslerin HPP teknolojisiyle inaktivasyonunun etkisini gözden geçirmektir

2. Yüksek Basıncılı İşleme (HPP)

Yüksek basıncın gıdalardaki mikroorganizmaların inaktivasyonu üzerindeki etkisi birkaç yıldır incelenmektedir. Sütteki mikroorganizmaların yüksek basınç (600 MPa) uygulanarak inaktivasyonu ilk olarak 1899 yılında ABD'de Hite tarafından bildirilmiştir (Farkas ve Hoover 2000). Uygun yüksek basınçlı ekipman ve paketleme malzemelerinin bulunmaması nedeniyle, HPP yöntemi yaklaşık bir asırdır ticarileştirilememiştir. Gıda uygulamaları için uygun HPP ekipmanı araştırmaları 1980'de başlamıştır. 1992'de, gıdalardaki HPP yöntemi Japonya'da başarılı bir şekilde ticarileştirilmiştir ve son birkaç yılda, HPP ile işlenmiş gıdalar birçok ülkede ticarileştirilmiştir (Elamin ve ark., 2015).

HPP, $<0^{\circ}\text{C}$ ile $>100^{\circ}\text{C}$ 'ler gibi değişen sıcaklıklarda (genellikle $<45^{\circ}\text{C}$), paketlenmiş veya paketlenmemiş sıvı veya katı gıdalara izostatik basınç (300–600 MPa) birkaç saniye ile 20 dakikanın üzerinde uygulanması temeline dayanmaktadır (Abera, 2019; Pexara ve Govaris, 2020). HPP işleminde gıdalar, filmler ve vakumlu poşetler gibi esnek polimer bazlı malzemeler ve/veya şişe gibi sert ve yarı sert ambalajlar içinde paketlenir. Daha sonra, gıdaya basınç iletimi için kullanılan, genellikle suyla dolu basınçlı kaba yerleştirilirler (Ayvaz, 2016). Yiyeceklerin hacmi basınç altında azalır ve dekompresyon sırasında artar. Paketlenmiş gıdaların HPP işleminde, gıdalar nihai ambalajlarında bulunduğundan işlem sonrası kontaminasyondan kaçınılır (Abera, 2019). HPP yöntemleri, ambalajlamadan önce (örn.; dökme sıvılar) de kullanılabilir. Fakat gıdaların, raf stabilitesini sağlamak için işlendikten sonra aseptik olarak paketlenmesi gerekmektedir (Ayvaz, 2016).

Gıdalara yüksek basınç uygulanması fiziksel ve kimyasal değişikliklere neden olabilir. Gıdalar üzerindeki HPP etkisi, Le Chatelier, izostatik presleme ve mikroskobik sıralama ilkeleri tarafından yönetilir. Le Chatelier ilkesi, hacimdeki bir azalmayla ilişkili herhangi bir kimyasal reaksiyon, faz geçişi ve moleküler konfigürasyon değişikliğinin arttığını, ancak hacmin artmadığını belirtir. Bu, kovalent bağların HPP tarafından kırılmadığı ve vitaminler veya gıdaların aroma bileşikler gibi düşük ağırlıklı moleküllerin

genellikle etkilenmediği anlamına gelir (Balasubramaniam ve ark., 2015). Buna karşılık, karbonhidratlar ve proteinler gibi makromoleküller, doğal yapılarını HPP uygulamasıyla değiştirebilir ve bu, gıdalar için ek fonksiyonel özelliklere yol açabilir (Huang, 2020). Mikroskopik sıralama ilkesine göre, sabit bir sıcaklıkta, basınçtaki bir artış, belirli bir maddenin moleküllerinin sıralama derecelerinde bir artışa neden olur. Sıcaklık ve basınç, kimyasal reaksiyonlar ve moleküler yapı üzerinde zıt kuvvetler gösterir. Böylece basınç arttıkça sıcaklık yükselir (gıdalarda 100 MPa'da yaklaşık 2-3°C) (Daher ve ark., 2017). İzostatik presleme ilkesi (Pascal yasası), kapalı bir malzemenin herhangi bir kısmına uygulanan basıncın, malzemenin her yönüne eşit olarak iletileceğini belirtir.

HPP ile gıdaların çoğu toplu işlem sistemleri kullanılarak işlenir. Tipik bir HPP sistemi basınçlı kap, basınçlandırma sıvısı, basınç yoğunlaştırıcı ve pompa olmak üzere dört temel bileşenden oluşur (Elamin, 2015). Bir HPP prosesinde istenilen basınca ulaşılır ulaşılmaz ek enerjiye ihtiyaç duyulmaz (Lou ve ark., 2015). HPP ayrıca oldukça çevre dostu bir gıda işleme teknolojisidir (Koutchma, 2014).

HPP teknolojisi, gıda matrisindeki veya yüzeyindeki mikroorganizmaları inaktive edebilmektedir (Balasubramaniam ve ark., 2015). Günümüzde gıda endüstrisindeki HPP teknolojisi kabuklu deniz ürünleri, et ve et ürünleri, sebze ürünleri, meyve suları, reçeller ve yoğurt gibi çeşitli gıdalara uygulanmaktadır (Lou ve ark., 2015).

Gıdalar ve HPP uygulanmış gıdaların etiketlenmesi için düzenleyici güvenlik kriterleri, dünya çapında birçok ülkede belirlenmiştir (Koutchma, 2014). AB'de HPP uygulanmış gıdaların uygun şekilde etiketlenmesi ve ticarileştirilmesi için EC No. 2017/2470 ve AB 2015/2283 sayılı yönetmelik gerekliliklerine uyulması gerektiği bildirilmiştir (EU, 2017). ABD'de HPP işlemi Tarım Bakanlığı (USDA) ve Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış ve pastörizasyon benzeri işlem gereklilikleri belirlenmiştir (Daryaei ve ark., 2016). ABD Ulusal Gıda Mikrobiyolojik Kriterleri Danışma Komitesi (NACMCF), HPP'yi termal olmayan pastörizasyon tekniği olarak ilan etmiştir (Koutchma, 2014; Wang ve ark., 2016).

2.1. Gıda Kalitesine HPP'nin Etkisi

HPP'lerin gıdaların kalite özellikleri üzerindeki etkileri, gıda tipine ve HPP işlemine bağlı olmakla beraber, olumlu veya olumsuz şekilde gerçekleşebilir (Aghamohammadi ve ark., 2014). HPP, kovalent bağları etkilemediği için, gıda bileşenlerinde minimum değişiklik gösterir (Daryaei ve ark., 2016; Evrendilek, 2018). Daha önce bahsedildiği gibi, gıdaların vitaminler gibi önemli düşük moleküler ağırlıklı bileşenleri, HPP uygulaması

sırasında neredeyse sabit kalır (Sharma, 2011; Martinez-Montegudo ve Saldaña, 2014). Ancak hidrojen, hidrofobik bağlar ve iyonik bağlar gibi kovalent olmayan bağlar HPP ile değiştirilir. Böylece HPP, gıdaların karbonhidrat ve proteinleri gibi makromoleküllerini değiştirebilmekte ve bunların fizikokimyasal ve fonksiyonel özelliklerini etkileyebilmektedir. Yüksek basınç, proteinlerin üçüncül ve dördüncül yapılarını etkileyebilir ve proteinlerin jelleşmesi, denatürasyonu veya agregasyon modifikasyonları ile gıdalarda geri dönüşü olmayan yapısal protein değişikliklerine neden olabilir. Böylece HPP, gıdalardaki enzimleri ve bazı alerjenik proteinleri yok edebilir. HPP ayrıca karbonhidratların kimyasal bağlarını değiştirebilir ve karbonhidratların termal jelleşmesine ve gıdalardaki nişasta şişmesine benzer şekilde jelatinleşmelerine neden olabilir (Huang ve ark., 2020).

HPP, termal sterilizasyona kıyasla hassas besin bileşenlerinin (örn.; C ve E vitaminleri) daha iyi korunmasını, virüslerin ve spor oluşturan bakterilerin (örn.; *Bacillus cereus*) inaktivasyonunu sağladığı için ticari olarak insan sütünün sterilizasyonu için de kullanılmaktadır (Wesolowska ve ark., 2019).

HPP, miyogloblin oksidasyonundan kaynaklanan değişiklikler nedeniyle çiğ etin renginin bozulmasına neden olabilir. Miyoglobin, HPP işlemi sırasında salınan ve oksijen atmosferinde kolayca oksitlenebilen demir içeren bir bileşen olan heme nedeniyle oksidasyona eğilimlidir. Miyoglobin bakımından zengin olan (örn.; sığır eti veya kuzu eti) HPP ile işlenmiş çiğ kırmızı etin rengi, pişmiş ete benzer bir renge dönüşebilir. Bununla birlikte, beyaz etin (örn.; kümes hayvanları) veya kurutulmuş etin rengi HPP uygulamasından daha az etkilenir (Abera, 2019; Bak ve ark., 2019). Ek olarak, çiğ kırmızı etin miyofibriler proteinleri HPP uygulamasıyla toplanabilir ve etin yüzey renginde açılmalara neden olabilir. Bununla birlikte, HPP uygulaması, proteinin etteki değişiklikleri nedeniyle etin yumuşatılarak form verilmesi için faydalı olabilir (Pal ve Devrani, 2018). HPP ayrıca lipid bileşenlerinin kristalleşmesine neden olabilir ve sonuç olarak, özellikle zengin lipitli gıdalarda lipid oksidasyonunu artırabilir (Bajovic, 2012). HPP uygulaması, 500 MPa'dan daha yüksek basınçlarda artan serbest radikal oluşumu nedeniyle çiğ ette lipid oksidasyonuna neden olabilir (Bak ve ark., 2019).

HPP, bitki matris yapılarını değiştirebilir ve bitki hücre duvarlarını bozarak antioksidan özelliklere sahip fenolik bileşikler hücre dışı ortama salınabilir (McInerney ve ark., 2007; Briones-Labarca ve ark., 2011). Bu nedenle, yapılan bir çalışmada, HPP ile muamele edilmiş böğürtlen ve çilek pürelerinin antioksidan aktivitesi, termal olarak işlenmiş olanlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Patras ve ark., 2009). Bitkisel gıdalarda, karotenoidler ve glukozinolatlar gibi antioksidan ve antienflamatuvar bileşenlerin hücre dışı ortama salınması, HPP uygulaması ile artırılabilir.

Besinlerin matrisinin bozulması sonucu ortaya çıkabilen biyoyararlanım ve ekstrakte edilebilirliği, HPP uygulama sürecine bağlıdır (Barba ve ark., 2015; Evrendilek, 2018) HPP'nin gıda bileşenleri üzerindeki etkileri, yeni ürünlerin geliştirilmesine öncülük edebilir. Örneğin, HPP ile muamele edilmiş ette, özellikle düşük tuz konsantrasyonunda artan aktomiyosin oluşumu, yeni et ürünlerinin üretilmesine neden olabilir (Pal ve Devrani, 2018).

3. Gıda Kaynaklı Virüslerin HPP İle İnaktivasyonu

HPP işleminin gıdalarda bulunan mikroorganizmalar üzerindeki etkisine ilişkin çalışmaların çoğu bakteriler için yapılmıştır (Kingsley ve ark., 2002; Feroz ve ark., 2019). Bununla birlikte, HPP uygulamasının gıda kaynaklı virüsler üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar son yıllarda artmıştır (Sharma ve ark., 2008; Roos, 2020). HPP uygulamasının virüslerin duyarlılığı üzerindeki ilk çalışma, 1929 yılında zarfsız bir bitki virüsü olan tütün mozaik virüsü incelenerek gerçekleştirilmiştir (TMV) (Giddings ve ark., 1929). Basset ve ark. (1938), 45dk boyunca 800 MPa'lık bir HPP işleminin TMV'nin inaktivasyonu için yeterli olduğunu bildirmiştir.

3.1. Gıda Kaynaklı Virüslerin HPP ile İnaktivasyonunu Etkileyen Faktörler

HPP uygulaması virüslerin kapsid proteinlerini bozabilir ve virionların enfekte konakçı hücrelere bağlanmasını ve girişini devre dışı bırakabilir. Zarflı virüslerde HPP ayrıca zarfı denatüre edebilir veya yok edebilir ve virüs bulaşıcılığı kaybına neden olabilir (Emmoth ve ark., 2017). HPP'nin gıdalardaki virüslerin yanı sıra gıda kaynaklı virüsleri etkisiz hale getirme etkinliği, yüksek basınçlı işleme parametreleri (özellikle basınç, sıcaklık ve süre süresi) veya işlenmeyen parametrelerle (virüs tipi, gıda matrisi, su aktivitesi (aw) ve gıdaların pH'ı) ilgili faktörlere bağlıdır.

İşleme Parametreleri

HPP işleminin basıncında veya sıcaklığındaki bir artış, virüslerin inaktivasyonunu artırabilir. Bir virüsün inaktivasyon etkileri üzerindeki HPP basıncı ve zaman seviyelerinin çeşitli kombinasyonları inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (Lou ve ark., 2015). HAV, 600 saniye boyunca 300 ve 400 MPa'lık bir HPP uygulamasından sonra sırasıyla 1 ve 2 log azaltılırken, 300 saniye boyunca 500 MPa'lık bir HPP uygulamasında saptama sınırının altına düşürülmüştür (Grove ve ark., 2008). HPP basınç seviyesindeki artışın, HPP süresindeki artışa kıyasla virüslerin daha yüksek inaktivasyonuna neden olabileceği belirtilmiştir (Chen ve ark., 2005; Lou ve ark., 2011). Kingsley ve ark. (2007) HuNoV benzeri olan Murin norovirüs 1'in (MNV-1) inaktivasyonunu kademeli olarak 20°C'de 5 dakika boyunca 350-450 MPa'lık bir HPP basıncı altında incelemiş ve virüsün inaktivasyonun en yüksek 450

MPa'da gerçekleştiğini bildirmiştir. Sanchez (2014), 400 MPa'dan yüksek HPP uygulamalarının HAV inaktivasyonunda etkili olduğunu bildirmiştir. Chen ve ark (2005) ortam sıcaklığında 20dk boyunca 200 MPa'lık HPP uygulamasının, HuNoV'un bir diğer benzeri olan Kedi kalısivirüsünde (FCV) 2,8 log'luk bir azalmaya neden olduğunu, bekletme süresinin 72dk'ya uzamasının ise aynı virüste yalnızca 0,9 log'luk ek bir azalmaya neden olduğunu bildirmiştir. Lou ve ark (2012), HuNoV benzeri olan MNV ve FCV'nin, 2dk boyunca 500 ve 600 MPa'lık HPP işlemlerinde inaktive edildiğini, ancak 60dk'lık uygulamaların dahi HuNoV'nin kapsidini yok etmede etkili olmadığını bildirmiştir. Diğer çalışmalar, HPP uygulamasının daha uzun sürmesinin virüslerin inaktivasyonunu artırabileceği sonucuna varmıştır. FCV, 120s boyunca 300 MPa'lık bir HPP işleminden sonra 3,6 log azaltılırken, 180s boyunca 300 MPa'lık bir HPP uygulamasından sonra saptanamamıştır (Grove ve ark., 2008). Bununla birlikte, HuNoV, artan HPP basınç seviyeleriyle, artan HPP zaman seviyelerine kıyasla daha yüksek bir oranda inaktive edilmiştir (Lou ve ark., 2012).

HuNoV'nin kapsidi, yüksek basınçlı HPP işlemlerine karşı oldukça dirençlidir (Tang ve ark., 2010; Lou ve ark., 2012). Laboratuvar ortamlarında, HAV ve HRV virüsleri, 22°C'de 450 MPa'da 5dk ve 25°C'de 300 MPa'da 2 dk HPP uygulamaları ile inaktive edildiği bildirilmiştir (Khadre ve Yousef, 2002; Briones-Labarca, 2011). AiV'de HPP uygulamasına dirençlidir. Laboratuvar ortamında yapılan bir çalışmada AiV, 5dk boyunca 600 MPa'lık HPP uygulamasında tamamen enfeksiyöz bulunmuştur (Kingsley ve ark., 2004).

