

SAĞLIK

BİLİMLERİ ALANINDA ULUSLARARASI
ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

CİLT 1

EDİTÖRLER

PROF. DR. HASAN AKGÜL

PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

ARALIK
2023

SERÜVEN
YAYINEVİ



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

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

Birinci Basım / First Edition • © Aralık 2023

ISBN • 978-625-6760-84-4

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

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

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

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

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruvenyayinevi.com

e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

SAĞLIK

Alanında Uluslararası Araştırma ve Değerlendirmeler

Cilt 1

Aralık 2023

Editörler

PROF. DR. HASAN AKGÜL
PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

GLOBAL GIDA GÜVENLİĞİ GİRİŞİMİ ONAYLI SERTİFİKASYON PROGRAMLARINDA GIDA SAYUNMASI VE TAĞŞIŞININ KARŞILAŞTIRILMASI

Neslihan AKÇA AKDENİZ, Gamze TURKAL, Ümit GÜRBÜZ 1

Bölüm 2

MOTS-C

Sevil KÖR, Birgül KURAL 17

Bölüm 3

SWISSADME: MOLEKÜLER DÜNYADA İLAÇ KEŞFİNİ YENİDEN TANIMLAYAN BİR YILDIZ

Ayşe Banu PAK, Mustafa Emre ERCİN, Ender ŞİMŞEK 33

Bölüm 4

İNSAN VÜCUDUNDAKİ BEZLER GLANDULAE ANATOMİSİ - I

*Özlem KANBER UZUN, Canan ERTEMOĞLU ÖKSÜZ,
Şahi Nur KALKIŞIM 49*

Bölüm 5

İNSAN VÜCUDUNDAKİ BEZLER GLANDULAE ANATOMİSİ - II

*Özlem KANBER UZUN, Şahi Nur KALKIŞIM,
Canan ERTEMOĞLU ÖKSÜZ 69*

Bölüm 6

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİNİN KLİNİK VE DENEYSEL FARMAKOLOJİDEKİ YERİ

Ümit Şenol GÖKSU, Damla BİNNETOĞLU, Kenan BİNNETOĞLU..... 83

Bölüm 7

METAVERSE; GELECEĞİN DÜNYASINDA SAĞLIK HİZMETLERİ

Şeyma BALTACIOĞLU, Yeltekin DEMİREL,

Sanem NEMMEZİ KARACA 95

Bölüm 8

ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE KEKEMELİK

Ayşe Sanem ŞAHLI 105

Bölüm 9

ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ VE KATLANMAMIŞ PROTEİN CEVABI

Meltem ARIKAN MALKOÇ 117

Bölüm 10

EKSOZOM ARACILI KANSER TEDAVİ YAKLAŞIMI: MEVCUT DURUM VE GELECEK BEKLENTİLERİ

Ebru DERİCİ EKER 135

Bölüm 11

HORMON BİYOKİMYASINA GENEL BAKIŞ

Senem KAMACI ŞANLI, Ayşe ÖZDEMİR 157

Bölüm 12

NADİR HASTALIKLAR VE YETİM İLAÇLAR

Uğur KARAGÖZ, Melisa ERGÜL GÖREL 173

Bölüm 13

**VERTİGOYA KLİNİK YAKLAŞIM-TANI VE AYRICI
TANI**

Selen İLHAN ALP 189

Bölüm 14

**FONKSİYONEL GIDALAR: PROBİYOTİKLER,
PREBİYOTİKLER, SİNBİYOTİKLER**

İlkay BURAN 205

Bölüm 15

SAĞLIKTA YAPAY ZEKA

Ayşe Banu PAK, Mustafa Emre ERCİN, Ender ŞİMŞEK 219

Bölüm 16

**SEREBRAL İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARINDA
ANTİOKSİDANLARIN KORUYUCU ROLÜ: SON
ARAŞTIRMALAR**

Saadet ÇELİKÖZLÜ..... 229

Bölüm 17

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU VE YÜRÜTÜCÜ
İŞLEVLER**

Yunus TUNÇ 261

Bölüm 18

**DIŞ KULAK (AURIS EXTERNA) VE ORTA KULAK
(AURIS MEDIA) ANATOMİSİ**

Mahmut ÇAY 277

Bölüm 19

**GENOTOKSİK HASARIN BELİRLENMESİNDE
İN VİTRO MIKRONUKLEUS (MN) VE
KROMOZOMAL ANORMALLİK (CA) TEST
SİSTEMLERİ**

Yasemin ELDEMİR OKAY 289

Bölüm 20

**MERLE MİSHEL HASTALIKTA BELİRSİZLİK
KURAMI**

Kübra GÜMÜŞTEKİN 305

Bölüm 21

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

*İnci KAHRİMAN, Sanem NEMMEZİ KARACA,
Yeltekin DEMİREL* 317

Bölüm 22

YAŞLILIK İLE İLGİLİ TEMEL KAVRAMLAR

Filiz DİLEK 345

Bölüm 23

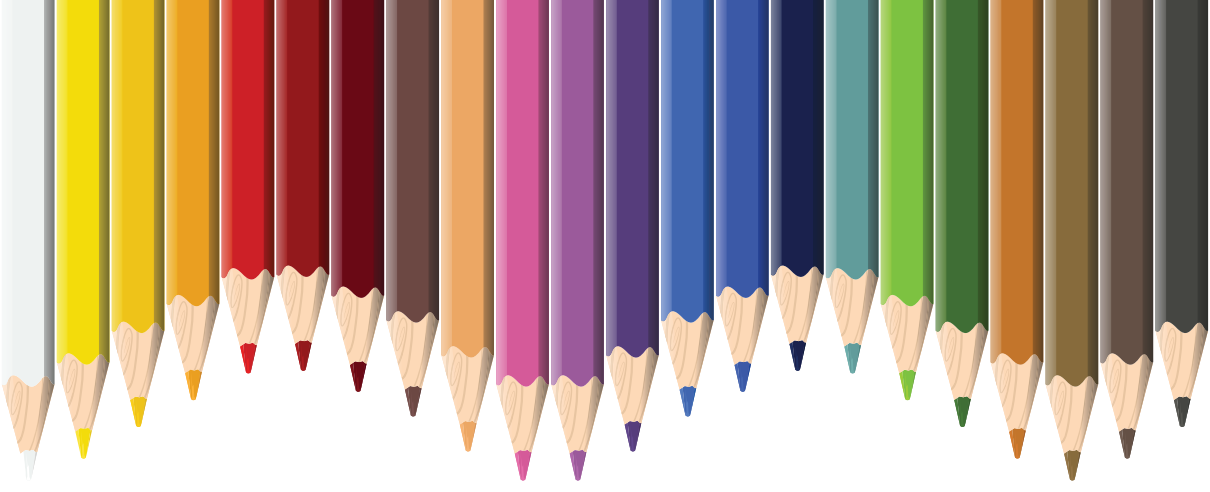
**KOKLEAR İMPLANT KULLANAN YETİŞKİN
BİREYLERİN CİHAZ MEMNUNİYETİ VE BAŞ
DÖNME SİYLE İLİŞKİLİ YAŞAM KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ebru ÇELİK, Gülce KİRAZLI, Tayfun KİRAZLI 361

Bölüm 24

SAĞLIK BİLİMLERİNDE HİBRİT ÖĞRENME

Handan AYDIN KAHRAMAN 379



Bölüm 1

GLOBAL GIDA GÜVENLİĞİ GİRİŞİMİ ONAYLI SERTİFİKASYON PROGRAMLARINDA GIDA SAVUNMASI VE TAĞŞİŞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Neslihan AKÇA AKDENİZ¹

Gamze TURKAL²

Ümit GÜRBÜZ³

1 Vet. Hek., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0009-0005-2081-1227

2 Arş. Gör., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0000-0003-4796-5961

3 Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0000-0002-0980-0181

1.GİRİŞ

Gıda zinciri, zincirin herhangi bir noktasında kasıtlı veya kasıtsız olarak kontaminasyon yoluyla bozulabilmektedir. Kasıtlı veya kasıtsız gıda kontaminasyonu biyolojik, kimyasal veya fiziksel ajanlar aracılığıyla gerçekleşebilmektedir. Gıdaların ulusal ve uluslararası düzeyde güvenliğini sağlayabilmek için gıda kalite güvencesi, gıda kalite kontrolü, iyi üretim uygulamaları, Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (HACCP), Uluslararası Standart Organizasyonu (ISO) 22000 gibi yönetim sistemlerinin uygulanması gerekmektedir. HACCP ve ISO 22000'in kaza yolu ile oluşabilecek kontaminasyonlara karşı başarısı kanıtlanmış olmakla birlikte gıda savunması ve gıda taşımasını tespit etme veya azaltabilme amacıyla etkin bir kullanımı bulunmamaktadır. Bu noktada İngiliz Perakendeciler Konsorsiyumu (BRC), Gıda Güvenliği Sistem Belgelendirmesi (FSSC 22000), Uluslararası Gıda Standardı (IFS) gibi Global Gıda Güvenliği Girişimi (GFSI) onaylı standartların uygulanması önem arz etmektedir. 2000 yılında bu küresel sorunun ele alınmasına yardımcı olmak için Tüketici Ürünleri Forumu (CGF) tarafından GFSI oluşturulmuştur. GFSI, gıda güvenliği yönetim uygulamalarını geliştirerek tüketicilerin aldıkları gıdalara güven duymalarını amaçlamaktadır.

GFSI, uluslararası kabul görmüş standartları temel alan gönüllü gıda güvenliği yönetimi gereksinimlerini belirlemektedir. GFSI gıda güvenliği sertifikası sağlamamakta, bunun yerine GFSI standartlarını karşılayan sertifika programlarını tanımaktadır. Bu standartlar kapsamında, gıda işi yapan işletmecilerin, yönetim sistemlerinin üçüncü taraf sertifikasyonu yoluyla pazara girişini sağlamak için gıda savunma stratejileri geliştirmeleri ve uygulamaları gerekmektedir.

Gıdalarda yapılan taklit ya da taşışlar, sadece gıda kalitesini etkileyen bir durum olmayıp aynı zamanda halk sağlığını da olumsuz etkilemektedir. Tüketicileri çeşitli gıda taşışlarına karşı korumak için, gıdaların test edilmesi, değerlendirilmesi ve gıda taşışının saptanması gerekmektedir. Bu kapsamda gıda kalitesi, gıda güvenliği, gıda taşış ve gıda savunması olmak üzere dört başlık altında toplanan ve birbirleriyle örtüşebilen “Gıda Koruma” kavramı ortaya çıkmaktadır. Gıda koruma kavramlarından gıda kalite riski, kasıtsız olarak yapılan ve tüketiciler için bir ürünün değerini etkileyen ekonomik bir tehdit olarak tanımlanmaktadır. Gıda güvenliği riski, halk sağlığını olumsuz yönde etkileyen gıdanın herhangi bir kasıt olmaksızın kontamine olmasını ifade etmektedir. Gıda taşış riski, kasıtlı olarak halk sağlığını tehdit etmeyen, ancak ekonomik açıdan kasıtlı yapılan riskleri içermektedir. Gıda savunma riski ise terörizm veya kötü amaçla yapılan çeşitli hileleri veya müdahaleleri kapsayan ve bilinçli bir şekilde yapılan halk sağlığı tehdidi olarak tanımlanmaktadır.

2.GIDA SAVUNMASI

Gıda savunması, çeşitli nedenlerle gerçekleştirilen gıda kontaminasyonunun etkisini azaltma, tüketicilere ve/veya gıda sistemine zarar vermekten koruma çabası, gıda arzının kasıtlı olarak tağşiş edilmesinin önlenmesi olarak tanımlanmaktadır (Moerman 2018, Mitenius ve van de Ligt 2023). Halkın geniş çapta zarar görmesi ve kasıtlı olarak bir maddenin gıdalara eklenmesi olarak da belirtilmektedir (Wester 2017). Aynı zamanda kasıtlı kontaminasyona karşı mücadele şeklinde de ifade edilmektedir (Turkal ve ark 2019). Gıda savunması kasıtlı tağşiş eylemleriyle ilgili olarak ürün güvenliğini sağlayan aktif adımları, koruma faaliyetlerini ve/veya güvenlik güvence prosedürlerini kapsamaktadır (Manning ve Soon 2016). Kasıtlı tağşiş, terör eylemleri, hoşnutsuz çalışanlar, tüketiciler veya rakipler tarafından ekonomik veya çalıştıkları kuruma zarar verme isteği ile çeşitli biçimlerde yapılabilmektedir (Bogadi ve ark 2016). Gıda savunması, gıda tedarikine zarar verme amacıyla kasıtlı olarak yapılan ve tağşişten korumayı amaçlayan bir sistemdir (Mitenius ve ark 2014).