HPP sıcaklığı, belirli hedef virüslerin etkisizleştirilmesi için basınçla sinerjistik veya antagonistik olarak hareket edebilir. HuNoV ve benzerleri MNV ve Tulane virüsü (TV), 4°C'de HPP işlemiyle kolaylıkla inaktive edildiği bildirilmiştir (Kingsley ve ark., 2007; Lou ve ark., 2016; DiCaprio ve ark., 2019). Buna karşılık, HPP işlemiyle HAV'ın etkisizleştirilmesi, ortam veya daha yüksek sıcaklıklarda sağlanmıştır (Kingsley ve ark., 2002; Kingsley ve ark., 2005; Kingsley ve Chen, 2009). 1-35°C arasındaki sıcaklıklarda HPP uygulamasına tabi tutulan HuNoV GI.1 ve GII.4 suşları, uygulamanın sıcaklığının düşmesi ve artan basınca karşı hassasiyet göstermiştir (Li ve ark., 2013). FCV, ortam sıcaklıklarında HPP'den etkilenmezken, 4°C'de veya 30°C'nin üzerinde uygulandığında inaktive olduğu bildirilmiştir (Chen ve ark., 2005; Kingsley ve ark., 2007). 1°C'de 5dk süreyle 450 MPa HPP uygulaması, 25°C'de aynı HPP uygulamasına kıyasla istiridyelerde HuNoV'nin inaktivasyonunu artırmıştır (Ye ve ark., 2014).

İşlenmeyen Parametreler

Çeşitli çalışmalar, gıda kaynaklı virüslerin HPP uygulamasına karşı direncinin virüs tipi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. HAV benzeri olan Poliovirüs (PV), 1sa boyunca 600 MPa'lık uygulamada inaktivasyon olmazken, adenovirüsler 400 MPa'dan yüksek uygulamalarla inaktive edilmiştir (Wilkinson ve ark., 2001). Grove ve ark (2008) PV'nin, daha düşük HPP basıncına sahip uygulamalarında HAV ve FCV'nin daha yüksek inaktivasyon oranlarının aksine, 300s boyunca 600 MPa'dan sonra titrede düşük veya hiç önemli bir azalma olmadan oldukça dirençli olduğunu bildirmiştir. Hirneisen ve ark (2014)'da FCV, HAV ve fare norovirüsünün (MNV), sırasıyla 1, 5 ve 10dk boyunca 250, 400 ve 500 MPa'lık (9°C) HPP uygulamalarıyla etkisiz hale getirildiğini bildirmiştir.

Genel olarak, zarflı virüsler zarfsız virüslere oranla HPP uygulamalarına daha az dirençlidir (Lou ve ark., 2012). Zarfın lipid ve protein bileşenleri, HPP uygulamasında, özellikle düşük sıcaklıklarda, nükleik asitlere göre daha az karardır (Kingsley ve ark., 2002). Zarfın protein denatürasyonu, hidrojen bağlarının destabilizasyonu ve hidrofobik gruplardaki değişiklikler nedeniyle proteinlerin üçüncül ve dördüncül yapısının kaybına neden olur (Parekh ve ark., 2017). 25°C'de 10 dakika boyunca 300 MPa'lık HPP işlemine, zarfsız bir virüs olan PV hayatta kalırken, laboratuvar ortamında, zarflı virüsler olan herpes simpleks virüs tip 1 (HSV-1) ve insan sitomegalovirüsünün (HCMV) 25°C'de 60dk 600 MPa'da inaktive olmuştur (Nakagami ve ark., 1992; Grove ve ark., 2006).

Aynı virüsün farklı suşları, HPP uygulamasına karşı farklı inaktivasyon hassasiyetleri gösterebilir (Araud ve ark., 2015). HuNoV suşlarının (GI.1 ve GII.4), farklı basınçlı HPP uygulamalarına karşı gösterdikleri direnç seviyeleri incelenmiş ve GI.1 suşunun, GII.4 suşuna göre basınç karşı daha yüksek bir direnç gösterdiği bildirilmiştir (Wilkinson ve ark., 2001; Lou ve ark., 2016). Araud ve ark (2015) HRV'nin dört serotipinden yedi suşu incelemiş ve suşların HPP'nin çeşitli basınç ve sıcaklık kombinasyonlarına karşı farklı bir direnç profili gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada en dirençli suşun istridyelerden türetilen bir suşta (WA) bulunduğu ve bu suşun 2 dk boyunca 400 MPa'lık basınç uygulaması ile elemine edildiği bildirilmiştir. Dört HuNoV suşu, 200-600 MPa arasında değişen HPP basınçlarına karşı farklı hassasiyetler göstermiştir (Lou ve ark., 2016).

Bazı çalışmalar, HPP uygulaması sırasında virüslerin stabilitesi için gıdaların pH'sının öneminden bahsetmiştir. HPP işlemi, asidik koşullar altında nötr koşullardan daha yüksek bir HAV düşüşüne neden olabilir (Daher ve ark., 2017). Kingsley ve Chen (2009), 1dk boyunca 400 MPa'lık HPP işleminde HAV inaktivasyonunun, pH 3'te, pH 7'ye oranla 2.9 log daha

yüksek olduğunu bildirmiştir. Buna karşılık, HPP uygulamasında (4°C'de 2dk 350 MPa) su ortamındaki MNV-1 virüsü pH 7'de tamamen inaktive olurken (8 log azalmıştır), pH 4'te ise yalnızca 6.0 log virüs azalması sağlanmıştır (Lou ve ark., 2011). Norovirüsün GI.1 ve GII.4 suşlarının, HPP işlemlerine pH 4'te pH 7'ye göre daha dirençli olduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2013). Benzer şekilde, HuNoV, HRV, FCV ve MNV-1, düşük pH'a göre nötr pH'ta HPP işlemleriyle kolayca inaktive edildiği bildirilmiştir (Lou ve ark., 2011; DiCaprio ve ark., 2019). Çeşitli zarfsız virüslerin inaktivasyonunda kullanılan bu uygulamanın üzerindeki pH etkisinin mekanizması bilinmemekle birlikte virüslerin kapsid protein yapısına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Lou ve ark., 2015).

HPP uygulamasında virüslerin inaktivasyon oranı, gıdaların aw ve NaCl içeriğinden etkilenir (Roos, 2020). Virüsler suda, kuru ortama göre daha iyi stabilite gösterirler (Sanchez ve Bosch, 2016). Virüslerin hayatta kalması genellikle yüksek aw içeren gıdalarda, düşük aw'lı gıdalardan daha yüksektir (Rzezutka and Cook, 2004). Sükroz (%0-40) ve NaCl (%0-12) içeren bir kültür ortamında, FCV, HPP uygulaması sırasında sakarozda NaCl çözeltisinden daha büyük ölçüde inaktive edildiği bildirilmiştir (Kingsley ve Chen, 2008). Gıdalarda NaCl bulunması, HPP uygulamasıyla virüslerin inaktivasyonuna karşı önleyici bir rol oynayabilir (Roos, 2020). %0 ve %12 NaCl ile desteklenen ve 250 MPa'da 5dk boyunca HPP ile işlenen bir laboratuvar ortamında, FCV'nin sırasıyla 5 ve 0,7 log oranında inaktive edildiği bildirilmiştir. %0, 1, 3 ve 6 NaCl ile desteklenmiş ve 50°C'de 1dk boyunca 400 MPa'lık HPP ile işlenen bir tamponda, HAV'ın sırasıyla 4, 4.1, 1.3 ve 0.4 log azaldığı bildirilmiştir (Kingsley ve Chen, 2009). NaCl'nin bu önleyici rolü, NaCl'nin virüs proteinleri ile etkileşimlerinden kaynaklanabilir. Bu da proteinlerin doğal hidrofilik formunun HPP basıncı altında hidrofobik bir forma dönüşmesine, viral proteinlerin su tutma kapasitesinin değişmesine, su içeriğinin kaybına ve basıncın değişmesine neden olabilir (Hirneisen ve ark., 2014). NaCl ayrıca, kabuklu deniz ürünlerinin HPP uygulamaları sırasında göz önünde bulundurulması gereken bir gerçek olan virüslerin kapsid proteinlerini stabilize edebilir (Grove ve ark., 2006).

Virüsler üzerindeki HPP etkisi aynı zamanda gıda türüne de bağlıdır. Lipitler, karbonhidratlar veya proteinler gibi gıda bileşenleri, virüslerin inaktivasyon davranışında önleyici bir rol oynayabilir (Hirneisen ve ark., 2010). Aynı virüs, çeşitli gıdalarda farklı bir HPP uygulamasıyla inaktive edilebilir (Emmoth ve ark., 2017). FCV ve sığır enterovirüsü (BEN), deniz suyu ve kültür ortamına kıyasla midye ve istiridyelerde HPP uygulamaları sırasında daha yüksek bir direnç göstermiştir (Murchie ve ark., 2007). Aynı HPP uygulamaları (10dk/400 MPa), domuz karaciğerinde jambondan daha yüksek FCV ve MNV virüslerinde azalma ile sonuçlanmıştır (Emmoth ve

ark., 2017). Beş dakika 350 ve 400 MPa'lık HPP uygulamaları, mavi midyelerde sırasıyla 2.1 ve 3.6 log ve Akdeniz midyelerinde sırasıyla 1.7 ve 2.9 log HAV düşüşleri ile sonuçlanmıştır (Terio ve ark., 2010). Portakal suyu ve sütte uygulanan 2s 250 MPa'lık HPP sonucunda FCV-F9 virüsü sırasıyla 1,77 ve 0,78 log PFU/mL azaldığı bildirilmiştir. Aynı gıdalarda 2s 300 MPa'lık uygulamayla MNV-1 sırasıyla 1,32 ve 2,5 log PFU/mL düşüşler göstermiştir (Horm ve ark., 2012).

Enfeksiyöz bursal hastalık virüsü (IBDV), ortam sıcaklığında 10-15s boyunca 600 MPa'lık bir HPP işlemi sırasında, tavuk eti homojenatında ve yumurtalarında sırasıyla 5-6 log ve 0.5-2 log düşüşler göstermiştir (Buckow ve ark., 2017). Nasheri ve ark (2020), 5dk boyunca 600 MPa HPP'de HEV'nin laboratuvar ortamında ve domuz patesinde sırasıyla 2 ve 0.5 log azaldığını bildirmiş ve HPP uygulamasının domuz patesinde HEV riskini azaltmak için yeterli olmayabileceği sonucuna varmıştır.

MNV-1, laboratuvar ortamında (8 log), çileklere (5.8 log) ve çilek püresine (4.7 log) göre 4°C'de 2dk 450 MPa'lık HPP işlemi sırasında daha yüksek düşüşler göstermiştir (Lou ve ark., 2011). Bitkilere uygulanan HPP'nin, antiviral aktiviteler sergileyen fenolik bileşenlerin salınımını kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle, sebze veya meyvelere HPP uygulanmasının, daha yüksek fenolik aktivite nedeniyle virüs inaktivasyonunu artırabileceği bildirilmiştir (DiCaprio ve ark., 2019).

HPP uygulamalarının gıdalarda, gıda kaynaklı virüslerin inaktivasyonu üzerindeki etkinliğine ilişkin yayınlanmış verilerin bazıları Tablo2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Çeşitli gıdalardaki HPP uygulamaları sonucu gıda kaynaklı virüslerin inaktivasyonu (Govaris ve Pexara, 2021).

Virüs	Uygulama şekli	Gıda türü	İnaktivasyon
HuNoVGI.1	400 MPa, 6°C, 5dk	İstiridyeler	1,3logPFU/mL
	600 MPa, 1 ve 21°C, 2dk	Kuru yaban mersini	<1log
	500 MPa, 1°C, 2dk	Yaban mersini	2,7 log
HuNoVGII.4°	400 MPa, 6°C, 5dk	İstiridyeler	3,6 log PFU/mL
	400 MPa, 4°C, 2dk, pH 7.0	Çilek püresi	2,29 log RNA copy/mL
	400 MPa, 20°C, 2dk, pH 7.0	Çilek püresi	~1 log RNA copy/mL
	500 MPa, 4°C, 2dk, pH 4.0	Çilek püresi	Hafif azaltma
	600 MPa, 4°C, 2dk, pH 4.0	Çilek püresi	Azalma yok
HuNoVGII-7	400 MPa, 25°C, 5dk	İstiridyeler	1,87-1,99 log RNA copy/mL
HAV	400 MPa, 9°C, 1dk	İstiridyeler	3,0 log PFU/mL
	375 MPa, 21°C, 5dk pH 3.67	Çilek Püresi	4,3 log PFU/mL
	375 MPa, 21°C, 5dk, pH 5.12	Yeşil soğan	4,7 log PFU/mL
	500 MPa, 4°C, 5dk	Sosis	3,2 log TCID 50/mL
	350 MPa, 18-22°C, 5dk	Midye	2,1log PFU (mavi midye; 1,7logPFU/ (Akdeniz midyesi)
	400 MPa, 5°C, 5dk	Deniz ürünleri eti (ton balığı, morina, karides ve istiridye)	1,76 log TCID 50/g (ton balığı); 2,92 log TCID 50/g (morina balığı); 1,68 log TCID 50/g (karides); 3,38 log TCID 50/g (istiridye)
	400 MPa, 5°C, 5dk	Mayonezli deniz mahsulü salatası	3,30 log TCID 50/g (ton balığı); 2,22 log TCID 50/g (morina balığı); 1,44 log TCID 50/g (karides) 3,01 log TCID 50/g (istiridye)
HEV	400 MPa, ortam sıcaklığı, 1-5dk; 600 MPa, ortam sıcaklığı, 1-5 dakika için	Domuz patesi	0,5 log bulaşıcı parçacıklar
HuAdV	500 MPa, 20°C, 2dk	Yeşil soğan	>1,14log MPN units/plant (iç virüs); >5,8 log MNP units/plant (iç virüs)

4. Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak, HPP'nin gıdalardaki HuNOV, HAV, HAstV ve HuAdV gibi gıda kaynaklı virüslerin belirli parametreler ve koşullar altında ve gıdanın türüne bağlı olarak inaktivasyonu için ısı olmayan etkili bir gıda işleme teknolojisi olduğu görülmektedir. HPP'nin basıncındaki veya sıcaklığındaki bir artış, virüslerin inaktivasyonunu artırabilir. Gıda kaynaklı virüslerin HPP uygulamasına direnci, virüs tipi ile ilişkilidir. HPP işlemi sırasında virüslerin hayatta kalması genel olarak yüksek aw'lı gıdalarda, düşük aw'lı gıdalardan daha yüksektir. Gıdaların pH'sının HPP uygulaması direncine etkisi de virüs tipine bağlıdır. Gıdalarda tuz bulunması, bir HPP uygulamasına virüslerin inaktivasyonuna karşı önleyici bir rol oynayabilir. Gıda bileşenleri, laboratuvar ortamına kıyasla HPP işlemi sırasında virüsleri de koruyabilir, HPP uygulamasının, kabuklu deniz ürünleri ve sebzeler gibi yüksek riskli gıdalarda gıda kaynaklı virüsleri ortadan kaldırmada etkili olduğu bulunmuştur. Ancak gıdalardaki gıda kaynaklı virüslerin inaktivasyonu için uygun HPP koşullarının değerlendirilebilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Gıdaların HPP ile işlenmesine ilişkin artan bilgi ve uygun yüksek basınçlı ekipman ve paketleme malzemelerinin geliştirilmesi, gelecekte HPP'nin gıdalardaki ticari uygulamalarını artıracaktır.

5. Referanslar

- Aadil, R.H., Roobab, U., Mann, A.A. (2019). Effect of Heat on Food Properties. In Encyclopedia of Food Chemistry; Melton, L., Shahidi, F., Varelis, P., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands. pp. 70–75.
- Abera, G. (2019). Review on high-pressure processing of foods. *Cogent. Food Agric.* 5, 1568725.
- Adefisoye, M.A., Nwodo, U.U., Green, E., Okoh, A.I. (2016). Quantitative PCR detection and characterisation of human adenovirus, rotavirus and hepatitis A virus in discharged effluents of two wastewater treatment facilities in the Eastern Cape, South Africa. *Food Environ. Virology.* 8, 262–274.
- Aghamohammadi, B., Morshedi, A., Moayedi, G., Akbarian, M., Akbarian, A., Hadidi, M. (2014). Effect of high pressure processing of food characteristics: A review of quality aspect. *Int. J. Biosci.* 10, 193–205.

- Araud, E., DiCaprio, E., Yang, Z., Li, X., Lou, F., Hughes, J.H., Chen, H.; Li, J. (2015). High-Pressure Inactivation of Rotaviruses: Role of Treatment Temperature and Strain Diversity in Virus Inactivation. *Appl. Environ. Microbiol.* 81, 6669–6678.
- Ayvaz, H., Balasubramaniam, V.M., Koutchma, T. (2016) High pressure effects on packaging materials. In *High Pressure Processing of Food: Principles, Technology and Application*; Balasubramaniam, V.M., Barbosa-Cánovas, G.V., Lelieveld, H.L.M., Eds.; Springer: New York, NY, USA. pp. 73–93.
- Bajovic, B., Bolumar, T., Heinz, V. (2012). Quality considerations with high pressure processing of fresh and value- added meat products. *Meat Sci.* 92, 280–289.
- Bak, K.H., Bolumar, T., Karlsson, A.H., Lindahl, G., Orlie, V. (2019). Effect of high pressure treatment on the color of fresh and processed meats: A review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 59, 228–252.
- Balasubramaniam, V.M., Martinez-Monteagudo, S.I., Gupta, R. (2015). Principles and application of High Pressure-based technologies in the food industry. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 6, 19.1–19.28.
- Barba, F.J., Terefe, N.S., Buckow, R., Knorr, D., Orlie, V. (2015). New opportunities and perspectives of high pressure treatment to improve health and safety attributes of foods: A review. *Food Res. Int.* 77, 725–742.
- Basset, J., Gratia, A., Macheboeuf, M., Manil, P. (1938). Action of high pressures on plant viruses. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 38, 248–251.
- Bosch, A., Gkogka, E.; Le Guyader, S., Loisy-Hamon, F., Lee, A., van Lieshout, L., Marthi, B., Myrmel, M., Sansom, A., Schultz, A.C., et al. (2018). Foodborne viruses: Detection, risk assessment, and control options in food processing. *Int. J. Food Microbiol.* 285, 110–128.
- Briones-Labarca, V., Munoz, C., Maureira, H. (2011). Effect of high hydrostatic pressure on antioxidant capacity, mineral and starch bioaccessibility of a nonconventional food: *Prosopis chilensis* seed. *Food Res. Int.* 44, 875–883.
- Buckow, R., Bingham, J., Daglas, S., lowther, S., Amos-Ritchie, R., Middleton, D. (2017). High pressure inactivation of selected avian viral pathogens in chicken meat homogenate. *Food Control*, 73, 215–222.

- Chen, H., Hoover, D.G., Kingsley, D.H. (2005). Temperature and treatment time influence high hydrostatic pressure inactivation of feline calicivirus, a norovirus surrogate. *J. Food Prot.* 68, 2389–2394.
- Commission Implementing Regulation (EU) 2017/2470 of 20 December 2017 Establishing the Union List of Novel Foods in Accordance with Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council on Novel Foods. OJ Brussels, Belgium, 2008. L 351/72. Available online: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2017/2470/2018-04-11 (accessed on 30 August 2020).
- Daher, D., Le Gourrierc, S., Pérez-Lamela, C. (2017). Review Effect of High-Pressure Processing on the Microbial Inactivation in Fruit Preparations and Other Vegetable Based Beverages. *Agriculture*. 7, 72.
- Daryaei, H., Yousef, A.E., Balasubramaniam, V.M. (2016). Microbiological aspects of high-pressure processing of food: Inactivation of microbial vegetative cells and spores. In *High Pressure Processing of Food; Food Engineering Series; Balasubramaniam, V., Barbosa-Cánovas, G., Lelieveld, H., Eds.; Springer: New York, NY, USA*. pp. 271–294.
- DiCaprio, E., Ye, M., Chen, H., Li, J. (2019). Inactivation of Human Norovirus and Tulane Virus by High Pressure Processing in Simple Mediums and Strawberry Puree. *Front. Sustain. Food Syst.* 3, 26.
- EFSA, ECDC, (2015). (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2013. *EFSA J.* 13, 3991.
- Elamin, W.M., Endan, J.B., Yosuf, Y.A., Shamsudin, R., Ahmedov, A. (2015). High Pressure Processing Technology and Equipment Evolution: A Review. *J. Eng. Sci. Technol.* 8, 75–83.
- Emmoth, E., Rovira, J., Rajkovic, A., Corcuera, E., Wilches Pérez, D., Dergel, I., Ottoson, J.R., Widén, F. (2017). Inactivation of Viruses and Bacteriophages as Models for Swine Hepatitis E Virus in Food Matrices. *Food Environ. Virol.* 9, 20–34.
- Evrendilek, G.A. (2018). Effects of High-Pressure Processing on Bioavailability of Food Components. *J. Nutr. Food Sci.* 8, 676.
- Farkas, D.F., Hoover, D.G. (2000). High pressure processing. *J. Food Sci.* 65, 47–64.

- Feroz, F., Nafisa, S., Noor, R. (2019). Emerging Technologies for Food Safety: High Pressure Processing (HPP) and Cold Plasma Technology (CPT) for Decontamination of Foods. *Bangladesh J. Microbiol.* 36, 35–43.
- Govaris A., Pexara A. (2021). Inactivation of Foodborne Viruses by High-Pressure Processing (HPP). *Foods*. 2021 Jan 21;10(2):215.
- Giddings, N.J., Allard, H.A., Hite, B.H. (1929). Inactivation of the tobacco mosaic virus by high pressure. *Phytopathology*. 19, 749–750.
- Grove, S.F., Forsyth, S., Wan, J, Coventry, J., Cole, M., Stewart, C. (2008). Inactivation of hepatitis A virus, poliovirus, and a norovirus surrogate by high pressure processing. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 9, 206–210.
- Grove, S.F., Lee, A., Lewis, T., Stewart, C.M., Chen, H., Hoover, D.G. (2006). Inactivation of Foodborne viruses of significance by high pressure and other processes. *J. Food Prot.* 69, 957–968.
- Hirneisen, K., Reith, J.L., Wei, J., Hoover, D.G., Hicks, D.T., Pivarnik, L.F., Kniela, K.E. (2014). Comparison of pressure inactivation of caliciviruses and picornaviruses in a model food system. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 26, 102–107.
- Hirneisen, K.A., Black, E.P., Cascarino, J.L., Fino, V.R., Hoover, D.G., Kniel, K.E. (2010). Viral Inactivation in Foods: A Review of Traditional and Novel Food-Processing Technologies. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 9, 3–20.
- Huang, H.W., Hsu, C.P., Wang, C.Y. (2020). Healthy expectations of high hydrostatic pressure treatment in food processing industry. *J. Food Drug. Anal.* 28, 1–13.
- Khadre, M.A., Yousef, A.E. (2002). Susceptibility of human rotavirus to ozone, high pressure, and pulse electric field. *J. Food Prot.* 65, 1441–1446.
- Kingsley, D.H., Chen, H. (2008). Aqueous matrix composition influences feline calcivirus inactivation by high pressure processing. *J. Food Prot.* 71, 1598–1603.
- Kingsley, D.H., Chen, H.Q. (2009). Influence of pH, salt, and temperature on pressure inactivation of hepatitis A virus. *Int. J. Food Microbiol.* 130, 61–64.

- Kingsley, D.H., Guan, D.S., Hoover, D.G. (2005). Pressure inactivation of hepatitis A virus in strawberry puree and sliced green onions. *J. Food Prot.* 68, 748–751.
- Kingsley, D.H., Holliman, D.R., Calci, K.R., Chen, H., Flick, G.J. (2007). Inactivation of a norovirus by high-pressure processing. *Appl. Environ. Microbiol.* 73, 581–585.
- Kingsley, D.H.; Hoover, D.G., Papafragkou, E., Richards, G.P. (2002). Inactivation of hepatitis A virus and a calicivirus by high hydrostatic pressure. *J. Food Prot.* 65, 1605–1609.
- Koopmans, M., Duizer, E. (2004). Foodborne viruses: An emerging problem. *Int. J. Food Microbiol.* 90, 23–41.
- Koutchma, T. (2014). Regulatory Status update. In *Adapting High Hydrostatic Pressure (HPP) for Food Processing Operations; Novel Technologies in the Food Industry*; Academic Press: Oxford, UK. pp. 61–62.
- Li, X., Ye, M., Neetoo, H., Golovan, S., Chen, H. (2013) Pressure inactivation of Tulane virus, a candidate surrogate for human norovirus and its potential application in food industry. *Int. J. Food Microbiol.* 62, 37–42.
- Lou, F., DiCaprio, E., Li, X., Dai, X., Ma, Y., Hughes, J., Chen, H., Kingsley, D.H., Li, J. (2016). Variable high-pressure-processing sensitivities for genogroup II human noroviruses. *Appl. Environ. Microbiol.* 82, 6037–6045.
- Lou, F., Huang, P., Neetoo, H., Gurtler, J.B., Niemira, B.A., Chen, H., Jiang, X., Li, J. (2012). High-Pressure Inactivation of Human Norovirus Virus-Like Particles Provides Evidence that the Capsid of Human Norovirus Is Highly Pressure Resistant. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 5320–5327.
- Lou, F., Neetoo, H., Chen, H., Li, J. (2011). Inactivation of a human norovirus surrogate by high-pressure processing: Effectiveness, mechanism, and potential application in the fresh produce industry. *Appl. Environ. Microbiol.* 77, 1862–1871.
- Lou, F., Neetoo, H., Chen, H., Li, J. (2015). High Hydrostatic Pressure Processing: A promising nonthermal technology to inactivate viruses in high-risk foods. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 6, 389–409.

- Lou, F., Neetoo, H., Li, J., Chen, H. (2011). Lack of correlation between virus barosensitivity and the presence of a viral envelope during inactivation of human rotavirus, vesicular stomatitis virus, and avian metapneumovirus by high-pressure processing. *Appl. Environ. Microbiol.* 77, 8538–8547.
- Martinez-Monteagudo, S.I., Saldaña, M.D.A. (2014). Chemical Reactions in Food Systems at High Hydrostatic Pressure. *Food Eng. Rev.* 6, 105–127.
- McInerney, J.K., Seccafien, C.A., Stewart, C.M., Bird, A. (2007). Effects of high-pressure processing on antioxidant activity, and total carotenoid content and availability, in vegetables. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 8, 543–548.
- Murchie, L.W., Kelly, A.L., Wiley, M., Adair, B.M., Patterson, M. (2007). Inactivation of a calicivirus and enterovirus in shellfish by high pressure. *Innovat. Food Sci. Emerg. Tech.* 8, 213–217.
- Nakagami, T., Shigehisa, T., Ohmori, T., Taji, S., Hase, A., Kimura, T., Yamanishi, K. (1992). Inactivation of herpes viruses by high hydrostatic pressure. *J. Virol. Methods.* 38, 255–261.
- Nasheri, N., Doctor, T., Chen, A., Harlow, J., Gill, A. (2020). Evaluation of High-Pressure Processing in Inactivation of the Hepatitis E Virus. *Front. Microbiol.* 11, 1–7.
- Pal, M., Devrani, M. (2018). Application of various techniques for meat preservation. *J. Exp. Food Chem.* 4, 134.
- Parekh, S.L., Aparnathi, K.D., Sreeja, V. (2017). High Pressure Processing: A Potential Technology for Processing and Preservation of Dairy Foods. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 6, 3526–3535.
- Patras, A.; Brunton, N.P., Da Pieve, S., Butler, F. (2009). Impact of high-pressure processing on total antioxidant activity, phenolic, ascorbic acid, anthocyanin content and colour of strawberry and blackberry purées. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 10, 308–313.
- Petrescu, D.C., Vermeir, I., Petrescu-Mag, R.M. (2020). Consumer Understanding of Food Quality, Healthiness, and Environmental Impact: A Cross-National Perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 17, 169.
- Pexara, A., Govaris, A. (2020). Foodborne viruses and Innovative Non-Thermal Food-Processing Technologies. *Foods.* 9, 1520.

- Roos, Y.H. (2020). Water and Pathogenic Viruses Inactivation—Food Engineering Perspectives. *Food Eng. Rev.* 12, 251–267.
- Rzezutka, A., Cook, N. (2004). Survival of human enteric viruses in the environment and food. *FEMS Microbiol. Rev.* 28, 441–453.
- Sanchez, G. (2014). Processing strategies to inactivate hepatitis A virus in food products: A critical review. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 14, 771–784.
- Sanchez, G., Bosch, A. (2016). Survival of enteric viruses in the environment and food. In *Viruses in Foods*, 2nd ed.; Goyal, S.M., Cannon, J.L., Eds.; Springer: Cham, Switzerland. pp. 367–392.
- Sharma, M., Shearer, A.E.H., Hoover, D.G., Liu, M.N., Solomon, M.B., Kniel, K.E. (2008) Comparison of hydrostatic and hydrodynamic pressure to inactivate foodborne viruses. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 9, 418–422.
- Sharma, R. (2011). Market Trends in High Pressure Processing (HPP) Food; The University of Queensland: Queensland, Australia, 2011; Available online: https://issuu.com/functionalfoodsworld/docs/high_pressure_processing_market_trends_2011_-_dr_r (accessed on 10 October 2020).
- Tang, Q., Li, D., Xu, J., Wang, J., Zhao, Y., Li, Z., Xue, C. (2010). Mechanism of inactivation of murine norovirus-1 by high pressure processing. *Int. J. Food Microbiol.* 137, 186–189.
- Terio, V., Tantillo, G., Martella, V., Di Pinto, P., Buonavoglia, C., Kingsley, D.H. (2010). High pressure inactivation of HAV within mussels. *Food Environ. Virol.* 2, 83–88.
- Todd, E.C.D., Greig, J.D. (2015). Viruses of foodborne origin: A review. *Virus Adapt. Treat.* 7, 25–45.
- Wang, C.Y., Huang, H.W., Hsu, C.P., Yang, B.B. (2016). Recent advances in food processing using high hydrostatic pressure technology. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 56, 527–540.
- Wesolowska, A., Sinkiewicz-Darol, E., Barbarska, O., Barbarska, O., Bernatowicz-Lojko, U., Borszewska-Kornacka, M.K., van Goudoever, J.B. (2019). Innovative techniques of processing human milk to preserve key components. *Nutrients.* 11, 1169.
- WHO. (2008). Viruses in Food: Scientific Advice to Support Risk Management Activities Meeting Report.

- Wilkinson, N., Kurdziel, A.S., Langton, S., Needs, E., Cook, N. (2001). Resistance of poliovirus to inactivation by high hydrostatic pressures. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 2, 95–98.
- Zhang, Y., Qu, S., Xu, L. (2019). Progress in the study of virus detection methods: The possibility of alternative methods to validate virus inactivation. *Biotechnol. Bioeng.* 116, 2095–2102.