2.1. GFISI İçin Gıda Savunması

GFISI için gıda savunması “Bulaşmaya yol açan ideolojik olarak motive edilmiş, biyoterörizm de dahil olmak üzere her türlü kasıtlı kötü niyetli saldırılardan yiyecek ve içecek güvenliğini sağlama süreci” olarak değerlendirilmektedir (GFISI 2017). Gıda endüstri ve yasal otorite, istenmeyen gıda güvenliği tehlikelerine karşı etkili olduğu kanıtlanmış HACCP ilkelerine dayalı Gıda Güvenliği Yönetim Sistemlerini geliştirmiş ve uygulamaya koymuşlardır. Ancak HACCP ilkeleri, kasıtlı saldırıları tespit etmek veya azaltmak için rutin olarak kullanılmadığı için gıda savunması ile ilişkilendirilmemektedir (FSSC 22000 2018).

2.2. IFS Standardında Gıda Savunması

2.2.1.Gıda savunma değerlendirmesi

Gıda savunmasının değerlendirilmesinde ilk adım gıda savunma planı yapılmasıdır. Gıda savunma planı için sorumluların açıkça tanımlanması gerekmektedir (IFS 2020a). Gıda savunmasının üst yönetimin sorumluluğunda olduğu vurgulanmakta, bu nedenle bir ‘yönetim meselesi’ olduğuna dikkat çekilmektedir. Gıda savunmasında, standart tehlike analizinin uygulanması, risklerin belirlenmesi ve diğer belgelere ilişkin bir yeterlilik değerlendirmesi gerekmektedir. IFS’e göre tehlike analizinin ve ilişkili risklerin nasıl değerlendirildiği tanımlanmamakta, ilgili gıda üreticisini kendi araçlarını geliştirmekte özgür bırakmaktadır. Bu amaç doğrultusunda Kritiklik, Erişilebilirlik, Telafi edilebilirlik, Güvenlik açığı, Etki, Tanınabilirlik (Criticality, Availability, Recoverability, Vulnerability, Effect (CARVER) veya Kritik Kontrol Noktalarında Güvenlik Açığı Analizi (Vulnerability Assessment Critical Control Point,

VACCP) gibi çeşitli yöntemlerin mevcut olduğuna dikkat çekmektedir (IFS 2014).

Sistem sorumlu olan kişilerin kilit personel veya üst yönetime erişimi yeteneğinde olması gerektiğine vurgu yapmaktadır. Sorumlular bir ekip veya bir kişi olabilmektedir. Sorumluların ekip olması halinde, bu ekip kuruluş içindeki her seviyeden çapraz fonksiyonel çalışanları içermesi gerekmektedir. Program gereksinimlerini tanımlamak ve en iyi eylem planını sunmak için bilgi ve uzmanlığa sahip olmaları gerektiği açıkça ifade edilmektedir. Sistemin etkili bir şekilde çalışabilmesi için sistemin koordinasyonundan, geliştirilmesinden, uygulanmasından ve bakımından sorumlu olan bir ekip lideri belirlenmelidir. Mümkünse (ürünlerin üretim ve varış ülkelerinde gıda savunma konuları geçerliyse), yerel ve ulusal makamlarla iletişim için belirlenmiş bir iletişim yöntemi ve süreç tanımlanmalıdır. Görevlerine uygun çalışanlara Gıda Savunma eğitimlerinin verilmesi, üst yönetimin gözden geçirmesi “Gıda Savunma” programını içerecek şekilde yapılması gerektiği belirtilmektedir (IFS 2014).

Gıda sabotajında tehlike analizi ve ilgili risklerin değerlendirilerek belge haline getirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Bu değerlendirmeye dayanarak güvenlik açısından kritik alanlar tespit edilmektedir. Gıda savunma tehlike analizi ve ilgili risklerin değerlendirilmesi; bir duruma dahil olan risk düzeylerini tanımlamak, değerlendirilmek ve tahmin etmek, bunların tarihsel ve beklenen olaylarla karşılaştırılmasını yapmak şeklinde sıralanmaktadır. Bu amaçla; tehlike dahil olmak üzere kabul edilebilir bir risk seviyesini belirleyerek tanımlamak, tehlikeyi ortaya koymak, maruz kalma değerlendirmesi yapmak ve riskin karakterizasyonu belirlemek gerekmektedir (FAO 2003).

Gereksinimin ikinci kısmında gıda savunması tehlike analizi ve ilgili risklerin değerlendirmesi yıllık olarak yapılarak gıda güvenliğini etkileyen değişiklikler dikkate alınıp yapılmasını gerektirmektedir. Gıda savunması ekibi aşağıda belirtilen alan ve işlem basamaklarını dikkate alarak değerlendirme yapmaları gerekmektedir.

Dış alan:

- Kapılar, pencereler ve çatı alanları güvenli tutuluyor mu? Çevre çiti veya duvar gerekli mi? Bir çevre çiti veya duvar varsa, iyi durumda mı? Yeterli aydınlatma var mı? İnsan ve araçların kontrollü girişi var mı? Elektrik, su, bilgisayar gibi kritik hizmetlerin yedek kaynakları var mı? Park alanları kontrol ediliyor ve izleniyor mu? Havalandırma sistemleri yeterince korunuyor mu?

İç alan:

- Kameralar, personel gözetimi veya güvenlik gibi gözetim yöntemleri kullanılıyor mu? Güvenlik ihlali durumunda çalışanları etkin bir şekilde uyarın sistemler var mı? Erişim kontrollü mü? Tehlikeli maddeler veya kontrollü maddeler yönetiliyor mu? Personelin erişimi uygun çalışma yeri, iş işlevi ve çalışma saatleri ile sınırlı mı?

Nakliye ve alma:

- Nakliye gemileri mühürlendi mi/kilitlendi mi? Süreciler uygun kimlik bilgileri sağlıyor mu? Teslimatlar ve gönderiler planlanmış mı? Nakliye satıcıları, satıcı onay programının bir parçası mı? Kaçırılan veya geciken teslimatlar araştırılıyor mu? Lade edilen mallara izin veriliyor mu? Eğer böyleyse, yönetiliyorlar mı?

İşlenmemiş içerikler:

- Su, buz ve buhar kaynakları güvenli mi ve izleniyor mu? Tüm ham maddeler kullanılmadıklarında emniyete alınıyor ve izleniyor mu? Bütünlüğü ve gözetim zincirini doğrulamak için araçlar var mı? Ambalaj malzemeleri ve ürün etiketleri kontrol ediliyor mu?

Personel:

- Yasalar izin veriyorsa, kişisel özgeçmiş kontrolleri gerekli mi veya yapılıyor mu? İşten çıkan çalışanların olası misilleme eylemleri değerlendiriliyor mu? Bir çalışanın ayrılma nedenleri inceleniyor mu? Personel denetleniyor mu? Çalışanlar, gıda savunması farkındalığı ve olağandışı veya şüpheli davranışları belirleme/bildirme konusunda eğitildi mi? Dolaplar denetleniyor mu? Kameralara izin veriliyor mu? İşleme alanlarında kişisel eşyalar kısıtlanmış mı? Yasal veya yasa dışı silah ve uyuşturucuları ele almak için yazılmış bir politika var mı?
- Kuruluş riskleri ve güvenlik açıklarını belirledikten sonra, riskin ortadan kaldırılması, hafifletilmesi ve kabul edilebilir bir seviyede tutulmasına dayalı olarak uygun kontrol önlemleri geliştirmeli ve uygulamalıdır.

Gereksinimin son kısmı:

- Uygun bir uyarı sistemi tanımlanmalı ve etkinlik açısından periyodik olarak test edilmelidir.
- Mevzuat, kayıt veya yerinde denetimleri gerekli kiliyorsa, kanıtlar sağlanmalıdır. Düzenleyici gereksinimler, kayıtları veya yerinde denetimlerin gerekli olup olmadığını belirler. Gerekliyse, ilgili düzenlemelere uyulduğunu gösteren kanıtlar incelenmek üzere mevcut olmalıdır.

Şekil 2.1. Gıda savunma ekibi işlem basamakları (IFS 2014)

2.2.2.Saha güvenliği

Saha güvenliğinin sağlanması için olasılığa dayalı bir gıda savunma planı ve prosedürü geliştirilmelidir. Plan ve prosedürler; yasal gereklilikleri, kritik alanları ve/veya uygulamaları, çalışanların erişim politikalarının belirlenmesini, ziyaretçi ve yüklenicileri ve diğer kontrol yöntemlerini içermelidir.

Gıda savunma planı en az yılda bir kez gözden geçirilmeli, gerekli durumlarda güncellenmelidir (IFS 2020a). Bir tehlike analizine ve ilgili risklerin değerlendirilmesine dayanarak güvenlik açısından kritik olan tanımlanmış alanlar, yetkisiz ve arzu edilmeyen erişimleri önlemek amacıyla yeterli güvenlik önlemlerinin alınması zorunludur. Bu nedenle olası erişim noktaları kontrol altına alınmış olmalıdır. Prosedürler, taşıması önleyecek ve/veya uyarı işaretlerinin belirlenmesinde uygulanacağından, çalışanlar taşımanın ne olduğunu ve taşıma belirtilerinin nasıl tespit edileceğini anlamak için eğitilmelidir. Şüpheli ürün denetimi sürekli bir süreci içermektedir. Bununla birlikte en aktif denetim üretim ve yükleme sırasında gerçekleştirilmektedir (IFS 2014).

2.2.3. Personel ve ziyaretçi güvenliği

Gıda savunma planının etkinliğine ilişkin test ve kontroller, iç denetim ve kontrol önlemlerine dahil edilmelidir. Dış denetimler ve düzenleyici ziyaretlerin yönetimi için dokümente edilmiş bir prosedür mevcut olmalıdır. Prosedürü yürütmek için ise ilgili personelin eğitilmiş olması gerekmektedir (IFS 2020a).

Ziyaretçi politikası, gıda koruma planı bakış açısını içermelidir. Ürünle temas eden teslimat ve yükleme personeli belirlenmelidir. Ziyaretçiler ve dış hizmet sağlayıcıları ürün depolama alanlarında tespit edilmeli ve erişim anında kayıt altına alınmalıdır. Bu kişiler saha politikaları konusunda bilgilendirilmeli ve erişim buna göre kontrol edilmelidir. Tüm çalışanlar, ürün gereklilikleri ve çalışanların eğitim ihtiyaçları ile ilgili olarak veya önemli program değişiklikleri meydana geldiğinde gıda savunması konusunda eğitilmeli, eğitim oturumları belgelenmelidir. Çalışanların işe alımı ve işten çıkarılma uygulamalarında, yasaların izin verdiği şekilde güvenlik hususları dikkate alınmalıdır (IFS 2014).

2.2.4. Dış denetimler

Dış denetimler ve düzenleyici (mevzuata ilişkin) ziyaretlerin yönetimi için belgelenmiş bir prosedür mevcut olmalıdır. Prosedürü yürütmek için ilgili personel eğitilmelidir (IFS 2020a).

2.3. BRC Standardında Gıda Savunması

Gıda savunma sistemleri, ürünleri, tesisleri ve markaları kötü niyetli eylemlerden korumak amacıyla uygulanmaktadır. Personel (sorumlu kişi veya ekip), tehdit değerlendirmelerine ve gıda savunma planlarına dahil olduğu durumlarda, tesisteki potansiyel gıda savunma risklerini anlayacak nitelikte olmalıdır. İlgili personelin hem tesis hem de gıda savunma prensipleri hakkında bilgili olmaları gerekmektedir. Yasal bir gereklilik sebebiyle alınması gereken eğitimler varsa veya yetersizlik görülmesi halinde bu eğitimler gereklilikler noktasında tamamlanmalıdır (BRC 2022). Bu durum özellikle gıda güvenliği açısından önem arz etmektedir.