INSAC New Trends in Health Sciences

CHAPTER 40



**Kanatlı Endüstrisinde *Campylobacter*
Kontaminasyonunu Önlemede Yeni Yöntemler
(Yasin Akkemik, Kemal Kaan Tekinşen)**

Kanatlı Endüstrisinde *Campylobacter* Kontaminasyonunu Önlemede Yeni Yöntemler

Yasin Akkemik¹, Kemal Kaan Tekinşen²

¹Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Kastamonu, Türkiye, E-mail: yakkemik@kastamonu.edu.tr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9086-0324>

²Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Konya, Türkiye, E-mail: kktekinsen@selcuk.edu.tr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3287-3925>

1. Giriş

Campylobacteriosis, dünya genelinde ekonomik kayıplara neden olabilen en yaygın bakteriyel enfeksiyonlar içerisinde yer almaktadır. Kanatlı etinde *Campylobacter* türlerinin yüksek prevalansı, üretim zinciri boyunca çeşitli kontaminasyon kaynaklarından meydana gelmektedir. Ayrıca, biyofilm oluşumu, yaşayabilir ancak kültürlenemez (VBNC-viable but non-culturable) oluşu ve antimikrobiyal direnç gibi hayatta kalma mekanizmaları, gıda işleme sırasında canlılığını ve kalıcılığını arttırmaktadır. Bu nedenle üretim zinciri boyunca *Campylobacter* türlerini önlemek ve/veya etkisiz hale getirmek için azaltma stratejileri oldukça önemlidir.

Günümüz kanatlı kesim ve işleme endüstrisinde kullanılan mevcut teknolojiler, *Campylobacter* türlerine karşı daha düşük oranlarda etkili olmaktadır. Bu çalışmada *Campylobacter* kontaminasyonunu azaltmak için soğuk plazma, ultraviyole ışık, yüksek yoğunluklu ışık darbeleri, darbeli elektrik alanları, antimikrobiyaller ve modifiye atmosfer paketlenme gibi yeni teknolojiler ve stratejiler ele alınmıştır. Belirtilen teknolojilerle umut verici sonuçlar elde etmiş olsa da, yetersiz bilgi ve/veya teknolojileri mevcut işleme sistemlerine uygulama isteksizliği nedeniyle, işleme proseslerine entegre edilememiştir. Ayrıca kanatlı etinde bu patojenin prevalansını azaltmak ve gıda güvenliğini artırmak için mevcut ve yeni stratejilerin kombinasyonlarının da denenmesi gerekebilir. Bu nedenle, tüm bu stratejilerin etkinliğini değerlendirme adına daha fazla araştırma yapmaya ihtiyaç vardır.

2. Gıda Kaynaklı Patojen Olarak *Campylobacter* Türleri

Campylobacter türleri *Campylobacteraceae* familyasına ait ve sıcak kanlı canlıların gastrointestinal sisteminde yaşayan bir mikroorganizmadır. Bu cins, spiral veya kavisli formlara (0,2 ila 0,9 µm × 0,2 ila 5,0 µm) sahip

gram-negatif türleri içerir ve mikroaerofilik koşullar altında (%5 O₂) çoğalma yeteneğine sahiptir (Bolton, 2015).

Campylobacter cinsi içindeki 29 tür arasında *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* insan *Campylobacteriosis* vakalarının yaklaşık %90'ına neden olmaktadır (Hansson ve ark., 2018). Bu türler genellikle termofilik olarak adlandırılırlar. Çevresel streslere maruz kalmak organizmanın spiral-basil şeklinden kokoid formlara dönüşmesine neden olabilir. Bu hayatta kalma mekanizması literatürde VBNC hücreler olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, VBNC aşamasında, virülansı artırabilecek metabolik aktivitelerini korudukları da bildirilmiştir (Hsieh ve ark., 2018; Karki ve ark., 2019). Böyle bir durumda gıda ve/veya çevresel numunelerde *Campylobacter* türlerinin doğru tespitini ve sayımını zorlaştırmaktadır.

Sadece birkaç yüz hücrenin gıdalarla birlikte alınması, 24-72 saatlik bir kuluçka periyodu içerisinde, insan bağırsağını istila etmek ve hastalığa neden olmak için yeterli olabilmektedir (EFSA, 2005). *Campylobacteriosis*, gastroenterit ile ilişkilidir ve enfeksiyonu takiben daha ciddi hastalıklar ortaya çıkabilir. Bunların içerisinde Guillain-Barré Sendromu (GBS) yer almaktadır. Küresel düzeyde 100.000 nüfus başına 0,6 ila 4,0 vaka olarak tahmin edilen GBS, otoimmün yanıt ve yavaş iyileşme nedeniyle akut felç ile karakterizedir (Nyati ve Nyati, 2013). Tam ve O'Brien (2016), Birleşik Krallık'ta *Campylobacter* türlerinin neden olduğu hastalıklar kaynaklı ekonomik yükün toplam 45,3 milyon paund olduğunu ve bunun 1,26 milyon paundunun GBS tedavilerinden ileri geldiğini bildirmiştir.

Her yıl dünya çapında çok sayıda insan *Campylobacter* türlerinden etkilenmektedir (Kaakoush ve ark., 2015). 2016 yılında, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), *Campylobacter* türleriyle ilişkili 246.307 insan vakasının olduğunu ve bu durumun Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde izlenen diğer patojenler arasında en yüksek insidansa sahip olduğunu bildirmişlerdir. Nitekim *Campylobacter* türlerinden *C. jejuni* ve *C. coli*, Avrupa'daki toplam vakaların sırasıyla %83,6'sından ve %8,5'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (EFSA, 2017).

3. Kanatlı Etinde *Campylobacter* Türlerinin Prevalansı ve Bulaşma Kaynakları

AB'de, kanatlılarda ve kontamine broiler karkaslarında *Campylobacter* türlerinin ortalama prevalansı sırasıyla %71,2 ve %75,8'dir. Ayrıca broiler karkaslarında en yaygın türün *C. jejuni* (%51) ve *C. coli* (%35,5) olduğu bildirilmiştir (EFSA, 2010). Broiler karkası üretim zincirinde temel aşamalar; çiftlik uygulamaları, kesimhaneye taşıma, kesim, et işleme, perakende satış ve tüketimden oluşmaktadır. Bu patojen, tüketiciye ulaşana kadar yüksek konsantrasyonlarla zincir boyunca canlılığını sürdürebilir. Ülkeler arasında

Campylobacter prevalansında büyük farklılıkların olduğu da bildirilmiştir (Skarp, Hanninen ve Rautelin, 2016).

Kanatlılarda *Campylobacter* kontaminasyonu, esas olarak çiftlik düzeyinde yatay bulaşma ile ilişkilendirilmiştir. Yumurtalar yoluyla dikey geçişin, bulaşmada rol oynadığını gösteren çok az kanıt bulunmaktadır (Şahin ve ark., 2015). Bull ve ark (2006), broiler sürülerinde olası kontaminasyon kaynaklarını su, yem ve hava olarak bildirmiştir. Ayrıca, kontamine kanatlılarla temas, insanlara ve diğer kanatlılara *Campylobacter* türlerinin bulaşmasının başka bir yoludur. *Campylobacter* türlerinin kanatlılarda (örn., tavuk, hindi, sığırcık, bıldırcın, karga, ördek) ve evcil hayvanlarda (örn., domuz, koyun, sığır, keçi) kolonizasyon kapasitesi, farklı hayvan türleri arasında bu zoonotik yolu desteklemektedir (Johnson, Shank ve Johnson, 2017). Ayrıca vahşi hayvanlar ve böcekler de çiftliğe girerek, bu patojenin taşıyıcısı olabilir, sürü içi ve sürüler arası kontaminasyon riskini arttırabilir. Bununla birlikte, çiftlik personeli ve ekipmanı, yeterli hijyen önlemleri uygulanmadığı takdirde, diğer kontaminasyon kaynakları olarak kabul edilmektedir (Silva ve ark., 2011).

Campylobacter türlerinin sürüler arası yayılması, yetersiz temizlenmiş ve/veya dezenfekte edilmiş taşıma kasalarının kullanılmasıyla da mümkündür (Ridley ve diğerleri, 2011). Broiler tüyleri ve strese bağlı bağırsak rahatsızlıkları kontaminasyonun yayılmasına neden olabilir (Keener ve ark., 2004). Kesimhanelerde boğazlama, tüy yolumu, iç organ çıkarma, yıkama ve soğutma aşamaları önemli kontaminasyonlara neden olabileceğinden kesimhane prosesinde kritik kontrol noktaları (KKN) olarak kabul edilmektedir (Seliwiorstow ve diğerleri, 2016). İç organ çıkarma aşamasında meydana gelebilecek yırtılma veya sızıntı, broiler karkaslarının ve işleme ortamının kontaminasyonunu arttırabileceğinden, bu adımın hijyenik yönetimi oldukça önemlidir (Reich ve ark., 2008). Umaraw ve ark (2017), broiler işleme prosesleri sırasında kanatlılar arasında çapraz kontaminasyonun olabileceğini bildirmiştir. Ek olarak, tüketici düzeyinde, mutfakta kontamine et ile yemeye hazır gıda ürünlerinin çapraz kontaminasyonu ve az pişmiş broiler eti tüketimi, *Campylobacteriosis* gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Wagenaar, French ve Havelaar, 2013).

4. Kanatlı Üretim Zincirinde *Campylobacter* Türlerinin Canlılığını Sürdürmesi

Murphy ve ark (2006), *Campylobacter*'lerin canlılıklarını sürdürebilmek için çoklu mekanizmalara sahip olduklarını bildirmiştir. VBNC oluşu, *Campylobacter* türlerinin hayatta kalma özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca sitoplazma ve sitoplazmik membranda bulunan iki bileşenli düzenleyiciler, gen ekspresyonunu kontrol etmektedir. Böylece,

bakterinin çevresel değişikliklere tepki vermesini sağlayan hücre sensörleri olarak işlev görebilirler. Bununla birlikte *Campylobacter* türleri stres toleransı ile ilişkili hücre dışı proteinleri salgılayabilen yüksek plastisiteye sahip bir genom bulundurmaktadır (Murphy, Carroll ve Jordan, 2003).

Campylobacter türleri arasında iletişim mekanizmalarının varlığı da bildirilmiştir. Bu hücre içi iletişim mekanizmalarının, virülans genlerinin ifadesinde, kolonizasyonunda, adaptasyonunda, hareketliliğinde ve biyofilm oluşumunda rol oynadığı bildirilmiştir (Plummer, 2012). Elvers ve Park (2002), *C. jejuni*'deki LuxS genini, sinyal sürecinde yer alan bir molekül olarak tanımlamıştır. Ligowska ve ark (2011), LuxS ekspresyonu ile *Campylobacter* türlerinin düşük sıcaklıklarda (5°C) hayatta kalması arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir.

Biyofilmler, stres koşullarına maruz kaldıklarında bakteriyel sağkalımı artırabilen mikrobiyal hücreler ve hücre dışı polimerik maddelerin bir karışımıdır. *Campylobacter* türleri hem monokültür hem de karma kültür biyofilmleri oluşturabilmektedirler (Ica ve ark., 2012). Culotti ve Packman (2015), *Pseudomonas aeruginosa* biyofilmlerinin varlığının, aerobik koşullarda *C. jejuni* çoğalması ve monokültür biyofilm oluşumunu kolaylaştırdığını bildirmiştir. Ayrıca et eksudatlarının, *C. jejuni*'nin abiyotik yüzeylere yapışmasını teşvik ederek biyofilm oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (Brown ve ark., 2014). Ancak et eksudatlarında çoğalma yeteneğinin *Campylobacter* suşuna bağlı olabileceği bildirilmiştir (Li ve ark., 2017).

Oksidatif stres *Campylobacter* türlerinin biyofilm oluşumunu ve VBNC durumuna dönüşümünü teşvik etmektedir (Kim ve ark., 2015). Ek olarak, bu patojenin birkaç suşu, asit stresine ve besin açısından fakir ortamlara karşı bir tolerans tepkisi geliştirebilmektedir (Birk ve ark., 2012). Oh ve ark (2018), belirli *Campylobacter* suşlarının, gıda işleme sırasında sıklıkla karşılaşılan çoklu streslere karşı tolerans geliştirebileceğini bildirmiştir.

Antibiyotiklerle ilişkili genel mekanizmalar, çoğalmayı engelleyebilen (bakteriostatik) veya bakterileri öldürebilen (bakterisidal) sistemler üzerinden gerçekleşmektedir. Antimikrobiyallere maruz kalmanın bir sonucu olarak, *Campylobacter* gibi bakteriler, örneğin membran geçirgenliklerini veya diğer hedef bölgelerini değiştirerek ve antimikrobiyal bileşiği etkisiz hale getirerek veya dışı akış pompalarını eksprese ederek bir dizi mekanizma yoluyla direnç geliştirebilir. Antibiyotik direnci veren bu mekanizmalar, tek başına veya kombinasyon halinde gelişebilir (Yang ve ark., 2019). Ek olarak, *Campylobacter* türlerindeki edinilmiş antibiyotik direnci, bu genetik değişiklikleri, konjugasyon, transformasyon ve transdüksiyon gibi doğal DNA iletim mekanizmaları yoluyla bakteri popülasyonları içinde yayabilir

(Luangtongkum ve diğerleri, 2009). Günümüzde insanlarda, *Campylobacter*'lerin siprofloksasin, tetrasiklinler ve eritromisin gibi bir dizi antibiyotiğe dirençli olduğu bildirilmiştir. AB'de 2016 yılında *C. jejuni* ve *C. coli*'nin neden olduğu sırasıyla %24,3 ve %22,3 vakada en az bir antimikrobiyal maddeye direnç tespit edilmiştir. Ayrıca gerektiğinde bu bakteriye karşı tercih edilen güncel tedaviler olan florokinolon ve makrolid kullanımında da direnç geliştiği bildirilmiştir (EFSA, 2018).

Hayvan yemlerine antimikrobiyal ilavesi, kümes hayvanları, tavuk karkasları ve tavuk eti ürünlerinde bakteri direncinin gelişimi ile ilişkilendirilmiş olup önemli bir halk sağlığı sorunudur (Agyare ve ark.,2019). Örneğin, Maesaar ve ark (2018), Letonya ve Litvanya'da etlik piliçlerden elde edilen 48 *C. jejuni* izolatının sırasıyla %100 ve %84,6'sında florokinolon direnci saptamıştır. Başka bir çalışmada, Tunus'ta 132 broilerden izole edilen *Campylobacter* türlerinin tetrasiklin, kloramfenikol, kinolonlar ve makrolide karşı %88.6-100 arasında değişen bir direnç prevalansı bildirmiştir (Gharbi ve ark., 2018). Ayrıca Varga ve ark (2019), Ontario'da (Kanada) broilerlerden elde edilen 141 *C. jejuni* izolatında tetrasikline direnç sıklığının yaklaşık %77 olduğunu tespit etmiştir. Bununla birlikte Peyrat ve ark (2008), kesimhanelerde birkaç *Campylobacter* suşunun temizlik ve dezenfeksiyon prosedürlerinden canlı olarak çıktığını bildirmiştir. Melero ve ark (2012) ise besin zincirinin tüm aşamalarında *Campylobacter* izolatları arasında önemli düzeyde direnç bulmuştur.

Özetle, kanatlı etleri antibiyotiğe dirençli bakteri kaynağı olabilmekte ve *Campylobacter* türlerinin kanatlılarda hayatta kalma ve direnç geliştirme yeteneği, tüketiciler için potansiyel gıda güvenliği riskleri oluşturabilmektedir.

5. Önleme ve Azaltma Stratejileri

Son yıllarda, kanatlılarda *Campylobacter* kontaminasyonunun yaygınlığını ve seviyelerini azaltmak amacıyla farklı stratejiler kullanılmıştır. Buna rağmen, birçok ülkede kanatlılardaki prevalansı ve insan vakalarının sayısı yüksek kalmaktadır. Bu nedenle, bu patojenle mücadelede yeni araştırma ve teknolojik gelişmeler gerekmektedir (Ingmer, 2011).

5.1. Kanatlı İşleme

Kanatlıların kesimhaneye taşınması sırasında kaynaklanan stres, *Campylobacter* kontaminasyonunu artırabilir. Nitekim Whyte ve ark (2001), dışkı örneklerinde, taşıma kaynaklı stres ile artan *Campylobacter* konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Ayrıca, Northcutt ve ark (2003), kesimden önce yemin kesilmesinin broilerlerin sekumundaki *Campylobacter* seviyelerini düşürmediğini bildirmiştir. Rosenquist ve ark

(2006), iç organların çıkarılması sırasında yırtılma ve/veya sızmayla ilişkili yüksek *Campylobacter* kontaminasyonu riski nedeniyle, bu aşamayı kritik olarak tanımlamış, iç organ çıkarma ekipmanı ve optimum performansının, karkaslardaki *Campylobacter* kontaminasyonunu azaltabileceğini bildirmiştir.

Tablo 1'de de gösterildiği gibi, bazı araştırmacılar, kanatlı etindeki *Campylobacter* seviyelerini azaltmak için, işleme sırasında uygulanan belirli teknolojilerin faydalı etkilerini bildirmişlerdir. Haşlama sırasında uygulanan sıcak su işlemi, Yang ve ark (2001) ile Whyte ve ark (2003) tarafından değerlendirilmiştir. Yang ve ark (2001) tavuk karkaslarının derisine 5 dakika boyunca 60°C'de haşlama işlemi uygulamış ve *C. jejuni* konsantrasyonlarında 2 log CFU/g azalma bildirmişlerdir. Whyte ve ark (2003), 20 saniye boyunca 85°C'lik suya daldırdıktan sonra *C. jejuni* ile aşılanmış tavuk butlarında 1,3-1,9'luk bir azalma gözlemlenmiştir. Diğer taraftan, *Campylobacter* ile doğal olarak kontamine olmuş numunelerin aynı muamele ve koşullar altında önemli ölçüde etkilenmediği tespit edilmiştir. Araştırmacılar, bu fenomenin deneysel tasarımdan kaynaklanabileceğini, deneysel kontaminasyonda bakterilerin numune yüzeyine tutunması için belirli bir süreye ihtiyacı olabileceği bildirilmiştir.

Tablo 1: İşleme sırasında broilerlerde *Campylobacter* kontaminasyonunu kontrol etmek için çeşitli stratejileri değerlendiren çalışmalar (Soro ve ark., 2020).

Strateji	<i>Campylobacter</i> türü	Broiler örneği	Uygulama	İlk <i>Campylobacter</i> yükü (log CFU/g)	Son <i>Campylobacter</i> yükü (log CFU/g)
Haşlama	<i>C. jejuni</i> ATCC 33291	DDeri yüzeyi	60°C/5dk	5,7	2,0
Sıcak suyu daldırma	<i>C. jejuni</i> broiler izolatu ve <i>Campylobacter</i> doğal kontaminasyonu	BButlar	85°C/20s	2,68/3,32	1,3/1,9
Soğutma	<i>Campylobacter</i> doğal kontaminasyonu	KKarkas	4°C'de su ile 20±2 ppm sodyum hipoklorit	2,9	1,3
	<i>C. jejuni</i>	KKarkas	20s boyunca %0,1 (h/h) perasetik asit içeren 4°C'de suya daldırma	5,1	2,03
	<i>C. jejuni</i> tavuk izolatu	GGöğüs derisi ve butlar	23s için %0,07 ve %0,1(v/v) perasetik asit + %0,35 ve %0,6 (v/v) cetylpyridinium chloride spreyi	4,7	1,5/0,8
	<i>C. jejuni</i> tavuk izolatu	KKarkas	0,6°C suda 50dk	3,4	1,0
	<i>Campylobacter</i> doğal kontaminasyonu	KKarkas	Daldırma ve 40s boyunca sıvı nitrojen uygulama	0,89/2,58	0,9

Strateji	<i>Campylobacter</i> türü	Broiler örneği	Uygulama	İlk <i>Campylobacter</i> yükü (log CFU/g)	Son <i>Campylobacter</i> yükü (log CFU/g)
Kuru havayla soğutma	C.jejuni tavuk izolatu	KKarkas	3,5 m/s hava, -1,1°C'de 150 dk	3,4	1,4
	<i>Campylobacter</i> doğal kontaminasyonu	KKarkas	3°C/180dk	5,5/6	0,44
Buhar	C.jejuni subsp.jejuni ATCC 33291	BBaget	100°C/8s buhar	5,6	5,0
	C.jejuni tavuk izolatu	KKarkas	90°C/24s buhar	2,14	1,3
Dondurma	<i>Campylobacter</i> doğal kontaminasyonu	KKarkas	-20°C/24sa soğuk depolama	4,66/6,07	1,0
	C.jejuni ATCC 33560, ATCC 35918 ve ATCC 35922 ve C.coli 5164 ve ATCC 3355	DDeri parçaları	-20°C/48sa soğuk depolama	4,5	0,91
Kabuk dondurma	<i>Campylobacter</i> doğal kontaminasyonu	DDerisiz göğüs filetosu	-1°C'ye kadar sürekli CO ₂ dondurucu	5,5/6,0	0,42
	C.jejuni tavuk izolatu	BBaget	-2,5/-6°C'de 5/15/70 dk sok dondurma	5,0	0,72
Antimikrobiyal	C.jejuni ATCC 33291 ve C.jejuni tavuk izolatu	DDerili göğüs fileto	4-C'de 15 saniye + 5 gün depolama için %0,1 (a/h) asitleştirilmiş sodyum klorit (ASC), %10(a/h)tri-sodyum fosfat (TSP), ASC+TSP	5,0	5,0
	C.jejuni hindi izolatu	GGöğüs fileto	%10 tartarik asit (pH2.2)	6,0	2,0
	C.jejuni ATCC 33291 ve ATCC 3356	GGöğüs fileto	4°C'de 400mg/L laurik asit 7 gün boyunca	4,8	1,5
	C.jejuni tavuk izolatu	GGöğüs fileto	0,20mg/mL biberiye özü -20°C'de dondurma 48 saat	3,5	2,0
Antimikrobiyal+MAP	C.jejuni ATCC 33560 ve C.jejuni çiftlik izolatu	BBaget	%24 (w/v) sodyum laktat ve düşük moleküler ağırlıklı patates protein fraksiyonları + %80:%20 N ₂ :CO ₂ 4°C'de 7 Gün	4,0/5,0	1,52/1,66

Havayla soğutma veya soğuk suya daldırma, kanatlı karkaslarının sıcaklığını azaltmak için kesimhanelerde kullanılan mevcut yöntemlerdir. Nagel ve ark (2013) %0,1'lik perasetik asit ilave edilmiş 4°C'deki suya 20s süresince batırılmış tavuk karkaslarında, aşılansmış *C. jejuni* suşunun 2,03 log CFU/g azaldığını bildirmiştir. Başka bir çalışmada, 23s boyunca %0,07 ve %0,1 perasetik asit ve 4°C'de %0,35 ve %0,6 klorür setilpiridinyum konsantrasyonları içeren bir su spreyi uygulanmıştır (Chen ve diğerleri, 2014). Bu çalışmada, tavuk göğsü derisinde ve butlarda *C. jejuni* sayılarında sırasıyla 1,3 ve 0,8 log CFU/g azalma sağlandığı bildirilmiştir. Ayrıca, her iki

çalışmada et kalitesinin uygulanan işlemlerden etkilenmediği tespit edilmiştir. Burfoot ve ark (2016), sıvı nitrojen içinde 40 saniye boyunca ve -2/4°C'de su içerisinde 20±2 ppm sodyum hipokloritle daldırma yöntemi uygulayarak broiler karkaslarında doğal kontamine *Campylobacter* türlerinin 0,9 ve 1,3 log CFU/g azaldığını bildirmişlerdir. Boysen ve Rosenquist (2009) broiler karkasları için soğutma yöntemi olarak kuru havayı kullandığı bir çalışmada, 180/150dk 3/-1,1°C'de *Campylobacter* konsantrasyonlarında 0,44 ve 1 log CFU/g azalmalar elde etmişlerdir. Ayrıca Huezo ve ark. (2007), daldırma ve kuru havayla soğutmaya karşılaştırmış ve her iki uygulamanın etkinliğinin *Campylobacter* azalması açısından benzer olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, suya kimyasal katkı maddelerinin eklenmesi, bakteri hücrelerine zarar verme ve çapraz kontaminasyonu önleme aracı olarak soğutma işleminin verimliliğini artırabilmektedir (Nagel ve ark., 2013).

Kanatlı eti işleme proseslerinde gıda güvenliğini iyileştirme adına başka stratejiler de araştırılmıştır (Tablo 2). Örneğin, 90°C'de 24 saniye boyunca buhar uygulamasının, broiler karkaslarında *Campylobacter* türlerini 1,3 log CFU/g azalttığı bildirilmiştir (Whyte ve ark., 2003). Chainé ve ark (2013) 8s boyunca 100°C buhar uygulamasıyla tavuk budu üzerinde bulunan *Campylobacter* sayılarında 5 log CFU/g azalma sağlamıştır. Bununla birlikte Whyte ve ark (2003) ise buharla muameleden sonra ette renk ve doku değişiklikleri olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu nedenle, bu stratejinin patojene karşı etkili olduğu düşünülse de uygulamanın neden olduğu fiziksel hasarın dikkate alınması gerekmektedir.

Dondurma işlemi kanatlı eti işleme proseslerinde, *Campylobacter* türleriyle mücadelede başka bir strateji olarak tanımlanmıştır. Georgsson ve ark (2006) ve Solow ve ark (2003) 24-48sa süreyle -20°C'de soğuk depolama yaparak karkaslarda ve deri parçalarında, *Campylobacter* sayılarında 1 log CFU/g azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ancak araştırmacılar, buz kristali oluşumunun ve kurumanın broiler etinin kalite özelliklerini etkileyebileceğini vurgulamıştır.

Haughton ve ark (2012) ve Boysen ve Rosenquist (2009), -1°C'ye kadar sürekli CO₂ ile kabuk tutturma veya hızlı dondurma ve 6, 15 ve 70dk -6°C'de şoklama ile baget ve göğüs etinde başarı elde etmişlerdir. Araştırmacılar, *Campylobacter* sayılarında 0,42 ile 0,72 log CFU/g arasında azalmalar bildirirken Boysen ve Rosenquist (2009), tavukta *Campylobacter* türlerini azaltmak için daha etkili bir yöntem olarak yavaş dondurma uygulamasının yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, James ve ark (2007), 100°C'de 10s boyunca buhar ve -35°C'de 23, -10°C'de 70 ve 15°C'de 30dk hava ile kabuk dondurma kombinasyonu kullanarak kanatlı karkaslarında 1,84 log CFU/g azalma gözlemlemiştir.

Günümüzde üzerinde durulan diğer yaklaşımlar, soğutmadan sonra et yüzeyine antimikrobiyallerin uygulanmasıdır (Chen ve ark., 2014). Gözlenen etkiler, kullanılan antimikrobiyal maddeye göre değişmektedir. Özdemir ve ark (2006) ile Zhao ve Doyle (2006) farklı antimikrobiyallerin bir karışımını kullanarak *Campylobacter* sayılarında 5 log CFU/g'a kadar azalmalar tespit etmişlerdir. Broiler örneklerinde, 1,0-3,8 log CFU/g arasında, *Campylobacter* sayılarında azalma sağlayan ve literatürde yer alan laktik asit, kaprik asit, trisodyum fosfat, laurik arginat ve tartarik asit gibi antimikrobiyaller kullanılmaktadır (Soro ve ark., 2020). Piskernik ve ark (2011) biberiye yağını dondurma uygulamasıyla birleştirerek tavuk göğsü filetolarında 2 log CFU/g *Campylobacter* azalması elde etmişlerdir. Önceki çalışmalar arasında antimikrobiyallerin et kalitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, herhangi bir kimyasal uygulama, tüketici için kabul edilemez değişikliklere neden olabilecek duyuşal özellikleri (örn.; renk, tat) olumsuz etkilememelidir.

Modifiye atmosfer paketlenme (MAP), ambalaj içerisine uygun bir gaz karışımının eklenmesiyle, taze etin raf ömrünü uzatmak için gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Meredith ve ark., 2014). Boysen ve ark (2007) 4-5°C'de 8 gün süreyle, %70-%30 O₂:CO₂ MAP ile aerobik koşullar altında depolamayı karşılaştırılmış ve belirtilen MAP sisteminde *Campylobacter* sayılarında 2,0-2,6 log CFU/g azalma sağlandığını bildirmiştir. Ayrıca bu çalışmada, yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruz kalan *Campylobacter* türlerinde hareket kabiliyetinin azaldığı ve hücre morfolojisinin değiştiği bildirilmiştir. Meredith ve ark (2014) iki farklı MAP (2°C'de %40:%30:%30 CO₂:O₂:N₂ ve 2°C'de %80:%20 O₂:N₂.) geliştirmiştir. Bu uygulamalar ile sırasıyla iki *C. jejuni* ve üç *C. coli* suşu sayılarında 1,03 ve 1,26 log CFU/g azalma tespit etmiştir. Ek olarak, González ve Hänninen (2011), 7 gün boyunca 4°C'de %2 sodyum laktat, düşük moleküler ağırlıklı patates protein fraksiyonları ve %80:20 N₂:CO₂ MAP içeren bir antimikrobiyal kombinasyonu uygulamış ve tavuk bagetlerinde iki *C. jejuni* suşu için 1,66 log CFU/g'a varan azalma elde etmişlerdir.

Rosenquist ve ark. (2006), iç organ çıkarma ve karkas dondurma sırasında fekal kontaminasyonu önlemek için alınan önlemlerin *Campylobacter* sayılarını azaltmada etkili olabileceğini belirtmiştir. Doğan ve ark (2019), haşlama, yıkama ve soğuk depolama gibi aşamaların *Campylobacter* yükünü azaltabileceği; taşıma, iç organ çıkarma ve soğutma aşamalarının da artırabileceğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak, *Campylobacter* girişini azaltmak ve kesimhanelerde sürüler arası çapraz bulaşmayı önlemek için önlemler alınmalıdır.

Broiler karkaslarına buhar veya dondurma uygulanması, sırasıyla renk değişikliği veya damlama kaybı gibi et kalite parametrelerini etkileyebilir

(James ve ark., 2007; Whyte ve ark., 2003). Bununla birlikte, kabuk dondurma işlemi uygulanan broiler karkaslarında damlama kaybı ve renk değişimi önemli ölçüde gerçekleşmez. Bu teknoloji, belirtilen diğer uygulamalarla kombine edilerek *Campylobacter* sayılarını azaltmak için kesimhanelerde uygulanabilir (James ve ark., 2007; Haughton ve ark., 2012). Ayrıca et yüzeyine antimikrobiyal ve kimyasal katkı maddeleri uygulamasıyla umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, laktik asit, trisodyum fosfat veya klor gibi bazı kimyasallar AB tarafından onaylanmamıştır (Skarp ve ark., 2016). Diğer taraftan doğal antimikrobiyaller, tüketiciler tarafından, kimyasal katkı maddelerine göre daha fazla kabul görmektedir. Ancak bu bileşikler broiler etinin organoleptik özelliklerini değiştirerek tüketicinin reddine de neden olabilir (Zhou, Xu ve Liu, 2010). MAP, gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve optimal gaz karışımları kullanılarak broiler etinde *Campylobacter* sayılarının azalmasında etkili olabilmektedir. Doğan ve ark (2019), bu patojenin hayatta kalmasını engellemek için yüksek konsantrasyonlarda veya oksijen yokluğunda MAP kullanımının gerekli olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, bu teknolojinin dondurma veya antimikrobiyal maddeler gibi diğer stratejilerle kombinasyonu, bu patojenlerin sayılarını ciddi oranlarda azaltabildiği belirtilmiştir (González ve Hänninen, 2011; Piskernik ve ark., 2011).