Şirket, ürünlere yönelik kasıtlı kontaminasyonun potansiyel risklerinin bir risk değerlendirmesini yapmalıdır. Bu tehdit değerlendirmesi hem iç hem de dış tehditleri içermelidir. Bu değerlendirmenin çıktısı, belgelenmiş bir gıda savunma planı şekline dönüştürülmelidir. Bu plan, değişen koşullara ve piyasa istihbaratını yansıtmak için gözden geçirilmelidir. Yeni bir riskin ortaya çıkması (örn., bir tehdidin duyurulması veya tanınlanması) durumunda, ürün güvenliğinin veya gıda savunmasının söz konusu olduğu durumlarda, herhangi bir olay olmazsa yılda en az bir defa yeniden gözden geçirilmelidir. Gıda savunma planı, satış veya kullanımının amaçlandığı ülkedeki yasal gereklilikleri karşılayabilecek nitelikte olmalıdır (BRC 2022).

Girdilerin veya ürünlerin özellikle risk altında olduğu tespit edildiğinde, gıda savunma planı bu riskleri azaltmak için yeterli düzeyde kontrolleri içermelidir. Önlemenin yeterli veya mümkün olmadığı durumlarda, herhangi bir taşıdığı tespit edecek sistemler devreye sokulmalıdır. Bu kontroller izlenmeli, sonuçlar belgelenmeli ve kontroller yılda en az bir kez gözden geçirilmelidir. Önemli bir riskin tespit edildiği alanlar gıda savunma planında tanımlanmalı, izlenmeli ve kontrol edilmelidir. İzleme ve kontrol, ürünleri ve ambalajlama dahil girdileri, harici depolama ve alım noktalarını kapsamalıdır. Bu durumda personel, gıda savunma prosedürleri konusunda sürekli eğitime tabi tutulmalıdır (BRC 2022).

2.4. FSSC 22000 Standardında Gıda Savunması

FSSC 22000 standardında gıda savunması işletme ve tüketicilerin iç ve dış tehditlere karşı korunmasında önemli bir unsur olarak değerlendirilmektedir. Bu sistemde temel olarak, bir gıda savunması yaklaşımı; Kim bize saldırarak isteyebilir? Bunu nasıl yapabilirler? Halk sağlığı üzerindeki potansiyel etkisi nedir? Bunun olmasını nasıl önleyebiliriz? gibi kilit soruları yanıtlamaya çalışmaktadır. Bu ve benzeri soruların doğru bir şekilde cevaplanması, gerekli önlemlerin yeterli düzeyde alınması şirket, çalışanlar, ürün güvenliği, halk sağlığı ve sistemin etkin çalışması açısından önem arz etmektedir.

2.4.1. Tehdit değerlendirmesi

Kuruluşun potansiyel tehditleri tanımlamak ve değerlendirmek; önemli tehditler için etki azaltma önlemleri geliştirip uygulamak için belgelenmiş bir prosedürünün olması gerekmektedir. FSSC 22000 Gıda Savunma gerekliliklerini uygulamak için mantıklı, sistematik ve riske dayalı bir yaklaşım izlenmektedir (FSSC 22000 2018).

Kuruluşlarda tehdit değerlendirilmesi veya bir saldırı durumunun engellenmesi için sistematik yaklaşım önerilmektedir. Bu amaçla CARVER olarak kısaltması yapılan bir değerlendirme yöntemi kullanılmaktadır. Bunlar; a) Kritiklik (Criticality); bu ifade ile bir saldırının halk sağlığı (örn., can kaybı) ve ekonomik etkilerinin düzeyinin ölçülmesi hedeflenmektedir. b) Erişilebilirlik (Accessibility); hedefe fiziksel olarak erişim ve hedeften çıkış yeteneğinin oluşturulması belirtilmektedir. c) Geri kazanılabilirlik (Recuperability); sistemin bir saldırıdan kurtulma yeteneğinin düzeyini ifade etmektedir. Aynı zamanda sistemin verimliliğinin geri kazanılması için geçen süreyi de içermektedir. d) Güvenlik Açığı (Vulnerability); kuruluşa yapılabilecek saldırının gerçekleştirme kolaylığını dolayısıyla güvenlik ağındaki açıklığı ifade etmektedir. Kuruluş güvenlik açığını tespit edip ortaya çıkabilecek saldırılardan korunma etkinliği oluşturma kabiliyetinin değerlendirilmesini sağlamaktadır. e) Etki (Effect); bir saldırı sonucunda üretimde doğrudan kayıp miktarını ifade etmektedir. f) Tanınabilirlik (Recognizability); hedefi tanımlama kolaylığı veya kabiliyetini ifade etmektedir (Turkal ve ark 2019). Kuruluş bunları ön-

ceden tanımlama kapasitesine ulaştığında meydana gelebilecek saldırılara ve tehditlere karşı gerekli önlemleri alabilme yeteneğine sahip olacaktır.

Bir Gıda Savunması stratejisi tanımlanırken, tanımlanan potansiyel tehditler önemleri açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda Kritik Kontrol Noktalarında Tehdit Değerlendirmesi (TACCP) sisteminin kullanılması önerilmektedir. Bu sistemde, HACCP sistemine benzer bir risk matrisi (örn. ortaya çıkma olasılığıxEtki/Sonuç) kullanılmaktadır. Tehdit değerlendirmesinde birçok yaklaşımın olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte FSSC tehdit değerlendirmesinde hangi sistemin uygulanması gerektiği kuruluşların tercihinin bırakılmaktadır. Kurum ve kuruluşlara tehditleri mantıksal olarak değerlendiren bir sistem (örn. TACCP, CARVER, American Gıda ve İlaç dairesi (FDA) Gıda Savunma Planı Oluşturucu (FDBP) uygulaması gerekmektedir (FSSC 22000 2018).

2.4.2. Plan

Kuruluşların, gıda güvenliği yönetim sistemi kapsamındaki süreçleri ve ürünleri kapsayan etki azaltma önlemlerini belirten yazılı bir gıda savunma planı oluşturmaları gerekmektedir. Gıda savunma planı kuruluşun yönetim sistemi tarafından desteklenmelidir. Planın yürürlükteki mevzuata uygun olması ve düzenli olarak gözden geçirilmesi gerekmektedir (FSSC 22000 2018).

3. GIDA TAĞŞIŞI

Gıda tağşişi genel anlamda tüketiciyi aldatma ve daha fazla ekonomik kazanç sağlama amacıyla yapılan işlemler olarak tanımlanmaktadır (Elma ve ark 2023). Bouzembrak ve Marvin (2016), 2000-2013 döneminde AB'nin Gıda ve Yem için Hızlı Uyarı Sistemi (RASFF) aracılığıyla toplanan bildirim verileri analizinde altı farklı tağşiş şeklinin tespit edildiği belirtilmiştir. Bunlar; uygunsuz, hileli veya eksik sağlık sertifikasının kullanımı, yasa dışı ithalat, uygunsuz, süresi dolmuş, hileli veya eksik ortak giriş belgeleri veya ithalat beyanları, uygunsuz son kullanma tarihi ve yanlış etiketlemeden oluşmaktadır.

3.1. GFSI İçin Gıda Tağşişi

Gıda tağşişi, gıda/yem, gıda/yem bileşenleri veya gıda/yem ambalajı, etiketi, ürün bilgisi veya ekonomik kazanç için bir ürün hakkında yapılan yanlış veya yanıltıcı beyanların kasıtlı olarak değiştirilmesini, eklenmesini, karıştırılmasını veya yanlış beyan edilmesini kapsayan toplu bir terim olarak tanımlanmıştır (GFSI 2017). Gıda savunması, gıda tağşişinden farklıdır. Gıda savunması, gıda tağşişinin önlenmesi bakımından farklı bir yaklaşım gerektirmektedir.

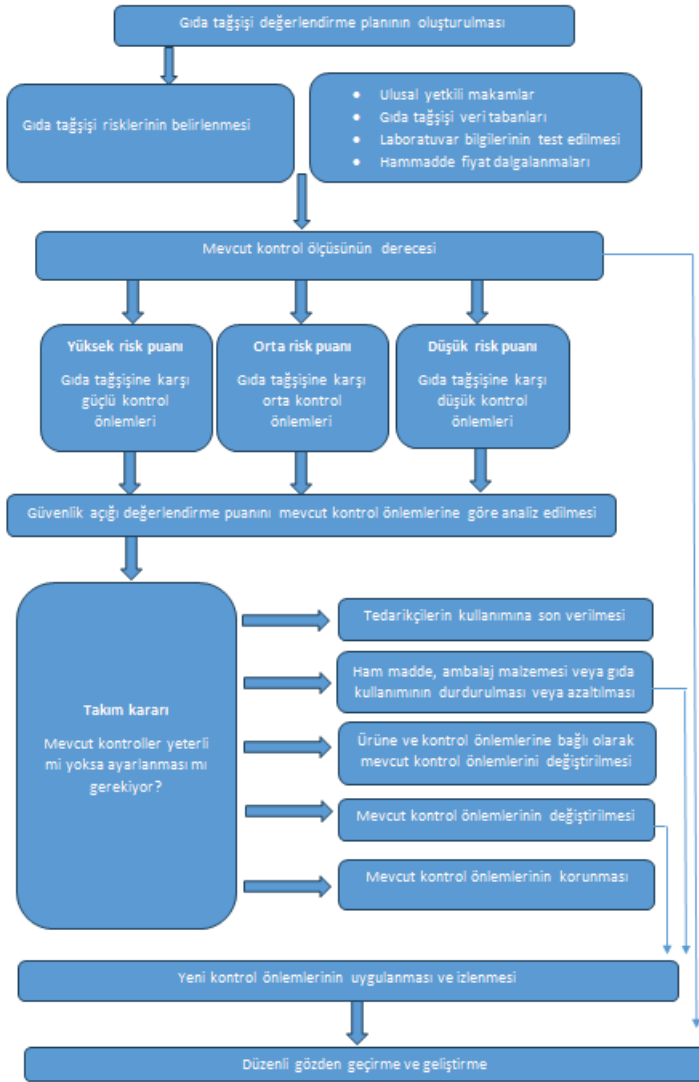
3.2. IFS Standardında Gıda Tağşişi

Ürün tağşişi, gıda ve gıda ambalajlarıyla ilgili, tümü ekonomik amaçlara sahip ve tüketiciler ile işletmeler üzerinde ciddi sonuçları olan çok çeşitli ka-

sıtlı hileli eylemleri kapsamaktadır. Bu tağışış eylemlerinin en ciddiisi, tüketici sağlığı ile ilgili olarak yüksek bir riskin olduğu gıda ve ambalajların kasıtlı ve ekonomik nedenlerle tağışış edilmesidir. IFS sisteminde gıda tağışışının önlenmesi için sistematik bir yaklaşım oluşturulmuştur. Bu sistematik yaklaşım değerlendirildiğinde, bir gıda tağışışı güvenlik açığı değerlendirmesi ve azaltma planı için sorumlulukların açıkça tanımlanması gerektiği vurgulanmaktadır. Sistemde sorumlu kişi veya kişilerin, üst yönetimden tam destek ve tam taahhüde sahip olmalarının önemine dikkat çekilmektedir (IFS 2020b). Üst yönetimin desteğinin olmadığı durumlarda sistemin başarıya ulaşmasında ciddi sorunların olabileceği anlaşılmaktadır.