5.2. Yeni Geliştirilen Teknolojiler

Son yıllarda, gıda kaynaklı mikroorganizmalarla mücadele etmek için, gıda kalitesi özelliklerini koruyan yeni teknolojiler geliştirilmiştir. Bu teknolojiler, termal olmayan özellikleriyle öne çıkmaktadır (Cebrián ve ark., 2016). Soğuk plazma, ultraviyole (UV) ışık ışıması, yüksek yoğunluklu ışık darbeleri (HILP), darbeleri elektrik alanları (PEF) ve ultrason (US), broiler etinden *Campylobacter* türlerini inaktive etme yetenekleri açısından araştırılan yeni teknolojiler arasında yer almaktadır. Tablo 2’te çiğ broiler etlerinde *Campylobacter* tür ve sayılarını kontrol etmek geliştirilen yeni teknolojilerin değerlendirildiği çalışmaların özeti sunulmaktadır.

Tablo 2 Çiğ broiler ertlerinde *Campylobacter* kontrolü için yeni teknolojileri değerlendiren çalışmaların özeti (Soro ve ark., 2020).

Strateji	<i>Campylobacter</i> türü	Broiler örneği	Uygulama	İlk <i>Campylobacter</i> yükü (log CFU/g)	Son <i>Campylobacter</i> yükü (log CFU/g)
Soğuk Plazma	<i>C. jejuni</i> tavuk izolatu ve <i>C. jejuni</i> subsp.jejuni ATCC 70081	Derili ve derisiz göğüs fletu	Dielektrik bariyer deşarjı 30 kV, 0.5kHz ve 3 dk	4,0	2,45-3,11
	<i>C. jejuni</i> NCTC 11168 ve ATCC 49943	Göğüs jambonu	Radyo frekanslı atmosferik basınç 0.2kG ve 6 dk	6,0/7,0	3,0
	<i>C. jejuni</i> tavuk izolatu	Göğüs fletu	Dielektrik bariyer deşarjı 0.059kV ve 3 dk+5 gün depolama	4,99	1,0
	Tavuktan izole edilen iki <i>C. jejuni</i> suşu	Derili baget ve göğüs fletu	Plazma jeti 2-3 kV, 1 MH	6,0/7,0	2,0/2,55
UV ışınlaması	<i>C. jejuni</i> tavuk izolatu	Karkas, derili ve derisiz göğüs fletosu	UV-C, 2254nm, 18 ve 14s, 0,33 kJ/m ²	6,6/7,5	0,4/0,7/0,8
	<i>C. jejuni</i> ATCC 33291	Göğüs fletu	UV-C, 2254nm, 18cm, 5kJ/m ²	7,63	1,26
	<i>C. jejuni</i> tavuk izolatu	Derili ve derisiz göğüs eti	UV-C, 2254nm, 32s, 6.5cm, 1.92kJ/m ²	4,04/4,57	0,58/0,76
	<i>C. jejuni</i> tavuk izolatu	Derili ve derisiz göğüs eti	LED, 2395±5nm: 10dk, 12cm ve 42kJ/m ² ve 5dk, 3cm, ve 18kJ/m ²	6,1/6,7	0,95/2,62
HILP	<i>C. jejuni</i> tavuk izolatu	Derili ve derisiz göğüs eti	Yüksek yoğunluklu ışık darbesi, darbeler: 360ms ve 3Hz ve 30s	4,0	0,89/091
PEF+Antimikrobiyal	<i>C. jejuni</i> tavuk izolatu	Butlar	Darbeleri elektrik alanları 1kV/cm, 20µs'lik 50 darbe ve 1 Hz+20 dakika boyunca 15,625 ppm kekik içinde daldırma	4,41	1,7/1,9
US+Antimikrobiyal	<i>C. jejuni</i> tavuk izolatu	Butlar	US 40KHz ve 120 W 4, 25 veya 54°C +%3 (w/h) sodyum dekanonat 1, 2 veya 3 dakika	5,7	2,3/2,8
	<i>C. jejuni</i> NCTC 11168 ve <i>C. jejuni</i> Tavuk İzolat	Baget	%12 (w/h) trisodyum fosfat +%5 (w/h) kaprik asit sodyum tuzu + 23°C'de 80kHz 1dk	5,5/5,7	4,5/4,6
US+buhar	<i>Campylobacter</i> doğal kontaminasyonu	Karkas	100°C buhar + 10s US	5,5/6,0	≥2,51
	<i>Campylobacter</i> doğal kontaminasyonu	Karkas	90/96°C buhar + US	2,35	1,0

Soğuk plazma, termodinamik olmayan bir denge durumunda, elektron ve iyon karışımından oluşur. Bu teknoloji, inaktif mikroorganizmalar için UV ışığı, reaktif oksijen türleri (ROS) ve moleküllerin, atomların ve elektronların çarpışmasıyla oluşan yüklü parçacıklar üretir (Surowsky ve ark.,2015). Dirks ve ark (2012) ve Zhuang ve ark., (2019) tavuk göğsü üzerine dielektrik bariyer deşarj soğuk plazma uygulamışlardır. Araştırmacılar hem derili hem de derisi alınmış göğüs filetolarında ($25,8 \text{ cm}^2$) 30 kV, 0,5 kHz ile 3 dakika boyunca 1-2 mm mesafeden uygulamayı gerçekleştirmiş ve iki *C. jejuni* suşunda sırasıyla 2,45 ve 3,11 log CFU/g azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar, derili ve derisiz numuneler arasında gözlemlenen farklı azalmaların, pürüzlü yüzeylerde soğuk plazmanın daha düşük etkinliği ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Zhuang ve ark (2019), kaynaktan 2,0 ila 2,5 cm mesafede 3 dakika boyunca 0,059 kV muamele ile paketlenmiş tavuk göğüs filetolarında *C. jejuni* sayılarında 1 log CFU/g azalma sağlandığını bildirmişlerdir. Bu adımdan sonra numuneler 5 gün süreyle depolanmış ve uygulamadan sonra et renginin etkilendiği gözlemlenmiştir.

Başka bir çalışmada, Kim ve ark (2013) iki *C. jejuni* suşu ile aşılınmış tavuk göğsü üzerinde radyo frekansı atmosferik basıncı (6dk/0,2 kV) kullanmış ve 3 log CFU/g azalma bildirmiştir. Bu çalışmada, soğuk plazma uygulandığında, VBNC *Campylobacter* hücrelerinin oluşumunu gösteren bir taramalı elektronik mikroskop analizi yapılmış ve uygulamanın VBNC hücrelerinin oluşumunu tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Rossow ve ark (2018), 2 ila 3 kV ve 1 MHz'lik bir soğuk plazma jet tedavisini 8 mm mesafede uygulamışlardır. Bu uygulamanın, *C. jejuni* düzeylerini baget ve tavuk göğsü filetolarında 2,0-2,5 log CFU/g azalma ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca iki farklı besleme gazı da (argon ve hava) karşılaştırılmış ve argonun daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak argon ile numune sıcaklığının 60°C 'ye çıkarılmasının broiler et kalitesine zarar verebileceği bildirilmiştir. Dirks ve ark (2012) ve Rossow ve ark (2018) *Campylobacter* konsantrasyonunun ve suşunun soğuk plazma uygulama çalışmalarında kritik parametreler olduğunu, bu nedenle birden fazla *Campylobacter* suşu ve farklı konsantrasyonları ile yapılan çalışmaların değerlendirilmesini önermiştir.

UV ışık ışınlaması yüzeylere, havaya ve sıvılara dekontaminasyon amacıyla uygulanmıştır. Gıda yüzeylerine UV uygulamaları, endüstride büyük bir potansiyel göstermiştir. Bu teknolojinin prensibi, 200-400 nm dalga boyuna sahip ve üç farklı UV dalga boyunu içeren bir ışık kaynağının uygulanmasına dayanmaktadır; UV-A 320-400 nm; UV-B 280-320 nm; UV-C 200-280 nm. Bu dalga boyları arasında UV-C, birçok araştırmacı tarafından mikrobiyal inaktivasyon için en başarılı ışık ışıması olarak kabul edilmiştir (Gayán, Condón ve Álvarez, 2013). Bu teknolojinin antimikrobiyal

etkisi, hücre içindeki DNA ve proteinlere zarar veren ışığın mikroorganizmalar tarafından absorbe edilmesinden kaynaklanır. Özellikle bakteri DNA'sı, hidrojen bağları oluşturarak bitişik sitozin ve timin bazlarını birbirine bağlayan bir mutasyona uğrar. Böylece DNA replikasyonu ve transkripsiyonu kesintiye uğratarak bakteri hücrelerinin normal işleyişinde bozulmalara neden olur (Ha ve ark.,2016). *Campylobacter* türlerine karşı UV ışığının uygulanması Tablo 3'te gösterildiği gibi birkaç araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Isohanni ve Lyhs (2009), karkaslara ve broiler filetolarına (derili ve derisiz) UV-C ($\lambda 254\text{nm}$) $0,33\text{kJ/m}^2$ dozu sırasıyla 18 ve 14s için uygulamış *C. jejuni* sayısında 0,4, 0,7 ve 0,8 log CFU/g azalmalar bildirmişlerdir. Başka bir araştırmada ışık kaynağından 18cm uzaklıkta broiler filetolarına 5 kJ/m^2 'lik bir dozda UV-C ($\lambda 254\text{ nm}$) uygulanmış ve *C. jejuni* sayılarında 1,26 log CFU/g azalma olduğunu bildirmiştir (Chun, ve ark.,2010). Haughton ve ark. (2011), broiler göğüs (derili/derisiz) numunelerine, ışık kaynağından 6,5cm uzaklıkta, 32s boyunca $1,92\text{ kJ/m}^2$ UV-C ($\lambda 254\text{ nm}$) dozu uygulamış, bu da sırasıyla *C. jejuni* sayılarında 0,58 ve 0,76 log CFU/g azalmaya neden olmuştur. Bu araştırmacılar ayrıca bir sıvı matris içinde 10 *Campylobacter* suşunu değerlendirmiş ve broiler eti örneklerinde UV-C'nin etkinliğini belirlemek için en dirençli suşu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar kaynaktan sırasıyla 3 ve 12cm uzaklıktan derili ve derisiz tavuk göğüslerine 5 ve 10dk boyunca 18 ve 42 kJ/m^2 'lik bir UV-A ve görünür ışık dozu ($\lambda 395 \pm 5\text{ nm}$) kullanarak *C. jejuni*'de 0,95 ve 2,62 log CFU/g azalma elde etmişlerdir (Haughton ve ark., 2012). Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde derisiz broiler fileto örneklerine kıyasla, derili broiler örneklerinde *Campylobacter* seviyelerinde daha düşük düşüşler görülmekte ve bu da soğuk plazma bulgularına benzerlik göstermektedir. Yukarıda belirtilen çalışmalarda UV-C ve UV-A işleminden sonra tavuk eti örneklerinde et kalitesi değerlendirilmiş ve UV-C işlemlerinin renk ve lipid oksidasyonu gibi kalite parametrelerini önemli ölçüde değiştirmediği tespit edilmiştir (Chun ve ark., 2010; Haughton ve ark., 2011. Buna karşılık, Haughton ve ark (2012) kaynaktan 3cm uzaklıkta ve 10dk süreyle uygulanan UV-A ile yapılan işlemlerden sonra tavuk örneklerinde net bir karama gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle, gıda dekontaminasyonu için kullanılan görünür ışığın antimikrobiyal etkinliğini göstermek için daha fazla çalışma gerektirdiği öne sürülmüştür (Hessling, Spellerberg ve Hoenes, 2017).

HILP, gıda yüzeylerine kısa süreli, yüksek yoğunluklu ışık darbelerinin uygulanması işlemidir. Bu teknolojinin etki şekli, fototermal, fotokimyasal ve fiziksel olaylarla ilişkilidir (Elmnasser ve ark 2007). HILP'nin *Campylobacter* dekontaminasyonunu inaktive etme yeteneğini değerlendiren çok az çalışma bulunmaktadır. Haughton ve ark (2011), incelenen 10 *Campylobacter* suşu arasından sıvı matrislerde HILP'ye en dirençli suşu

seçmiştir. Yazarlar, derili ve derisiz (6,25cm²) paketlenmiş broiler göğsü filetolarında *Campylobacter* suşunu sırasıyla 0,89 ve 0,91 log CFU/g azaltmıştır (Tablo 3). Haughton ve ark (2011), HILP'nin çiğ broiler üzerindeki *Campylobacter* sayılarını düşürmeye yönelik önemli bir teknoloji olduğunu, ancak et renginin koyulaşmasına neden olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, kaliteyi etkileyen değişiklikleri en aza indirmek adına dekontaminasyon koşullarını optimize etmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.

PEF teknolojisi, gıda ürünleri arasına iki elektrot yerleştirerek gıda yüzeylerine uygulanabilen kısa süreli yüksek voltajlı alanlar üretme prensibine dayanır (Kohli ve Shahi, 2017). Elektrik alanlarının yüksek yoğunluğu, "elektroporasyon" olarak bilinen, bakteri zarında gözeneklerin oluşmasına neden olarak hücre zarlarına nüfuz edebilir (Cebrián ve ark., 2016). Clemente ve ark (2020), 1 kV/cm, 50 darbe 20 µs ve 1 Hz ile içerisinde antimikrobiyal olarak 15,63 ppm kekik bulunan suya 20dk daldırma kombinasyonu uygulanan broiler butlarındaki *C. jejuni* sayılarında 1,7-1,9 log CFU/g azalma olduğunu bildirmiştir (Tablo 3). Ancak bazı araştırmacılar tek başına PEF uygulamasının çiğ kanatlı etinde *Campylobacter* türlerini inaktive etme yeteneğine sahip olmadığını bildirmişlerdir (Haughton ve ark., 2012; Clemente ve ark., 2020). Bu teknoloji, bakteriyel azalmayı arttırmak için potansiyel olarak antimikrobiyal bileşiklerle birlikte kullanılabilir.

US sıvı maddelerde gaz kabarcıklarının oluşumuna neden olan dalgalar üretir ve bu dalgalar sonunda çökerek yüksek enerji açığa çıkarır, bu fenomene kavitasyon denilmektedir. Bu enerji salınımı, DNA'ya ve hücre zarlarına zarar vererek patojenlerin ölümüne neden olabilir (Birmpa ve ark., 2013). %3 sodyum dekanat veya %12 tri-sodyum gibi antimikrobiyallerle 40 kHz, 4, 25 veya 54°C'de 120 W ve 23°C'de 80 kHz kullanan kombinasyonları 1, 2 veya 3 dakika fosfat ve 1 dakika boyunca %5 kaprik asit sodyum tuzunun, *Campylobacter* sayılarında broiler but ve bagetlerinde sırasıyla 2,3-2,8 ve 4,5-4,6 log CFU/g azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Koolman ve ark., 2014a; Kassem ve ark., 2018). Diğer taraftan, bu uygulamaların broiler eti kalitesi üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Boysen ve Rosenquist (2009) ve Musavian v ark (2014), broiler karkaslarından *Campylobacter* eliminasyonu için US'u 90-100°C'de buharla kombine ederek uygulamıştır. Bu kombinasyonun bir sonucu olarak, karkaslardaki *Campylobacter* sayılarında 1,0-2,5 log CFU/g arasında azalmalar olduğu bildirilmiştir (Tablo 3). Ayrıca, Musavian ve ark. (2014) broiler etinde US uygulaması sonrasında herhangi bir kalite kaybı gözlemlenmemiştir. Bu nedenle, US'un diğer stratejilerle kombinasyon halinde kullanılması, bakteri popülasyonlarında azalmaya neden olabilir (Kassem ve diğerleri, 2018).

Yeni teknolojilerin geliştirilmesi, gıda kaynaklı patojenlerin yok edilmesi ve gıda kalitesinin korunması arasındaki dengeye odaklanmaktadır (Colejo ve ark., 2018). Gıda ışınlanması, *Campylobacter* eliminasyonu açısından umut verici bir teknoloji olarak kabul edilmektedir (Crushell ve ark., 2004). Soğuk plazma, UV ışığı ve HILP gibi ışınlamalar günümüzde değerlendirilen teknolojiler arasında yer almaktadır. Soğuk plazma kullanılan çalışmalar, teknolojinin etkinliğini göstermiştir. Bununla birlikte, yoğun soğuk plazma uygulamaları, gıdaların bazı kalite özelliklerini (örn., doku, renk, lezzet) bozabilir (Kim ve diğerleri, 2013). Bu nedenle, Rossow ve ark (2018) ve Zhuang ve ark (2019) soğuk plazmanın tavuk etinin parlaklığı ve lipid oksidasyonu üzerindeki etkisini vurgulamıştır. Buna karşılık, Chun ve ark. (2010), UV uygulamasının iyi sonuçları, basitliği, düşük maliyeti, endüstri düzeyinde ölçeklendirme kolaylığı ve gıda kalitesine minimum zararı nedeniyle arzu edilen bir strateji olarak kabul edilebileceğini öne sürmüştür. *Campylobacter* tür ve sayılarını azaltmak için HILP, PEF ve US'un broiler eti üzerindeki etkisi yeterince çalışılmamıştır (Tablo 3). Bu nedenle, et kalitesinden ödün vermeden bu patojenlerin düzeylerinde önemli bir düşüş sağlayan yeni teknolojilerin geliştirilmesi veya iyileştirilmesi için araştırmalar yapılmalıdır.

6. Sonuç ve Öneriler

Kanatlılarda *Campylobacter* türlerinin yüksek prevalansı dünya genelinde bir sorun olmaya devam etmektedir. Voidarou ve ark (2011), gıda güvenliği ile ilgili olarak, patojensiz gıda üretiminin birincil hedef olması gerektiğini vurgulamıştır. Sibanda ve ark (2018), kanatlılarda *Campylobacter* kolonizasyonunu önlemek için mevcut uygulamaların çiftlik düzeyinde, kesim ve kesim sonrası aşamalarda entegre bir şekilde uygulanması gerektiğini bildirmiştir. Çiftliklerde, çevresel kaynaklardan kaynaklanan *Campylobacter* kontaminasyonunu önlemek için etkili biyogüvenlik önlemlerinin uygulanması gerekmektedir. Ayrıca, broiler sürülerinde *Campylobacter* kolonizasyonu ile ilişkili riskleri azaltmak için biyogüvenlikle birlikte bakteriyosinler, bakteriyofajlar ve kimyasal katkı maddeleri gibi diğer stratejiler de düşünülmelidir. Bununla birlikte *Campylobacter* türlerine karşı konak direncini artıran aşılardan ve probiyotiklerin geliştirilmesi ve değerlendirilmesi de araştırılmalıdır (Alter, 2017).

Broiler karkaslarında *Campylobacter* tür ve sayılarının azaltılmasına yönelik kesim ve işleme stratejileri, çiftlik eylemlerinden daha az etkili görünmektedir (Sarp ve ark., 2016). Humphrey ve ark (2007), gıda kaynaklı patojenler ve özellikle *Campylobacter* ile mücadele etmek için kanatlı hayvanların işlenmesinde Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktası

(HACCP) ilkelerinin ve hijyenik uygulamaların gerekli olduğunu vurgulamaktadır. Vinueza ve ark (2018), yeni önlemlerin benimsenmesinin gıda zincirindeki bu patojenlerin seviyelerini azaltabileceğini düşünmektedir.

Tüketiciler, broiler filetolarını kaynatarak *Campylobacter* seviyelerini 1,9 log CFU/g azaltabilmektedir (Jong ve ark., 2012). Ayrıca Silva ve ark (2011), çapraz bulaşmayı önlemek için çiğ broiler etiyle temas eden yüzeylerin ve mutfak eşyalarının temizlenmesini tavsiye etmektedir. Buna karşılık, tüketici kabul edilebilirliği, bir önleme veya azaltma stratejisi uygulamak için dikkate alınması gereken başka bir faktördür. Bu nedenle, kimyasal katkı maddeleri ve radyasyon tüketiciler tarafından iyi karşılanmayabilir. Aksine, çiftliklerde hijyen önlemleri daha fazla kabul görmüştür (MacRitchie, ve ark., 2014).

EFSA (2011)'ya göre, broiler karkaslarında 2 log CFU/g'lık bir *Campylobacter* azalması, kamu riskini %90'dan fazla azaltabilir. Herman ve ark (2011), kanatlı zincirindeki farklı stratejilere ait kombinasyonların, *Campylobacter* ile ilişkili risklerin azaltılmasında önemli katkılar sağlayabileceğini öne sürmüştür. Bununla birlikte tüketicilere özellikle çapraz kontaminasyonun önlenmesine dair rutin eğitimlerin verilmesi önemini korumaktadır.

7. Referanslar

- Agyare, C., Boamah, V., Zumbi, C., & Osei, F. (2019). Antibiotic use in poultry production and its effects on bacterial resistance antibiotic use in poultry production and its effects on bacterial resistance. In Y. Kumar (Ed.), *Antimicrobial resistance—A global threat* (pp. 3351). London, UK: IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79371>.
- Alter, T. (2017). Prevention and mitigation strategies for *Campylobacter* with focus on poultry production. In G. Klein (Ed.), *Campylobacter: Features, detection, and prevention of foodborne disease* (pp. 111–129). Amsterdam, the Netherlands: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803623-5.00006-X>.
- Birk, T., Wik, M. T., Lametsch, R., & Knøchel, S. (2012). Acid stress response and protein induction in *Campylobacter jejuni* isolates with different acid tolerance. *BMC Microbiology*, 12(1), 174. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-174>.
- Birmipa, A., Sfika, V., & Vantarakis, A. (2013). Ultraviolet light and ultrasound as non-thermal treatments for the inactivation of microorganisms in fresh ready-to-eat foods. *International Journal of Food Microbiology*, 167(1), 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.06.005>.

- Bolton, D. J. (2015). *Campylobacter* virulence and survival factors. *Food Microbiology*, 48, 99–108. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2014.11.017>.
- Boysen, L., & Rosenquist, H. (2009). Reduction of thermotolerant *Campylobacter* species on broiler carcasses following physical decontamination at slaughter. *Journal of Food Protection*, 72(3), 497–502. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-72.3.497>.
- Boysen, L., Knochel, S., & Rosenquist, H. (2007). Survival of *Campylobacter jejuni* in different gas mixtures. *FEMS Microbiology Letters*, 266(2), 152–157. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00525.x>.
- Brown, H. L., Reuter, M., Salt, L. J., Cross, K. L., Betts, R. P., & van Vliet, A. H. M. (2014). Chicken juice enhances surface attachment and biofilm formation of *Campylobacter jejuni*. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(22), 7053–7060. <https://doi.org/10.1128/AEM.02614-14>.
- Bull, S. A., Allen, V. M., Domingue, G., Jorgensen, F., Frost, J. A., Ure, R., ... Humphrey, T. J. (2006). Sources of *Campylobacter* spp. colonizing housed broiler flocks during rearing. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(1), 645–652. <https://doi.org/10.1128/aem.72.1.645-652.2006>.
- Burfoot, D., Hall, J., Nicholson, K., Holmes, K., Hanson, C., Handley, S., & Mulvey, E. (2016). Effect of rapid surface cooling on *Campylobacter* numbers on poultry carcasses. *Food Control*, 70, 293–301. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.05.041>.
- Cebrián, G., Mañas, P., & Condón, S. (2016). Comparative resistance of bacterial foodborne pathogens to non-thermal technologies for food preservation. *Frontiers in Microbiology*, 7, 734. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00734>.
- Chaine, A., Arnaud, E., Kondjoyan, A., Collignan, A., & Sarter, S. (2013). Effect of steam and lactic acid treatments on the survival of *Salmonella* Enteritidis and *Campylobacter jejuni* inoculated on chicken skin. *International Journal of Food Microbiology*, 162(3), 276–282. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.01.012>.
- Chen, X., Bauermeister, L. J., Hill, G. N., Singh, M., Bilgili, S. F., & McKee, S. R. (2014). Efficacy of various antimicrobials on reduction of *Salmonella* and *Campylobacter* and quality attributes of ground chicken obtained from poultry parts treated in a postchill decontamination tank. *Journal of Food Protection*, 77(11), 1882–1888. <https://doi.org/10.4315/0362-028x.jfp-14-114>.

- Chun, H. H., Kim, J. Y., Lee, B. D., Yu, D. J., & Song, K. B. (2010). Effect of UV-C irradiation on the inactivation of inoculated pathogens and quality of chicken breasts during storage. *Food Control*, 21(3), 276–280. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2009.06.006>.
- Clemente, I., Condón-Abanto, S., Pedrós-Garrido, S., Whyte, P., & Lyng, J. G. (2020). Efficacy of pulsed electric fields and antimicrobial compounds used alone and in combination for the inactivation of *Campylobacter jejuni* in liquids and raw chicken. *Food Control*, 107, 106491. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.01.017>.
- Colejo, S., Alvarez-Ordóñez, A., Prieto, M., González-Raurich, M., & López, M. (2018). Evaluation of ultraviolet light (UV), non-thermal atmospheric plasma (NTAP) and their combination for the control of foodborne pathogens in smoked salmon and their effect on quality attributes. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 50, 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2018.10.002>.
- Crushell, E., Harty, S., Sharif, F., & Bourke, B. (2004). Enteric *Campylobacter*: Purging its secrets? *Pediatric Research*, 55(1), 3–12. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000099794.06260.71>.
- Culotti, A., & Packman, A. I. (2015). *Pseudomonas aeruginosa* facilitates *Campylobacter jejuni* growth in biofilms under oxic flow conditions. *FEMS Microbiology Ecology*, 91(12). <https://doi.org/10.1093/femsec/fiv136>.
- Dirks, B. P., Dobrynin, D., Fridman, G., Mukhin, Y., Fridman, A., & Quinlan, J. J. (2012). Treatment of raw poultry with nonthermal dielectric barrier discharge plasma to reduce *Campylobacter jejuni* and *Salmonella enterica*. *Journal of Food Protection*, 75(1), 22–28. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-11-153>.
- Dogan, O. B., Clarke, J., Mattos, F., & Wang, B. (2019). A quantitative microbial risk assessment model of *Campylobacter* in broiler chickens: Evaluating processing interventions. *Food Control*, 100, 97–110. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.01.003>.
- EFSA. (2005). Opinion of the scientific panel on biological hazards (BIOHAZ) related to *Campylobacter* in animals and foodstuffs. *EFSA Journal*, 3(4). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2005.173>.
- EFSA. (2010). Analysis of the baseline survey on the prevalence of *Campylobacter* in broiler batches and of *Campylobacter* and *Salmonella* on broiler carcasses in the EU, 2008—Part A: *Campylobacter* and *Salmonella* prevalence estimates. *EFSA Journal*, 8(3). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1503>.

- EFSA. (2011). Scientific opinion on *Campylobacter* in broiler meat production: Control options and performance objectives and/or targets at different stages of the food chain. *EFSA Journal*, 9(4). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2105>.
- EFSA. (2017). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016. *EFSA Journal*, 15(12). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5077>.
- EFSA. (2018). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. *EFSA Journal*, 16(2). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5182>.
- Elmnasser, N., Guillou, S., Leroi, F., Orange, N., Bakhrouf, A., & Federighi, M. (2007). Pulsed-light system as a novel food decontamination technology: A review. *Canadian Journal of Microbiology*, 53(7), 813–821. <https://doi.org/10.1139/w07-042>.
- Elvers, K. T., & Park, S. F. (2002). Quorum sensing in *Campylobacter jejuni*: Detection of a *luxS* encoded signalling molecule. *Microbiology*, 148(5), 00221287-148-5-1475.
- Gayán, E., Condón, S., & Álvarez, I. (2013). Biological aspects in food preservation by ultraviolet light: A review. *Food and Bioprocess Technology*, 7(1), 1–20. <https://doi.org/10.1007/s11947-013-1168-7>.
- Georgsson, F., Thornorkelsson, A. E., Geirsdottir, M., Reiersen, J., & Stern, N. J. (2006). The influence of freezing and duration of storage on *Campylobacter* and indicator bacteria in broiler carcasses. *Food Microbiology*, 23(7), 677–683. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2005.10.003>.
- Gharbi, M., Bejaoui, A., Ben Hamda, C., Jouini, A., Ghedira, K., Zrelli, C., ... Maaroufi, A. (2018). Prevalence and antibiotic resistance patterns of *Campylobacter* spp. isolated from broiler chickens in the North of Tunisia. *BioMed Research International*, 2018, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/7943786>.
- González, M., & Hänninen, M.-L. (2011). Reduction of *Campylobacter jejuni* counts on chicken meat treated with different seasonings. *Food Control*, 22(11), 1785–1789. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2011.04.018>.

- Ha, J.-W., Back, K.-H., Kim, Y.-H., & Kang, D.-H. (2016). Efficacy of UV-C irradiation for inactivation of food-borne pathogens on sliced cheese packaged with different types and thicknesses of plastic films. *Food Microbiology*, 57, 172–177. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2016.02.007>.
- Hansson, I., Sandberg, M., Habib, I., Lowman, R., & Engvall, E. O. (2018). Knowledge gaps in control of *Campylobacter* for prevention of campylobacteriosis. *Transboundary and Emerging Disease*, 65(Supplement), 30–48. <https://doi.org/10.1111/tbed.12870>.
- Haughton, P. N., Lyng, J. G., Cronin, D. A., Morgan, D. J., Fanning, S., & Whyte, P. (2012). Efficacy of pulsed electric fields for the inactivation of indicator microorganisms and foodborne pathogens in liquids and raw chicken. *Food Control*, 25(1), 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2011.10.030>.
- Haughton, P. N., Lyng, J. G., Morgan, D. J., Cronin, D. A., Fanning, S., & Whyte, P. (2011). Efficacy of High-Intensity Pulsed Light for the microbiological decontamination of chicken, associated packaging, and contact surfaces. *Foodborne Pathogens and Disease*, 8(1), 109–117. <https://doi.org/10.1089/fpd.2010.0640>.
- Haughton, P. N., Lyng, J., Cronin, D., Fanning, S., & Whyte, P. (2012). Effect of crust freezing applied alone and in combination with ultraviolet light on the survival of *Campylobacter* on raw chicken. *Food Microbiology*, 32(1), 147–151. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2012.05.004>.
- Hermans, D., Deun, V. K., Messens, W., Martel, A., Van Immerseel, F., Haesebrouck, F., ... Pasmans, F. (2011). *Campylobacter* control in poultry by current intervention measures ineffective: Urgent need for intensified fundamental research. *Veterinary Microbiology*, 152(3/4), 219–228. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.03.010>.
- Hessling, M., Spellerberg, B., & Hoenes, K. (2017). Photoinactivation of bacteria by endogenous photosensitizers and exposure to visible light of different wavelengths—A review on existing data. *FEMS Microbiology Letters*, 364(2). <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw270>.
- Hsieh, Y. H., Simpson, S., Kerdahi, K., & Sulaiman, I. M. (2018). A comparative evaluation study of growth conditions for culturing the isolates of *Campylobacter* spp. *Current Microbiology*, 75(1), 71–78. <https://doi.org/10.1007/s00284-017-1351-6>.