Sistemde bir diğer önemli husus, tağışış değerlendirme ekibinin oluşturulmasıdır. Planı geliştiren ve uygulayan ekip, satın alma (ürünlerin satın alınmasıyla doğrudan ilgili olan), lojistik ve teknik yönetim (ürün, süreç ve paketleme, laboratuvar ve kaliteyi içerebilir) temsilcilerinden oluşturulmalıdır. Değerlendirme ekibinde bulunan personelin rolleri ve sorumluluklarını açıkça tanımlanması gerekmektedir. Bu durum yetki karmaşasının önlenmesi bakımından önem arz etmektedir. Diğer taraftan ekibin etkinliğini sağlama bakımından üst yönetim desteği alınmalıdır. Ekip sistematik bir şekilde bütün bilgileri değerlendirmeli, tüm ürünlerin hammaddeler ve paketlemede dahil olmak üzere gerekli bilgiyi paylaşım yaparak değerlendirmeye tabi tutmaları gerekmektedir. Ayrıca her bir ürünün tedarikçisinin kapsamlı bir listesi hazırlanmalı, belgelenmeli ve tedarikçiler tanımlanmalıdır (IFS 2020b).

İkame, yanlış etiketleme, tağışış ile ilgili faaliyetler risklerini belirlemek için tüm ham maddeler, bileşenler, ambalaj malzemeleri ve dış kaynaklı süreçler üzerinde belgelenmiş bir gıda tağışışı güvenlik açığı değerlendirmesi yapılmalıdır. Güvenlik açığı değerlendirmesinde dikkate alınan kriterler bütün yönleriyle açıkça tanımlanmasının yapılması gerekmektedir (IFS 2020b). Güvenlik açığı değerlendirmesine atıfta bulunularak, belgelenmiş bir gıda sahteciliği azaltma planı geliştirilmelidir. Planın tanımlanan riskleri kontrol etmek için uygulanabilir nitelikte olması gerektiği vurgulanmaktadır. Diğer taraftan planda, kontrol ve izleme yöntemleri tanımlanmalı ve uygulanmalıdır. Gıda tağışışı güvenlik açığı değerlendirmesi, en az yılda bir kez ve/veya artan risk durumunda düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Gerekirse, gıda sahteciliği azaltma planı buna göre yenilenmeli/güncellenmelidir (IFS 2020b). IFS standardı gıda tağışış planı ve uygulama aşamaları Şekil 3. 1.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.1. IFS standardı gıda taşıyıcı planı

3.3. BRC Standardında Gıda Taşıyıcı

BRC standardında gıda taşıyıcısının değerlendirilmesi beş ayrı bileşenin bir arda yorumlanmasıyla değerlendirilmektedir. Bu bileşenler Şekil 3.2.'de gösterilmektedir.



Şekil 3.2. BRC Sisteminde Güvenlik Açığı Değerlendirme Döngüsü

3.3.1. Ürün özgünlüğü, iddialar ve gözetim zinciri

BRC standardında gıda tağşişinin önlenmesi ile ilgili olarak bir dizi önlemler geliştirilmiş ve bir plan dahilinde uygulama alanı oluşturulmuştur. Bu standartta, hileli veya sahte gıda girdilerinin, satın alma riskinin en alt düzeye indirilmesi veya sıfır hatalı alımların gerçekleştirilmesi amacıyla, tüm ürün tanımlarının yapılmasını, yasalara uyumlu, kesin ve doğrulanmış olmasını sağlayacak sistemlerin kullanılmasını önermektedir (BRC 2022).

Tarihsel ve gelişen tehditler hakkında bilgiye erişim

Personelin zafiyet değerlendirmesine dahil olduğu durumlarda, sorumlu kişi veya ekip, olası gıda sahteciliği risklerini anlamalıdır. Bu, tesis tarafından kullanılan girdiler hakkındaki bilgileri ve zafiyet değerlendirme prensiplerini içermelidir (BRC 2022).

Güvenlik açığı değerlendirmesi

Güvenlik açıklığının değerlendirilmesi ve oluşabilecek güvenlik açıklarının önceden tasarlanması gerekmektedir. Bu amaçla ilgili kuruluş, girdilerin tağşiş veya ikame riskine karşı, tedarik zincirindeki geçmiş ve yeni gelişen tehlike ile tehditlere ait bilgilere ulaşılması ve değerlendirilmesini sağlayabilecek süreçlerin oluşturulması gerekmektedir. Bu bilgiler ilk önce bilimsel kaynaklar dikkate alınarak kendi iç bünyesinden, ilgili ticari birliklerden,

hükümet kaynaklarından, özel bilgi sağlayıcı merkezlerden elde edilmelidir. Gerektiğinde dış danışmanlar kullanılarak bilgilerin teyit edilmesi sağlanabilmelidir (BRC 2022).

Güvence ve/veya test

Olası tağşiş veya ikame riskini değerlendirmek için tüm gıda girdileri veya girdi gruplarında belgelenmiş bir zafiyet değerlendirmesi yapılmaktadır. Bu, değerlendirme yapılırken; tağşiş ve ikamenin geçmiş kanıtları, tağşişi ve ikameyi daha çekici hale getiren testlerin karmaşıklığı, girdinin doğası dikkate alınmaktadır. Bu değerlendirmenin çıktısı ise, belgelenmiş bir zafiyet değerlendirme planının oluşmasını sağlamaktadır. Bu plan, değişen ekonomik koşulları ve olası riskleri değiştirebilecek piyasa istihbaratını yansıtmak için gözden geçirilmesi gerekmektedir. Plan, yıllık olarak ya da girdide veya girdi tedarikçisinde bir değişiklik olduğunda, yeni bir risk ortaya çıktığında, ürünlerin veya girdilerin özgünlüğüyle bağlantılı önemli bir ürün güvenliği olayının ardından gözden geçirilmelidir (BRC 2022).

Doğrulanacak Beyanlar

Girdilerin özellikle tağşiş veya ikame riski altında olduğunun belirlendiği durumlarda, zafiyet değerlendirme planı, belirlenen riskleri azaltmak için uygun güvence ve/veya test süreçlerini içermesi gerekmektedir. Girdi ile ilgili etiketlerde veya nihai ürün ambalajında iddiaların belirtilmesi durumunda, her bir girdi partisi doğrulanmaya tabi tutulmaktadır. Bu iddialar; ürünün spesifik menşei veya orijinini, çeşit/tür iddiaları, ürün garanti durumunu, genetiği değiştirilmiş organizma durumunu, kimliği korunmuşluk durumu ve spesifik isimle markalanmış ham maddeleri içermektedir. Kuruluş, ürün üzerindeki iddiaları kanıtlamak için satın alma kayıtları, girdi kullanımı izlenebilirliğine dair kayıtları ve son ürün paketleme kayıtlarını tutmakla mükelleftir. Tesis ve kuruluş, belgelendirilmiş olduğu herhangi bir sertifika planının gerekliliğini karşılayacak sıklıkta veya sertifikaya özel bir gereklilik yoksa, her 6 ayda bir en az bir belgelenmiş kütle denkliği testini gerçekleştirmek durumundadır (BRC 2022).

Üretim yöntemleri için belgelendirme durumu

Üretim yöntemleri (ör. Helal, organik, koşer) hakkında iddia edildiğinde, tesis böyle iddialarda bulunabilmesi için, gerekli sertifikasyon durumunu sağlamalıdır. Bir ürünün, bir iddiada bulunulmasını sağlayacak şekilde tasarlandığı durumlarda, şirket tüm iddiaların geçerli kılındığı, ürün formülasyonunun ve üretim sürecinin belirtilen iddiaya ve herhangi bir yasal gerekliliği (satış amaçlanan ülkede) karşıladığının tamamen geçerli kılınmasını sağlamalıdır. İddiada bulunulan ürünler için, proses akış diyagramları belgelenmeli ve potansiyel bulaşma alanları veya kimlik kaybı alanları tanımlanmalıdır. Ürün iddialarının bütünlüğünün sağlanması için uygun kontroller oluşturulmalıdır (BRC 2022).

3.4. FSSC 22000 Standardında Gıda Tağışı

3.4.1. Güvenlik açığı değerlendirmesi

Kuruluş olası güvenlik açıklığı ve gıda sahteciliği potansiyellerini belirlemeli ve değerlendirmelidir. Bu değerlendirmeler doğrultusunda önemli görülen güvenlik açıklarını ortadan kaldırma veya kabul edilebilir seviyelere düşürmek için gerekli önlemleri almalı ve uygulamaya koymalıdır (FSSC 22000 2019).

3.4.2. Plan

Kuruluşun, belgelenmiş bir gıda tağışını azaltma planına sahip olması gerekmektedir. Gıda tağışını azaltma planı, kuruluşun gıda güvenliği yönetim sistemi tarafından desteklenmelidir. Planın ilgili mevzuata uygun olması ve düzenli olarak gözden geçirilmesi gerekmektedir (FSSC 22000 2019).

4. SONUÇ

Üç standardın gıda savunması ve gıda tağışı gereklilikleri özel olarak incelendiğinde üçünün de benzer yaptırımlar içerdiği görülmektedir. Bu durumun nedeni üç sertifikasyon programının da standartları hazırlarken GFSI gerekliliklerini esas almalarından ileri gelmektedir. Üç standart birlikte değerlendirildiğinde, her üç standartta da gıda savunması ve gıda tağışına karşı uygulanacak yöntemlerin işletmeye bırakıldığı herhangi bir doküman çerçevesinin çizilmediği görülmektedir. Bu anlamda da öncelikle konu ile ilgili ekibin kurulması, sorumluların belirlenmesi, üst yönetim desteğinin alınması, bir zafiyet ve risk analizi değerlendirmesinin yapılması ve riskleri önlemek için önleyici faaliyet planı hazırlanması gerektiği anlaşılmaktadır.

5.KAYNAKLAR

- Bouzembrak, Y., & Marvin, H. J. (2016). Prediction of food fraud type using data from Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) and Bayesian network modelling. *Food Control*, 61, 180-187.
- Bogadi, N. P., Banović, M., & Babić, I. (2016). Food defence system in food industry: perspective of the EU countries. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, 11(3), 217-226.
- British Retails Consortium (BRC), 2022. Global Standard Food Safety, Version 9. London, England. Erişim adresi, <https://www.brcgs.com/our-standards/food-safety/issue-9-revision/>. Erişim tarihi, 04.01.2023.
- Elma, E., Turkal, G., & Doğruer, Y. (2023). Gıda Tağşişi. Editör: Oral O, Nalcı AK, Sağlık Bilimlerinde Güncel Yaklaşımlar, Duvar Yayınları, s. 155-184. ISBN: 978-625-6585-14-0
- Food and Agriculture Organization (FAO), 2003. Assuring food safety and quality: Guidelines for strengthening national food control systems. Erişim adresi, <http://www.fao.org/3/y8705e/y8705e.pdf>. Erişim tarihi, 20.10.2023.
- Food and Drug Administration (FDA), 2016. Mitigation Strategies To Protect Food Against Intentional Adulteration. Final rule. Federal register, 81(103), 34165-34223.
- Food Safety System Certification 22000 (FSSC). (2018). Guidance on Food Defense. Erişim adresi, <https://www.fssc.com/wp-content/uploads/fssc-22000-guidance-on-food-defense-final-100418.pdf>. Erişim tarihi, 02.05.2023.
- Food Safety System Certification 22000 (FSSC). (2019). Guidance on Food Fraud Mitigation. Erişim adresi, <https://www.fssc.com/wp-content/uploads/fssc-22000-guidance-on-food-fraud-final-100418.pdf>. Erişim tarihi, 02.05.2023.
- Global Gıda Güvenliği Girişimi (GFSI). (2017). Erişim adresi, https://mygfsi.com/press_releases/version-7-1-of-gfsis-benchmarking-requirements-furthering-harmonisation/. Erişim tarihi, 04.01.2023.
- International Featured Standards (IFS), 2020a. IFS Food. Version 7. Erişim adresi, https://www.ifs-certification.com/images/ifs_documents/IFS_Food_v7_standard_EN_1679760824.pdf. Erişim tarihi, 25.10.2023.
- International Featured Standards (IFS), 2020b. IFS Guideline Product Fraud Mitigation. Version 2. Erişim adresi, https://cebios-veille.fr/uploads/actualite/IFS_Guideline_Product_Fraud_Mitigation_V2_EN.pdf. Erişim tarihi 04.01.2023.
- International Featured Standards (IFS), 2014. IFS Food Defense Guideline. Version 6. Berlin, Germany. Erişim adresi, http://foodqa.just.edu.jo/Documents/IFS_Food_Defense_Guideline.pdf. Erişim tarihi, 02.11.2023.
- Manning, L., & Soon, J. M. (2016). Food safety, food fraud, and food defense: a fast evolving literature. *Journal of food science*, 81(4), 823-834. doi: 10.1111/1750-3841.13256.
- Mitenius, N., Kennedy, S. P., & Busta, F. F. (2014). Food defense. In: *Food Safety*

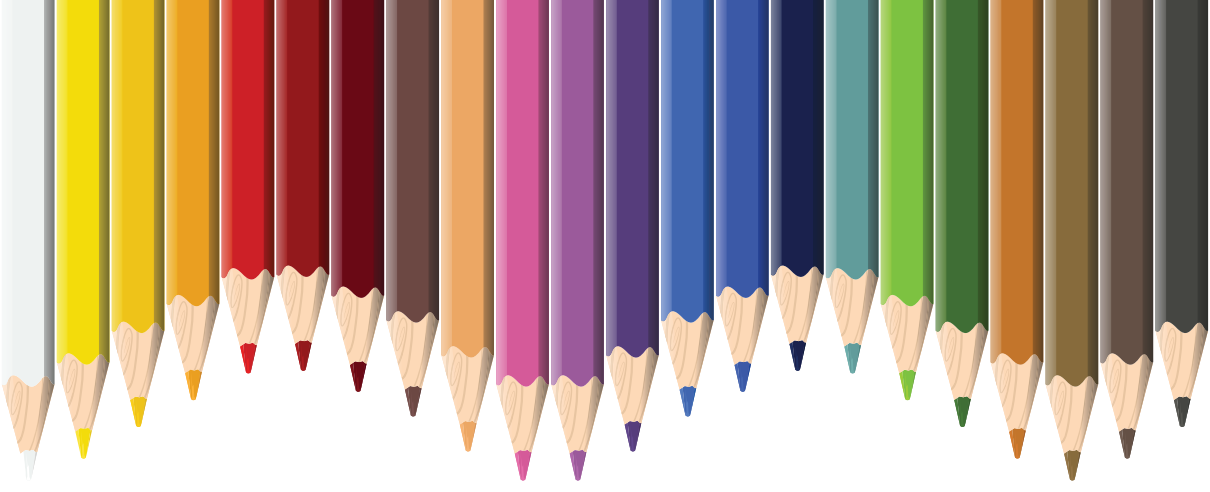
Management. Academic Press, pp.937-958.

Mitenius, N., & van de Ligt, J. (2023). Food defense. In: Food Safety Management A Practical Guide for the Food Industry. UK: Academic Press, pp. 887-903.

Moerman, F. (2018). Food Defense. In: Food Control and Biosecurity Handbook of Food Bioengineering, Eds: Grumezescu, A. M., & Holban, A. M. Academic Press, pp. 135-223.

Turkal, G., Telli, A. E., & Doğruer, Y. (2019). Gıda savunması. Animal Health Production and Hygiene, 8(1), 609-615.

Wester, P. A. (2017). Preparing for the hazard analysis. In: Hazard analysis and risk based preventive controls, Eds: King, H., & Bedale, W. United Kingdom: Academic Press, pp. 82-84.



Bölüm 2

MOTS-c

Sevil KÖR¹

Birgül KURAL²

1 Arş. Gör. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Türkiye. sevil.kor@ktu.edu.tr. ORCID ID:0000-0001-6935-2889

2 Prof. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Türkiye. bvanizorkural@ktu.edu.tr. ORCID ID:0000-0003-0730-9660

Giriş

Mitokondri, hücrede çift zara bağlı yarı bağımsız bir organeldir. Ayrıca, reaktif oksijen türlerinin (ROS) en önemli hücresel kaynağı ve ATP'nin ana üretim yeridir. Hücresel faaliyetlerin bir enerji fabrikası olan mitokondri sadece enerji sağlamakla kalmaz, aynı zamanda metabolik strese cevap verir ve hücrelerdeki metabolik dengeyi düzenler. İnsan mitokondriyal genomu (mtDNA), 16 tRNA, 569 rRNA, 37 mitokondriyal solunum zinciri ve oksidatif fosforilasyonla ilişkili protein alt birimlerini kodlayan 22 geni olan küçük 2.13 bp DNA halkasıdır (Gao vd., 2023).

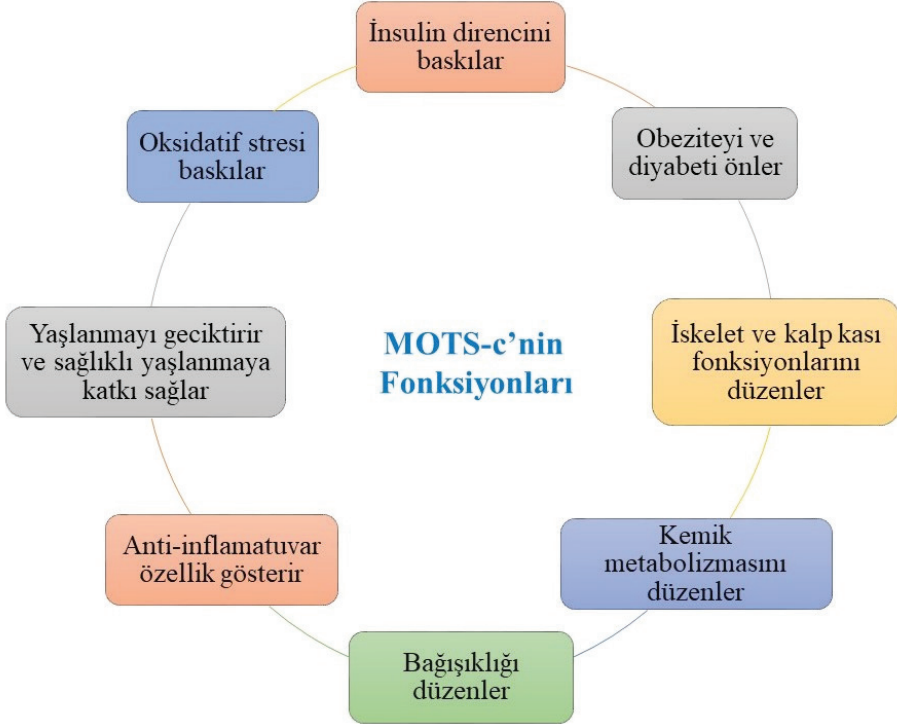
Mitokondriyal türevli peptitler (MTP), mitokondriyal genomdaki kısa açık okuma çerçeveleri tarafından kodlanan, mitokondri fonksiyonu, gen ekspresyonu ve vücudun metabolik homeostazı üzerinde düzenleyici etkileri olan peptidlerdir. MTP ailesinin yeni bir üyesi olarak, 12S rRNA-c'nin mitokondriyal açık okuma çerçevesi (MOTS-c), bir peptid hormon olarak nitelendirilir (Gao vd., 2023). "MOTS-c" kısaltması İngilizce "*mitochondrial open-reading-frame of the twelve S rRNA type-c*" ifadesinden gelmektedir (Wojciechowska vd., 2021; Lee vd., 2015). İlk olarak 2015 yılında Lee vd. tarafından insan 12S rRNA'daki potansiyel ORF'yi ararken keşfedilmiştir (Lee vd., 2015). MOTS-c, mitokondriyal genlerin nükleer genlerle iletişimine aracılık eder. MOTS-c, metabolik strese yanıt olarak çekirdeğe aktarılabilir ve adaptif nükleer gen ekspresyonunu düzenleyebilir (Wan vd., 2023). MOTS-c, hücre içi nükleer-mitokondriyal sinyal iletimine katılır, nükleer gen ekspresyonunu düzenler ve mitokondriyal fonksiyonu ve hücre direncini korur. MOTS-c, metabolik stres altında çekirdeğe translokasyon yapabilen adaptif bir sinyal proteindir (Gao vd., 2023). Periferik uygulanan MOTS-C kan beyin bariyerini geçememektedir (Jiang vd., 2021).

MOTS-c'nin hormonal bir etkisi vardır. MOTS-c, enerji dengesi için önemli bir düzenleyicidir ve amino asit, karbohidrat ve lipid metabolizması ile yüksek oranda ilişkilidir (Mohtashami vd., 2022). Antioksidan yanıt kinazlarının sentezini kontrol ederek ve ilgili metabolik yolları aktive ederek, glukoz ve lipid metabolizmasını etkiler (Gao vd., 2023). Ayrıca, pro-inflamatuar faktörlerin düzeyini azaltıcı özelliğe de sahiptir (Zheng vd., 2023).

MOTS-c, iskelet kası fonksiyonunun düzenleyicisi açısından önde gelen bir mitokondriyal mikropoteindir (Kumagai vd., 2023). Bu protein, mitokondrinin retrograd bir sinyal molekülü olarak işlev görür ve çekirdeğe mesajlar iletir (Gao vd., 2023). Kas metabolizması, insülin duyarlılığı ve vücut ağırlığı üzerinde endokrin benzeri ve nükleer transkripsiyonel düzenleyebilme özelliği gösterir (Zheng vd., 2023). MOTS-c insülin direncini azaltıcı, obeziteyi önleyici, kas fonksiyonlarının iyileştirici, yaşlanmayı geciktirici kemik metabolizmasını ve bağışıklığı düzenleyici gibi özellikleri ile

metabolizmada düzenleyici rol oynar (Gao vd., 2023). Ayrıca, insülin direncini ve diyetle bağlı obeziteyi inhibe ederek diyabeti iyileştirebilir; oksidatif stresi baskılayabilir; inflamasyonu inhibe etmek için nükleer faktör kappa B (NF-kB)'yi aktive edebilir ve koroner arter endotel hücre disfonksiyonuna karşı etkili rol oynayabilir (Zheng vd., 2023).

MOTS-c'nin fonksiyonları Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. MOTS-c'nin Fonksiyonları

MOTS-c Sentezi ve Yapısal Özellikleri

MOTS-c, beyin, kalp, karaciğer, kaslar, testisler, böbrek, dalak, kalın bağırsak ve ince bağırsak dahil çok sayıda dokuda eksprese edilmektedir (Gao vd., 2023; Lee vd., 2015). Poliadenillenmiş transkript mitokondriden ihraç edilir. MOTS-c peptidinin translasyonu sadece sitoplazmada meydana gelir (Zheng vd., 2023).

MOTS-c mtDNA'nın 16S rRNA lokusu içinde kodlanmıştır (Zheng vd., 2023; Wei vd., 2020). Bu protein 51 bp segmenti olan açık bir okuma çerçevesinin ürünüdür ve olgun peptid 16 amino aside sahiptir (Wojciechowska vd., 2021). MOTS-c'nin birincil yapısı Met-Arg-Trp-Gln-Glu-Met-Gly-Tyr-Ile-Phe-Tyr-Pro-Arg-Lys-Leu-Arg'dır (Gao vd., 2023; Lee vd., 2015).

MOTS-c peptidlerinin dizisi, özellikle ilk 11 kalıntı, insanlar ve fareler de dahil olmak üzere 14 tür arasında yüksek oranda korunmuştur (Zheng vd., 2023; Mohtashami VD., 2022).

Dinlenme durumunda esas olarak çekirdeğin dışında yer alan MOTS-c, metabolik stres meydana geldiğinde, 5'-adenozin monofosfatla aktive protein kinazına (AMPK) bağımlı bir şekilde çekirdeğe aktarılır (Zheng vd., 2023; Gao vd., 2023; Wan vd., 2023). MOTS-c'nin stres indüksiyonundan 30 dakika sonra çekirdeğe hızla yerleştiği ve 24 saat içinde tekrar nükleer dışına geri döndüğü bulunmuştur (Kim KH vd., 2018). MOTS-c'nin çekirdeğe girişi hidrofobik gruplar gerektirmektedir (Zheng vd., 2023; Gao vd., 2023).