- Huezo, R., Northcutt, J. K., Smith, D. P., Fletcher, D. L., & Ingram, K. D. (2007). Effect of dry air or immersion chilling on recovery of bacteria from broiler carcasses. *Journal of Food Protection*, 70(8), 1829-1834. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-70.8.1829>.
- Humphrey, T., O'Brien, S., & Madsen, M. (2007). *Campylobacter* as zoonotic pathogens: A food production perspective. *International Journal of Food Microbiology*, 117(3), 237–257. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.01.006>.
- Ica, T., Caner, V., Istanbulu, O., Nguyen, H. D., Ahmed, B., Call, D. R., & Beyenal, H. (2012). Characterization of mono- and mixed-culture *Campylobacter jejuni* biofilm. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(4), 1033–1038. <https://doi.org/10.1128/AEM.07364-11>.
- Ingmer, H. (2011). Challenges of *Campylobacter jejuni* in poultry production. *International Journal of Food Microbiology*, 145(Supplement), S110. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.12.015>.
- Isohanni, P. M., & Lyhs, U. (2009). Use of ultraviolet irradiation to reduce *Campylobacter jejuni* on broiler meat. *Poultry Science*, 88(3), 661–668. <https://doi.org/10.3382/ps.2008-00259>.
- James, C., James, S. J., Hannay, N., Purnell, G., Barbedo-Pinto, C., Yaman, H., ... Corry, J. E. (2007). Decontamination of poultry carcasses using steam or hot water in combination with rapid cooling, chilling or freezing of carcass surfaces. *International Journal of Food Microbiology*, 114(2), 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2006.09.019>.
- Johnson, T. J., Shank, J. M., & Johnson, J. G. (2017). Current and potential treatments for reducing *Campylobacter* colonization in animal hosts and disease in humans. *Frontiers in Microbiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00487>.
- Jong, D. A. E., Asselt, V. E. D., Zwietering, M. H., Nauta, M. J., & Jonge, D. R. (2012). Extreme heat resistance of food borne pathogens *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, and *Salmonella typhimurium* on chicken breast fillet during cooking. *International Journal of Microbiology*, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/196841>.
- Kaakoush, N. O., Castaño-Rodríguez, N., Mitchell, H. M., & Man, S. M. (2015). Global epidemiology of *Campylobacter* infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 687–720. <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-15>.

- Karki, A. B., Wells, H., & Fakhr, M. K. (2019). Retail liver juices enhance the survivability of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* at low temperatures. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35820-7>.
- Kassem, A., Meade, J., McGill, K., Walsh, C., Gibbons, J., Lyng, J., & Whyte, P. (2018). An investigation of high intensity ultrasonication and chemical immersion treatments on *Campylobacter jejuni* and spoilage bacteria in chicken. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 45, 298–305. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2017.10.015>.
- Keener, K. M., Bashor, M. P., Curtis, P. A., Sheldon, B. W., & Kathariou, S. (2004). Comprehensive review of *Campylobacter* and poultry processing. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 3(2), 105–116. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2004.tb00060.x>.
- Kim, L. C., Oh, E., Kim, J., & Jeon, B. (2015). Regulation of oxidative stress resistance in *Campylobacter jejuni*, a microaerophilic foodborne pathogen. *Frontiers in Microbiology*, 6, 751–751. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00751>.
- Kim, L. S., Lee, E.-J., Cho, E.-A., & Kim, Y.-J. (2013). Inactivation of *Campylobacter jejuni* using radio-frequency atmospheric pressure plasma on agar plates and chicken hams. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*, 33(3), 317–324. <https://doi.org/10.5851/KOSFA.2013.33.3.317>.
- Kohli, D., & Shahi, N. (2017). Food processing by pulse electric field: A review. *Journal of Advanced Research*, 9(2), 1–6. <https://doi.org/10.9734/AIR/2017/32343>.
- Koolman, L., Whyte, P., Meade, J., Lyng, J., & Bolton, D. (2014a). A combination of chemical and ultrasonication treatments to reduce *Campylobacter jejuni* on raw poultry. *Food and Bioprocess Technology*, 7(12), 3602–3607. <https://doi.org/10.1007/s11947-014-1370-2>.
- Li, J., Feng, J., Ma, L., de la Fuente Nunez, C., Golz, G., & Lu, X. (2017). Effects of meat juice on biofilm formation of *Campylobacter* and *Salmonella*. *International Journal of Food Microbiology*, 253, 2028. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.04.013>.

- Ligowska, M., Cohn, M. T., Stabler, R. A., Wren, B. W., & Brondsted, L. (2011). Effect of chicken meat environment on gene expression of *Campylobacter jejuni* and its relevance to survival in food. *International Journal of Food Microbiology*, 145(Supplement), S111–S115. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.08.027>.
- Luangtongkum, T., Jeon, B., Han, J., Plummer, P., Logue, C. M., & Zhang, Q. (2009). Antibiotic resistance in *Campylobacter*: Emergence, transmission and persistence. *Future Microbiology*, 4(2), 189–200. <https://doi.org/10.2217/17460913.4.2.189>.
- MacRitchie, L. A., Hunter, C. J., & Strachan, N. J. (2014). Consumer acceptability of interventions to reduce *Campylobacter* in the poultry food chain. *Food Control*, 35(1), 260–266. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.06.005>.
- Maesaar, M., Meremae, K., Ivanova, M., & Roasto, M. (2018). Antimicrobial resistance and multilocus sequence types of *Campylobacter jejuni* isolated from Baltic broiler chicken meat and Estonian human patients. *Poultry Science*, 97(10), 3645–3651. <https://doi.org/10.3382/ps/pey219>.
- Melero, B., Juntunen, P., Hanninen, M. L., Jaime, I., & Rovira, J. (2012). Tracing *Campylobacter jejuni* strains along the poultry meat production chain from farm to retail by pulsed-field gel electrophoresis, and the antimicrobial resistance of isolates. *Food Microbiology*, 32(1), 124–128. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2012.04.020>.
- Meredith, H., Valdramidis, V., Rotabakk, B. T., Sivertsvik, M., McDowell, D., & Bolton, D. J. (2014). Effect of different modified atmospheric packaging (MAP) gaseous combinations on *Campylobacter* and the shelf-life of chilled poultry fillets. *Food Microbiology*, 44, 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2014.06.005>.
- Murphy, C., Carroll, C., & Jordan, K. N. (2003). Induction of an adaptive tolerance response in the foodborne pathogen, *Campylobacter jejuni*. *FEMS Microbiology Letters*, 223(1), 89–93. [https://doi.org/10.1016/s0378-1097\(03\)00348-3](https://doi.org/10.1016/s0378-1097(03)00348-3).
- Murphy, C., Carroll, C., & Jordan, K. N. (2006). Environmental survival mechanisms of the foodborne pathogen *Campylobacter jejuni*. *Journal of Applied Microbiology*, 100(4), 623–632. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02903.x>.

- Musavian, H. S., Krebs, N. H., Nonboe, U., Corry, J. E., & Purnell, G. (2014). Combined steam and ultrasound treatment of broilers at slaughter: A promising intervention to significantly reduce numbers of naturally occurring campylobacters on carcasses. *International Journal of Food Microbiology*, 176, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2014.02.001>.
- Nagel, G. M., Bauermeister, L. J., Bratcher, C. L., Singh, M., & McKee, S. R. (2013). Salmonella and Campylobacter reduction and quality characteristics of poultry carcasses treated with various antimicrobials in a post-chill immersion tank. *International Journal of Food Microbiology*, 165(3), 281–286. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.05.016>.
- Northcutt, J. K., Berrang, M. E., Dickens, J. A., Fletcher, D. L., & Cox, N. A. (2003). Effect of broiler age, feed withdrawal, and transportation on levels of coliforms, Campylobacter, Escherichia coli and Salmonella on carcasses before and after immersion chilling. *Poultry Science*, 82(1), 169–173. <https://doi.org/10.1093/ps/82.1.169>.
- Nyati, K. K., & Nyati, R. (2013). Role of Campylobacter jejuni infection in the pathogenesis of Guillain-Barre syndrome: An update. *BioMed Research International*, 2013, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2013/852195>.
- Oh, E., Chui, L., Bae, J., Li, V., Ma, A., Mutschall, S. K., ... Jeon, B. (2018). Frequent implication of multistress-tolerant Campylobacter jejuni in human infections. *Emerging Infectious Diseases*, 24(6), 1037–1044. <https://doi.org/10.3201/eid2406.171587>.
- Özdemir, H., Gücükoğlu, A., & Koluman, A. (2006). Acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and populations of Campylobacter jejuni on chicken breast skin. *Journal of Food Processing and Preservation*, 30(5), 608–615. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4549.2006.00091.x>.
- Peyrat, M. B., Soumet, C., Maris, P., & Sanders, P. (2008). Recovery of Campylobacter jejuni from surfaces of poultry slaughterhouses after cleaning and disinfection procedures: Analysis of a potential source of carcass contamination. *International Journal of Food Microbiology*, 124(2), 188–194. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.03.030>.
- Piskernik, S., Klančnik, A., Riedel, C. T., Brøndsted, L., & Možina, S. S. (2011). Reduction of Campylobacter jejuni by natural antimicrobials in chicken meat-related conditions. *Food Control*, 22(5), 718–724. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2010.11.002>.

- Plummer, P. J. (2012). LuxS and quorum-sensing in *Campylobacter*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00022>.
- Reich, F., Atanassova, V., Haunhorst, E., & Klein, G. (2008). The effects of *Campylobacter* numbers in caeca on the contamination of broiler carcasses with *Campylobacter*. *International Journal of Food Microbiology*, 127(1), 116–120. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.06.018>.
- Ridley, A., Morris, V., Gittins, J., Cawthraw, S., Harris, J., Edge, S., & Allen, V. (2011). Potential sources of *Campylobacter* infection on chicken farms: Contamination and control of broiler-harvesting equipment, vehicles and personnel. *Journal of Applied Microbiology*, 111(1), 233–244. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2011.05038.x>.
- Rosenquist, H., Sommer, H. M., Nielsen, N. L., & Christensen, B. B. (2006). The effect of slaughter operations on the contamination of chicken carcasses with thermotolerant *Campylobacter*. *International Journal of Food Microbiology*, 108(2), 226–232. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2005.12.007>.
- Rossow, M., Ludewig, M., & Braun, P. G. (2018). Effect of cold atmospheric pressure plasma treatment on inactivation of *Campylobacter jejuni* on chicken skin and breast fillet. *LWT*, 91, 265–270. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.01.052>.
- Sahin, O., Kassem, I. I., Shen, Z., Lin, J., Rajashekara, G., & Zhang, Q. (2015). *Campylobacter* in poultry: Ecology and potential interventions. *Avian Diseases*, 59(2), 185–200. <https://doi.org/10.1637/11072-032315-Review>.
- Seliworstow, T., Bare, J., Berkvens, D., Damme, V. I., Uyttendaele, M., & Zutter, D. L. (2016). Identification of risk factors for *Campylobacter* contamination levels on broiler carcasses during the slaughter process. *International Journal of Food Microbiology*, 226, 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.03.010>.
- Sibanda, N., McKenna, A., Richmond, A., Ricke, S. C., Callaway, T., Stratakis, A. C., ... Corcionivoschi, N. (2018). A review of the effect of management practices on *Campylobacter* prevalence in poultry farms. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2002. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02002>.
- Silva, J., Leite, D., Fernandes, M., Mena, C., Gibbs, P. A., & Teixeira, P. (2011). *Campylobacter* spp. as a foodborne pathogen: A review. *Frontiers in Microbiology*, 2, 200. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00200>.

- Skarp, C. P. A., Hanninen, M. L., & Rautelin, H. I. K. (2016). Campylobacteriosis: The role of poultry meat. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(2), 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.11.019>.
- Solow, B. T., Cloak, O. M., & Fratamico, P. M. (2003). Effect of temperature on viability of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* on raw chicken or pork skin. *Journal of Food Protection*, 66(11), 2023–2031. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-66.11.2023>.
- Soro, A. B., Whyte, P., Bolton, D. J., Tiwari, B. K. (2020). Strategies and novel technologies to control *Campylobacter* in the poultry chain: A review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020;19:1353–1377. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12544>.
- Surowsky, B., Schlüter, O., & Knorr, D. (2015). Interactions of non-thermal atmospheric pressure plasma with solid and liquid food systems: A review. *Food Engineering Reviews*, 7(2), 82–108. <https://doi.org/10.1007/s12393-014-9088-5>.
- Tam, C. C., & O'Brien, S. J. (2016). Economic cost of *Campylobacter*, norovirus and rotavirus disease in the United Kingdom. *PLoS ONE*, 11(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138526>.
- Umaraw, P., Prajapati, A., Verma, A. K., Pathak, V., & Singh, V. P. (2017). Control of *Campylobacter* in poultry industry from farm to poultry processing unit: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(4), 659–665. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.935847>.
- Varga, C., Guerin, M.T., Brash, M.L., Slavic, D., Boerlin, P., & Susta, L. (2019). Antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from small poultry flocks in Ontario, Canada: A two-year surveillance study. *PLoS ONE*, 14(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221429>.
- Vinueza-Burgos, C., Cevallos, M., Cisneros, M., Damme, V. I., & Zutter, D. L. (2018). Quantification of the *Campylobacter* contamination on broiler carcasses during the slaughter of *Campylobacter* positive flocks in semi-industrialized slaughterhouses. *International Journal of Food Microbiology*, 269, 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodmicro.2018.01.021>.
- Voidarou, C., Vassos, D., Rozos, G., Alexopoulos, A., Plessas, S., Tsinas, A., Skoufou, M., Stavropoulou, E., & Bezirtzoglou E. (2011). Microbial challenges of poultry meat production. *Anaerobe*, 17(6), 341–343. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.05.018>.

- Wagenaar, J. A., French, N. P., & Havelaar, A. H. (2013). Preventing *Campylobacter* at the source: Why is it so difficult? *Clinical Infectious Diseases*, 57(11), 1600–1606. <https://doi.org/10.1093/cid/cit555>.
- Whyte, P., Collins, J. D., McGill, K., Monahan, C., & O'Mahony, H. (2001). The effect of transportation stress on excretion rates of *campylobacters* in market-age broilers. *Poultry Science*, 80(6), 817820. <https://doi.org/10.1093/ps/80.6.817>.
- Whyte, P., McGill, K., & Collins, J. D. (2003). An assessment of steam pasteurization and hot water immersion treatments for the microbiological decontamination of broiler carcasses. *Food Microbiology*, 20(1), 111–117. [https://doi.org/10.1016/S0740-0020\(02\)00084-9](https://doi.org/10.1016/S0740-0020(02)00084-9).
- Yang, H., Li, Y., & Johnson, M. G. (2001). Survival and death of *Salmonella typhimurium* and *Campylobacter jejuni* in processing water and on chicken skin during poultry scalding and chilling. *Journal of Food Protection*, 64(6), 770–776. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-64.6.770>.
- Yang, Y., Feye, K. M., Shi, Z., Pavlidis, H. O., Kogut, M., A, J. A., & Ricke, S. C. (2019). A historical review on antibiotic resistance of foodborne *Campylobacter*. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1509. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01509>.
- Zhao, T., & Doyle, M. P. (2006). Reduction of *Campylobacter jejuni* on chicken wings by chemical treatments. *Journal of Food Protection*, 69(4), 762–767. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-69.4.762>.
- Zhou, G. H., Xu, X. L., & Liu, Y. (2010). Preservation technologies for fresh meat-Areview. *MeatScience*, 86(1), 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2010.04.033>.
- Zhuang, H., Rothrock, M. J., Jr., Hiatt, K. L., Lawrence, K. C., Gamble, G. R., Bowker, B. C., & Keener, K. M. (2019). In-package air cold plasma treatment of chicken breast meat: Treatment time effect. *Journal of Food Quality*, 2019, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2019/1837351>.



www.insackongre.com
insackongre@gmail.com