MOTS-c ve Metabolizma

MOTS-c'nin hücreler üzerindeki etkisi, insülin duyarlılığının artırılmasını, glukoz toleransının iyileştirilmesini ve glukoz alımının artırılmasını içerir. MOTS-c, metabolit nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) seviyesini arttırabilir. MOTS-c ayrıca metabolik strese yanıt olarak hücre içi metabolik kontrolü düzenleyen glikolizi ve pentoz fosfat yolunu aktive edebilir (Gao vd., 2023). MOTS-c mitokondriyal biyogenez genleri olan mitokondriyal transkripsiyon faktör A (TFAM), sitokrom c oksidaz alt birimi 4 (COX4) ve nükleer solunum faktörü 1 (NRF1) ekspresyonunu artırır ve glukoz taşıyıcı 4 (GLUT4) translokasyonunu indükler; böylece glukoz alımını teşvik eder (Bhullar vd., 2021).

Çekirdekte, MOTS-c, antioksidan yanıt elementleri (ARE) dahil olmak üzere glukoz kısıtlamasına yanıt olarak çok çeşitli genleri düzenler ve nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (NFE2L2/NRF2) gibi ARE düzenleyici strese duyarlı transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girer (Kim KH vd., 2018). Böylece hücrelerin strese direncini arttırabilir (Wan vd., 2023). MOTS-c'nin strese duyarlı nükleer translokasyonu, vücudun ilgili metabolizmayı uyarmasına ve hücre metabolik dengesini korumasına yardımcı olur. Hücreler metabolik stres altındayken, aktif bir mitokondriyal kodlu sinyal faktörü olan MOTS-c, mitokondriden çekirdeğe hızla aktarılabilir ve nükleer gen ekspresyonunu AMPK (enerji mevcudiyetine dayanan hücresel metabolizmanın ana sensörü ve anahtar düzenleyicisi) bağımlı bir şekilde düzenler (Gao vd., 2023; Mohtashami vd., 2022). Buna ilaveten, MOTS-c, folat döngüsünü ve de novo pürin biyosentezini inhibe ederek AMPK'nın aktivasyonunu ve bilinen bir AMPK aktivatörü olan 5-aminomidazol-4-karboksamid ribonükleotidin (AICAR) birikimini tetikler (Mohtashami vd., 2022). Yani, MOTS-c, fizyolojik fonksiyonlarını esas olarak hücrelerdeki folat-metiyonin döngüsünü bozarak AICAR-AMPK sinyal yollarını aktive ederek gerçekleştirir. Birikmiş bir AICAR, asetil-CoA karboksilaz (ACC) fosforilasyonu yoluyla yağ asidi oksidasyonunu hızlandırmak için AMPK'yi aktive eder (Gao vd., 2023). Farelere MOTS-c enjeksiyonu, sfingolipid, monoaçilgliserol ve dikarboksilat

metabolizması yollarını baskılar, karaciğerde beta oksidasyonunu arttırarak lipid birikimini önler, insülin duyarlılığını arttırır (Kim vd., 2019). MOTS-c, AMPK yolu ile adipositlerde de lipid birikimini azaltır (Lu vd., 2019).

Bir hafta süre ile 4°C'de soğuğa bırakılan ve böylece soğuk stres oluşturulan farelerle yapılan bir çalışmada, MOTS-c düzeyinin azaldığı ancak bu bir haftalık sürede her gün MOTS-c enjekte edildiğinde termogenezin iyileştiği, soğuğa adaptasyonun arttığı ve lipid kaçığının azaldığı gözlenmiştir. Burada MOTS-c termogenik genlerin ekspresyonunu arttırarak beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine katkı sağlamış ve kahverengi yağ dokusu aktivasyonunu arttırmıştır. Neticede MOTS-c'nin termogenezin bir aktivatörü olduğunu ve soğuğa bağlı hastalık riskini azaltmak için potansiyel bir koruyucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (^bLu vd., 2019).

MOTS-c, İnsülin Direnci ve Obezite

MOTS-c insülin direncini baskılamaktadır (Gao vd., 2023; Lee vd., 2015). Obezite insülin direnci ve hiperinsülinemi için bir risk faktörüdür (Gao vd., 2023). MOTS-c yüksek yağlı diyetin neden olduğu kilo alımını ve insülin direncini inhibe edebilir; obeziteyi azaltıcı etki sergiler (Zheng vd., 2023; Lee vd., 2015). Bu protein, yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerin iskelet kaslarında AMPK aktivasyonunu ve GLUT4 ekspresyonunu arttırmaktadır (Lee vd., 2015). Bu da obeziteyi engellemektedir (Gao vd., 2023).

Wojciechowska vd. (2021) yaptığı çalışmada, obez annelerin ve yeni doğanların kanında MOTS-c seviyesini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, ancak hipotiroidizmlili gruptaki anne ve yeni doğanlarda obez gruba kıyasla düşük olduğunu bulmuşlardır. Obez çocuk ve ergenlerde dolaşımdaki MOTS-c düzeyi düşük bulunduğu bir çalışmada ise MOTS-c düzeyi vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, bel-kalça oranı, açlık insülin düzeyi, insülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) ve gliko hemoglobin (HbA1c) ile negatif korelasyon göstermiştir (Du vd., 2018).

MOTS-c ve Kas Dokusu

Egzersiz iskelet kası ve kan dolaşımındaki MOTS-c seviyelerini arttırmaktadır (Zheng vd., 2023). Egzersiz sonrası iskelet kasında endojen MOTS-c düzeylerinde yaklaşık 11.9 kat artış tespit edilmiş olup bu artışın egzersizden sonra 4 saat kalabildiği, dolaşımdaki endojen MOTS-c seviyeleri egzersiz sırasında 1.6 kat ve egzersizden sonra 1.5 kat arttığı ancak 4 saat sonra başlangıç seviyelerine geri döndüğü belirtilmiştir (Reynolds vd., 2021). MOTS-c, egzersiz kaynaklı fizyolojik etkileri uyatarak dayanıklılığı arttırmada rol oynar. Bu nedenle, MOTS-c bir hareket simülatörü olarak kullanılabilir (Zheng vd., 2023).

Deneyisel Duchenne musküler distrofisi (DMD) oluşturulan fareler üzerinde yapılan çalışmaya göre, MOTS-c, distrofik kas hücrelerinde glukoz kullanımını normal kontrollerden çok daha büyük ölçüde kolaylaştırmakta ve böylece daha fazla ATP üretimine neden olmaktadır. Yani enerji eksikliği olan distrofik kaslarda MOTS-c, glikoliz ve ATP seviyesini artırır; enerji üretimine katkıda bulunur. Bu bulguya göre MOTS-c'nin, insülin direncine bağlı iskelet kası atrofisi için oligonükleotid aracılı ekzon atlama tedavisinin terapötik etkisini arttırmak için bir adjuvan olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Ran vd., 2021).

García-Benlloch vd. (2022), MOTS-c'nin IL-3 tarafından indüklenen sinyal dönüştürücüsü ve transkripsiyon 6 (STAT6) aktivitesini bloke ettiğini ve kas hücrelerinde MOTS-c'nin miyotüp oluşumunu arttıran STAT3 aktivitesini azaltmak için Src Homology 2 (SH2) bağlanma motifi aracılığıyla STAT3 ile etkileşime girdiğini bulmuşlardır. Bu da MOTS-c'nin enerji eksikliği olan kas hastalıkları için tanısal ve terapötik bir ajan olabileceğini düşündürmüştür. STAT3, MOTS-c ile doğrudan etkileşime giren ilk bildirilen gendir (Gao vd. 2023).

MOTS-c iskelet kasının insülin duyarlılığını arttırabilir (Zheng vd., 2023). İnsanda iskelet kası kütlesinin negatif bir düzenleyicisi olan ve insülin direncine bağlı iskelet kası israfına aracılık eden miyostatinin seviyesi plazma MOTS-c ile negatif ilişkilidir. MOTS-c tedavisi ile plazma ve iskelet kaslarında miyostatin seviyesi azalır (Gao vd. 2023).

Kumagai vd. (2021) yaptıkları çok yönlü çalışmaya göre plazma MOTS-c düzeyleri insanda plazma miyostatin düzeyleri ile ters ilişkilidir; MOTS-c, farklılaşmış C2C12 miyotüplerinde palmitik asit kaynaklı atrofiyi önler. Bunlara ilaveten, diyetle bağlı obez farelerde, MOTS-c plazma ve iskelet kasındaki miyostatin seviyelerini azaltır; iskelet kasındaki FOXO1 transkripsiyon aktivitesini inhibe eder; fosfataz ve tensin homolog (PTEN) aktivitesini azaltır; AKT fosforilasyonunu ve mTOR kompleks 2 aktivitesini artırır. MOTS-c, kısa süreli diyetle bağlı obez farelerde kas atrofisini önler. Bu sonuçlarına göre, MOTS-c'nin yeni bir fizyolojik miyostatin inhibitörü olduğu ve sarkopeni ve diğer kas israfı fenotipleri için potansiyel bir tedavi olabileceğini ifade etmişlerdir (Kumagai vd. 2021).

Adiponektin tedavisi, MOTS-c ekspresyonunu düzenleyerek farelerde insülin direncini artırır. Adaptör proteini PH alanı ve lösin fermuar 1 (APPL1) - sirtuin 1 (SIRT1) - peroksizom proliferatör-aktif reseptör γ koaktivatör 1 α (PGC-1 α) yolunun, adiponektin sinyallemesine aracılık ederek iskelet kası MOTS-c'nin üretimini ve/veya salgılanmasını düzenlediği gösterilmiştir (Guo vd., 2020).

MOTS-c ve Kemik Dokusu

MOTS-c kemik metabolizmasını destekler; kemik metabolizması anormalliklerini iyileştirir ve osteoklast farklılaşmasını baskılayarak bir anti-osteoporoz ajanı olarak hareket eder (Gao vd., 2023). Kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin osteojenik farklılaşmasını yani osteoblastlara dönüşmesini ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β)/SMAD sinyal yolunu aktive ederek kemik oluşum sürecine katkıda bulunur. Ayrıca, osteoblastlarda tip I kollajen sentezini ve böylece osteoporozu iyileştirir (Hu vd., 2018). Bir hücre kültürü çalışması sonucuna göre MOTS-c, osteoblastların TGF- β / SMAD yolu ile tip I kollajen sentezini arttırılabileceği ifade edilmiştir (Che vd., 2019).

MOTS-c, AMPK aktivasyonu yoluyla ovariektomi kaynaklı kemik kaybını engeller; nükleer faktör- κ B ligand reseptör aktivatörü (RANKL) ile indüklenen osteoklast oluşumunu ve osteoklasta özgü gen ekspresyonunu baskılar (Ming vd., 2016). Osteoliz fare modeli üzerinde yapılan çalışmaya göre MOTS-c tedavisi kemik erozyonunu ve inflamasyonunu hafifletir. MOTS-c, osteoprotegrin (OPG) / RANKL sekresyonunu düzenleyerek ve NF- κ B ve STAT1 yolunu kısıtlayarak inflamasyonu baskılar. MOTS-C, AMPK aktivasyonu yoluyla osteosit sekresyonunu düzenleyerek osteoklastogenezi inhibe eder (Yan vd., 2019). Diğer bir çalışmaya göre, MOTS-c, farelerde ovariektomi sonrası kemik kaybına karşı koruyucu etkiler sergileyebilir (Ming vd., 2016).

Özetle, MOTS-c, çeşitli mekanizmalarla kemik yoğunluğunu, hacim oranını ve hücre miktarını arttırdığı için osteoporoz tedavisinde umut verici bir ajan olarak düşünülmektedir (Mohtashami vd. 2022).

MOTS-c ve Kardiyoloji

MOTS-c, kardiyak disfonksiyona ve patolojisine karşı koruyucu etki sergileyebilir (Zheng vd., 2023). AMPK aktivasyon yolu ile kalp yetmezliğinin gelişmesini önleyebilir (Zhong vd., 2022). Sıçanlarda egzersiz sırasında miyokard performansını arttırabilmektedir: MOTS-c, miyokard mekanik etkinliğini arttırabilmekte, kardiyak sistolik fonksiyonu ve diyastolik fonksiyonu iyileştirebilmektedir. Egzersiz sırasında MOTS-c'nin ekzojen enjeksiyonu, miyokardın endojen MOTS-c'sini arttırabilir ve AMPK'yi aktive edebilir (Yuan vd., 2021). Egzersiz protokolünün başlamasından 30 dakika önce MOTS-c verilerek yapılan bir çalışmada MOTS-c'nin, egzersiz benzeri etkilere sahip olduğu, miyokard morfolojisini ve yapısını iyileştirdiği, ve neuregulin-1 (NRG1) - ErbB2 reseptör tirozin kinaz 4 (ErbB4) - CCAAT-arttırıcı bağlayıcı protein β (C/EBP β) yolunu aktive ederek kardiyak fonksiyonu arttırdığı gösterilmiştir (Yuan vd., 2023). Çakmak vd. (2023) ST değeri yüksek olan miyokard infarktüsü geçirmiş hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada MOTS-c düzeyini düşük olduğunu, MOTS-c'nin majör kardiyovasküler olaylar için güçlü ve bağımsız bir belirteç olabileceğini ifade etmişlerdir. D3 vitamini +

nikotin kaynaklı vasküler kalsifikasyon oluşturulan sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre MOTS-c tedavisi, kan damarlarının sertliğini azaltmakta, kan basıncını düşürmekte, normal kalp yapısını korumakta, ventrikülün yeniden şekillenmesini düzeltmektedir; anjiyotensin-1 ve endotelin-B reseptör eksresyonlarını baskılar ve AMPK yolunu aktive eder. Bu nedenle antikalsifikasyon ajanı olarak değerlendirilebileceği ileri sürülmüştür (Wei vd., 2020).

Wu vd. (2023) LPS ile fareler ve H9c2 kardiyomiyosit hücreleri üzerinde yaptıkları çalışmada MOTS-c'nin, LPS'ye bağlı septik kardiyomiyopatide inflamatuvar yanıtı, miyokard apoptozunu ve miyokard hasarını azalttığını bulmuşlardır. Burada çoklu kardiyoprotektif sinyal yollarını [AMPK, AKT ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1 (ERK1)] aktive ettiği ve proinflamatuvar sinyal yollarını (JNK, P38 ve STAT3) inhibe ettiğini ifade etmişlerdir. Ancak, MOTS-c tedavisinin, AMPK'nın inhibisyonundan sonra kardiyomiyositleri LPS'ye bağlı miyokard hasarından korumadığını da gözlemişlerdir. Diğer bir çalışmada, MOTS-c'nin, NF- κ B'yi baskılayarak ve Nrf2-ARE yolunu aktive ederek sıçan kardiyomiyositleri H₂O₂ kaynaklı inflamasyondan ve oksidatif stresten koruduğu bulunmuş ve MOTS-c'nin, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde uygulanabilecek potansiyel bir molekül olabileceği vurgulanmıştır (Shen vd., 2021).

Yüksek yağlı diyet ve STZ uygulaması ile diyabet indüklenen sıçanların kardiyak fonksiyonlarının incelendiği bir çalışmada, diyabetik grupta MOTS-c düzeyinin azaldığı ancak 8 hafta boyunca MOTS-c ile tedavi neticesince ise kardiyak miyofiberlerinin ve mitokondrilerinin yapısını ve işlevini iyileştirdiği; mitokondriyal biyogenezi tetiklemede fonksiyon gösteren PGC-1 α 'nın protein ekspresyon seviyesini arttırdığı; yağ asidi metabolizması, immünoregülasyon, anjiyogenez ve apoptozda rol oynayan 47 gende değişikliğe neden olduğu ve CCN1/ERK/EGR1 yolu üzerinden miyokard apoptozunu inhibe ettiği bulunmuş olup, MOTS-c'nin tip 2 DM ve diyabetik kardiyomiyopati tedavisi için potansiyel terapötik hedef olabileceğini vurgulanmıştır (Wang vd., 2023). Li vd. (2022) yüksek yağlı diyet ve STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarla çalışma yapmışlar ve NRG1- ERBB4 sinyal yolunun diyabette hem MOTS-c hem de egzersize bağlı kardiyak disfonksiyonun zayıflamasında önemli bir bileşen olabileceğini, MOTS-c'nin diyabette egzersize bağlı kardiyoprotektif etkiyi taklit ettiğini ifade etmişlerdir. Buna ilaveten, MOTS-c'nin inflamasyon, miyokard apoptozu, anjiyogenez ve endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde egzersiz benzeri etkileri olduğunu da raporlamışlardır.

Koroner endotel disfonksiyonu olan hastalarda dolaşımdaki MOTS-c düzeyinin anlamlı olarak azaldığı ve plazma MOTS-c düzeyinin mikrovasküler ve epikardiyal koroner endotel fonksiyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Qin vd., 2018).

MOTS-c ve Kadın Hastalıkları

Overektomi indüklü obez fareler ile yapılan çalışmaya göre MOTS-c, adiposit boyutunu, yağ kütlelerini azaltır ancak adipositlerin kahverengileşmesini arttırır. Böylece vücut ağırlığını azaltıcı yönde etki gösterir. AMPK yolu ile lipid katabolizmasını arttırarak plazma lipid ve hepatik triaçilgliserol seviyesini azaltır. Ayrıca AMPK'ye bağlı olarak insülin sinyal yolunu düzenler. MOTS-c tedavisi böylece farelerde ovariektominin neden olduğu obeziteyi ve insülin direncini önleyici özellik gösterir (Lu vd., 2019).

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olan kadınlarda dolaşımdaki MOTS-c düzeyleri azalmaktadır. Düşük doz streptozotosin (STZ) tedavisi ile kombine edilen kısa süreli yüksek yağlı diyetle GDM oluşturulan fare modelinde MOTS-c uygulaması ile STZ kaynaklı pankreas β hücre harabiyetinin azaldığı, hiperglisemi ve insülin direncinin hafiflediği, doğum ağırlığı ve GDM tarafından indüklenen yavru ölüm oranının azaldığı gözlenmiştir. Buna göre MOTS-c'nin, GDM tedavisi için umut verici bir strateji olabileceği sonucuna varılmıştır (Yin vd., 2022).

Sağlıklı, obez ve tiroid bozukluğu olan gebe kadınlar üzerinde yapılan çalışmada obez gruptaki annelerin ve yeni doğanların kanındaki MOTS-c konsantrasyonu sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek ancak hipotiroidizmlı gruptaki annelerde ve yenidoğanlarda obez gruba göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, MOTS-c konsantrasyonu maternal periferik kanında göbek kordonu kanından daha düşüktü ve anne kanındaki MOTS-c konsantrasyonu ile göbek kordon kanındaki arasında güçlü bir pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. Düşük MOTS-c seviyeleri, hipotiroidizmdeki düşük metabolizma hızına bağlanmıştır (Wojciechowska vd., 2021).

MOTS-c ve İmmünoloji

MOTS-c, tip 1 diyabet hastalarında T hücrelerini glikolitik strese hafifleterek T hücresi aktivasyonunu azaltmaktadır (Kong vd., 2021). Tip 1 diyabet hayvan modeli olan obez olmayan diyabetik farelerde MOTS-c, TCR / mTORC1 sinyalini inhibe ederek T hücresi fenotipini ve işlevini düzenlediği, otoimmün β -hücre yıkımını önlediği ve bu şekilde otoimmün diyabeti önlediği belirtilmiştir (Kong vd., 2021). Burada MOTS-c'nin raptora bağlanarak T hücrelerinde mTORC1 sinyalini düzenlediği vurgulanmıştır. Ayrıca, MOTS-c'nin dalak CD4 T hücrelerinde immüno-regulator etkiler gösterdiğini de ifade etmişlerdir.

Merkezi sinir sisteminin otoimmün bir hastalığı olan multipl sklerozlu (MS) hastalarda MOTS-c'nin önemli ölçüde azaldığı ve MOTS-c düzeylerinin MS hastalığının gelişimine karşı koruyucu bir faktör olabileceği ortaya konulmuştur (Tekin vd., 2022).

Zhai vd., (2017) sonuçlarına göre, MOTS-c peptidi, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ile enfekte olmuş farelerde sağkalımı artırır; dectin-1, NO ve ROS ekspresyonunu artırarak makrofajların fagositozunu ve bakterisidal kapasitelerini artırır; bakteri yükünü azaltır; fosforilasyon mitojenle aktive edilmiş protein kinazları (MAPK) ile ilişkili pro-inflamatuar sinyalleri negatif düzenler; makrofajlarda aril hidrokarbon reseptörünün (AhR) ve sinyal dönüştürücüsünün ve STAT3 aktivatörünün ekspresyonunu artırır. Bu nedenle MOTS-c, özellikle MRSA kaynaklı enfeksiyona karşı yeni bir terapötik ajan olabilir Zhai vd., (2017).

Yin vd. (2020) çalışmasına göre, MOTS-c'nin intraperitoneal uygulaması, fare omuriliğinde formalin kaynaklı ERK, JNK, P38 fosforilasyon ve c-fos protein ekspresyonunu baskılamıştır. Bu çalışmada MOTS-c, AMPK'yi aktive etmektedir, pro-inflamatuar sitokin üretimini baskılayarak ve anti-inflamatuar sitokin sekresyonunu teşvik ederek antiinflamatuar ve antinosiseptif etkiler sergilediği ifade edilmiştir

Saraçoğlu vd., (2023), Covid-19 hastalarında MOTS-c düzeyini yüksek bulmuşlardır ve yüksekliğin muhtemelen Covid-19'da azalan humanin seviyesinin etkilerini bastırmaya yarayan bir mekanizma olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Diğer taraftan, Amado vd. (2023), kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda MOTS-c düzeyinin azaldığını bulmuşlardır.

MOTS-c ve Yaşlanma

Yaşlanma kronik hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Yaşlanma süreci MOTS-c düzeylerinde azalmaya neden olabilir (Zheng vd., 2023). D'Souza vd., (2020) gençlerde kan MOTS-c düzeylerinin orta ve yaşlı insanlardan sırasıyla % 11 ve % 21 daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Dolayısındaki MOTS-c seviyesinin yaşla birlikte azalması, yaşlanmaya bağlı hastalıkların sürecinin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Gao vd., 2023). Normal yaşlanma sırasında sağlıklı erkeklerin iskelet kası ve plazma MOTS-c'si farklı şekilde düzenlenmektedir. MOTS-c seviyesi plazma yaşlanma ile azalırken kasta artmaktadır. Kaslarda MOTS-c düzeylerindeki yaşa bağlı artışlar, hızlı-yavaş lif tipi geçişi ile ilişkilidir. MOTS-c ekspresyonu yavaş tip kaslarda daha yüksektir (D'Souza vd., 2020).

Enerji metabolizması, moleküler sinyal süreçleri, epigenetik düzenleme ve DNA onarımı dahil olmak üzere çok yönlü hücre fonksiyonlarına sahip olan ancak yaşlanma ve yüksek yağlı diyet gibi sağlıklı yaşam sürecini azaltan koşullar altında seviyesi düşen NAD⁺'nın hücre içi seviyesi MOTS-c'den etkilenir. Dolayısıyla, MOTS-c, yaşlanmayla ilişkili bozuklukların neden olduğu NAD⁺ eksikliğini iyileştirebilir ve NAD⁺ konsantrasyonlarıyla ilgili genlerin ekspresyonunu düzenleyebilir (Gao vd., 2023). Redoks reaksiyonlarında metabolik bir kofaktör ve hücre sinyalizasyonu ve hayatta kalma yollarının kritik bir modülatörü olan NAD⁺, yaşla birlikte azalır. MOTS-c ise NAD⁺

seviyelerini yükseltir (Mohtashami vd., 2022).

Akut MOTS-c tedavisi, genç farelerin fiziksel performansını, yaşlı farelerin fiziksel kapasitesini geliştirebilir ve farenin yaşam süresini iyileştirir. Endojen MOTS-c seviyeleri insanlarda egzersizle artar. Bunlara ilaveten, MOTS-c tedavisinin, C2C12 hücrelerinde palmitat varlığında oksijen tüketim oranını artırarak lipid kullanım kapasitesini önemli ölçüde arttırdığı ortaya koyulmuştur (Reynolds vd. 2021).

Pro-inflamatuar sitokin intörlökin 6 (IL-6), dermal fibroblastlarda matris metalloproteinaz 1 (MMP-1) ekspresyonunu indükleyerek TGF- β 1 yolunu kısıtlar ve dermiste kollajen kaybına yol açar (Li vd., 2019). D-galaktoz kaynaklı yaşlanma geliştirilmiş farelere intraperitoneal MOTS-c uygulaması IL-6'yı baskılar ve dermiste kollajen kaybını azaltarak cilt kollajenini artırır. MOTS-c, böylece, inflamasyonu azaltarak cilt yaşlanmasını hafifletebilir (Li vd., 2019).

Doksorubisin ile hasar oluşturulmuş yaşlanmış fibroblast hücreleri ile yapılan çalışmada, MOTS-c'nin, janus aktive kinaz (JAK) yolu ile mitokondriyal solunumu arttırılabileceği ifade edildi (Kim vd., 2018).

Bir taşıyıcı sistem vasıtasıyla beyinde MOTS-c etkisi araştırıldığında MOTS-c'nin A β 1-42 veya lipopolisakkarit kaynaklı hafıza bozukluğunu iyileştirdiği görülmüştür. MOTS-c tedavisi, hipokampusta AMPK'nin fosforilasyonunu önemli ölçüde arttırmasına rağmen ERK, JNK ve p38'i arttırmadığı bildirildi. MOTS-c nöroproteksiyonunun altında yatan mekanizmanın, astrositlerin ve mikrogliaların aktivasyonunun ve proinflamatuar sitokinlerin üretiminin inhibe edilmesi olduğu açıklandı. Bu sonuçlar MOTS-c'nin alzheimerdaki bilişsel gerilemenin tedavisi için yeni bir potansiyel hedef olabileceğini düşündürmüştür (Jiang vd., 2021).

MOTS-c redoks hemostazını koruyarak, mitokondriyal biyogenezi indükleyerek, apoptozu, anjiogenezi ve inflamasyonu baskılayarak yaşa bağımlı retinal hastalıkların (özellikle mitokondriyal disfonksiyonun neden olduğu retina bozukluklarının) tedavisinde terapötik bir seçenek olabileceği ileri sürülmüştür (Mohtashami vd., 2023).

Sonuç

Mitokodriyal türevli peptidlerden biri olan MOTS-c, insülin direncini baskılayıcı, obezite ve diyabeti önleyici, iskelet ve kalp kası fonksiyonlarını, kemik metabolizmasını ve bağışıklığı düzenleyici, yaşlanmayı geciktirici ve sağlıklı yaşlanmaya katkı sağlayıcı, oksidatif stresi baskılayıcı ve anti-inflamatuar özellikleri ile bir çok hastalığın tedavisine yönelik ümit verici niteliğe sahiptir (Wan vd., 2023; Zheng vd., 2023; Mohtashami vd., 2022).

Kaynakça

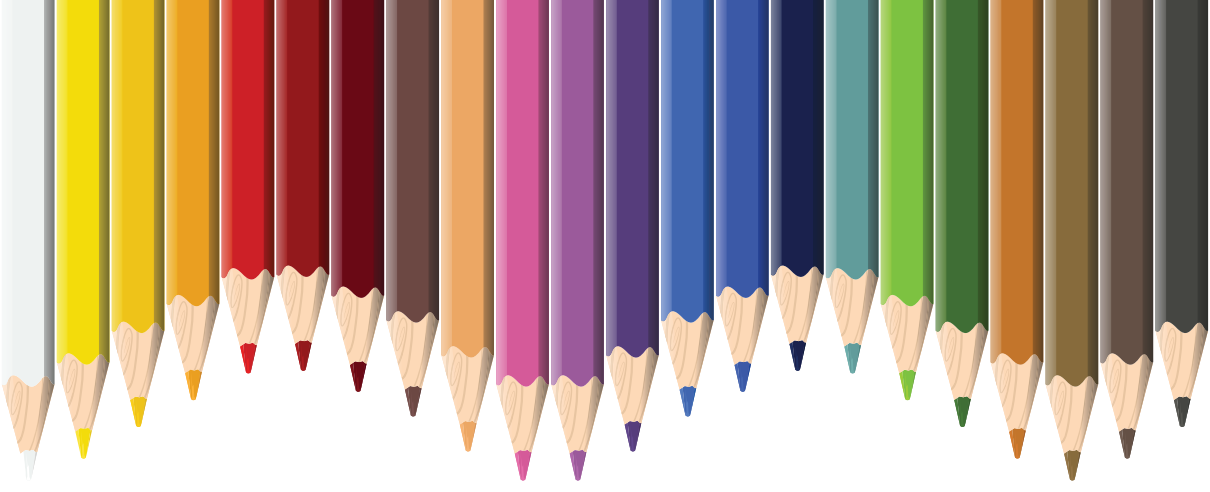
- Amado, C. A., Martín-Audera, P., Agüero, J., Lavín, B. A., Guerra, A. R., Boucle, D., Ferrer-Pargada, D., Berja, A., Martín, F., Casanova, C., & García-Unzueta, M. (2023). Circulating levels of mitochondrial oxidative stress-related peptides MOTS-c and Romo1 in stable COPD: A cross-sectional study. *Frontiers in medicine*, 10, 1100211. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1100211>.
- Bhullar, K. S., Shang, N., Kerek, E., Wu, K., & Wu, J. (2021). Mitofusion is required for MOTS-c induced GLUT4 translocation. *Scientific reports*, 11(1), 14291. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93735-2>.
- Che, N., Qiu, W., Wang, J. K., Sun, X. X., Xu, L. X., Liu, R., & Gu, L. (2019). MOTS-c improves osteoporosis by promoting the synthesis of type I collagen in osteoblasts via TGF- β /SMAD signaling pathway. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23(8), 3183–3189. https://doi.org/10.26355/eurev_201904_17676
- Çakmak, T., Yaşar, E., Çakmak, E., Tekin, S., Karakuş, Y., Türkoğlu, C., & Yüksel, F. (2023). Evaluation of coronary flow level with Mots-C in patients with STEMI undergoing primary PCI. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 120(1), e20220358. <https://doi.org/10.36660/abc.20220358>.
- D'Souza, R. F., Woodhead, J. S. T., Hedges, C. P., Zeng, N., Wan, J., Kumagai, H., Lee, C., Cohen, P., Cameron-Smith, D., Mitchell, C. J., & Merry, T. L. (2020). Increased expression of the mitochondrial derived peptide, MOTS-c, in skeletal muscle of healthy aging men is associated with myofiber composition. *Aging*, 12(6), 5244–5258. <https://doi.org/10.18632/aging.102944>.
- Du, C., Zhang, C., Wu, W., Liang, Y., Wang, A., Wu, S., Zhao, Y., Hou, L., Ning, Q., & Luo, X. (2018). Circulating MOTS-c levels are decreased in obese male children and adolescents and associated with insulin resistance. *Pediatric diabetes*, 10.1111/pedi.12685. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/pedi.12685>.
- Gao, Y., Wei, X., Wei, P., Lu, H., Zhong, L., Tan, J., Liu, H., & Liu, Z. (2023). MOTS-c functionally prevents metabolic disorders. *Metabolites*, 13(1), 125. <https://doi.org/10.3390/metabo13010125>.
- García-Benlloch, S., Revert-Ros, F., Blesa, J. R., & Alis, R. (2022). MOTS-c promotes muscle differentiation in vitro. *Peptides*, 155, 170840. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2022.170840>.
- Guo, Q., Chang, B., Yu, Q. L., Xu, S. T., Yi, X. J., & Cao, S. C. (2020). Adiponectin treatment improves insulin resistance in mice by regulating the expression of the mitochondrial-derived peptide MOTS-c and its response to exercise via APPL1-SIRT1-PGC-1 α . *Diabetologia*, 63(12), 2675–2688. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05269-3>.
- Hu, B. T., & Chen, W. Z. (2018). MOTS-c improves osteoporosis by promoting osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via TGF- β /Smad pathway. *European review for medical and pharmacological sciences*.

- ces, 22(21), 7156–7163. https://doi.org/10.26355/eurrev_201811_16247.
- Jiang, J., Chang, X., Nie, Y., Shen, Y., Liang, X., Peng, Y., & Chang, M. (2021). Peripheral Administration of a cell-penetrating MOTS-c analogue enhances memory and attenuates A β_{1-42} - or LPS-induced memory impairment through inhibiting neuroinflammation. *ACS chemical neuroscience*, 12(9), 1506–1518. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00782>.
- Kim, S. J., Mehta, H. H., Wan, J., Kuehnemann, C., Chen, J., Hu, J. F., Hoffman, A. R., & Cohen, P. (2018). Mitochondrial peptides modulate mitochondrial function during cellular senescence. *Aging*, 10(6), 1239–1256. <https://doi.org/10.18632/aging.101463>.
- Kim, S. J., Miller, B., Mehta, H. H., Xiao, J., Wan, J., Arpawong, T. E., Yen, K., & Cohen, P. (2019). The mitochondrial-derived peptide MOTS-c is a regulator of plasma metabolites and enhances insulin sensitivity. *Physiological reports*, 7(13), e14171. <https://doi.org/10.14814/phy2.14171>.
- Kong, B. S., Min, S. H., Lee, C., & Cho, Y. M. (2021). Mitochondrial-encoded MOTS-c prevents pancreatic islet destruction in autoimmune diabetes. *Cell reports*, 36(4), 109447. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109447>.
- Kumagai, H., Coelho, A. R., Wan, J., Mehta, H. H., Yen, K., Huang, A., Zempo, H., Fuku, N., Maeda, S., Oliveira, P. J., Cohen, P., & Kim, S. J. (2021). MOTS-c reduces myostatin and muscle atrophy signaling. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 320(4), E680–E690. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00275.2020>.
- Kumagai, H., Miller, B., Kim, S. J., Leelaprachakul, N., Kikuchi, N., Yen, K., & Cohen, P. (2023). Novel insights into mitochondrial DNA: Mitochondrial micropoteins and mtDNA variants modulate athletic performance and age-related diseases. *Genes*, 14(2), 286. <https://doi.org/10.3390/genes14020286>.
- Lee, C., Zeng, J., Drew, B. G., Sallam, T., Martin-Montalvo, A., Wan, J., Kim, S. J., Mehta, H., Hevener, A. L., de Cabo, R., & Cohen, P. (2015). The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance. *Cell metabolism*, 21(3), 443–454. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.009>.
- Li, Q., Lu, H., Hu, G., Ye, Z., Zhai, D., Yan, Z., Wang, L., Xiang, A., & Lu, Z. (2019). Earlier changes in mice after D-galactose treatment were improved by mitochondria derived small peptide MOTS-c. *Biochemical and biophysical research communications*, 513(2), 439–445. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.03.194>.
- Li, S., Wang, M., Ma, J., Pang, X., Yuan, J., Pan, Y., Fu, Y., & Laher, I. (2022). MOTS-c and exercise restore cardiac function by activating of NRG1-ErbB signaling in diabetic rats. *Frontiers in endocrinology*, 13, 812032. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.812032>.
- Lu, H., Wei, M., Zhai, Y., Li, Q., Ye, Z., Wang, L., Luo, W., Chen, J., & Lu, Z. (2019). MOTS-c peptide regulates adipose homeostasis to prevent ovariectomy-in-

- duced metabolic dysfunction. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 97(4), 473–485. <https://doi.org/10.1007/s00109-018-01738-w>.
- Lu, H., Tang, S., Xue, C., Liu, Y., Wang, J., Zhang, W., Luo, W., & Chen, J. (2019). Mitochondrial-derived peptide MOTS-c increases adipose thermogenic activation to promote cold adaptation. *International journal of molecular sciences*, 20(10), 2456. <https://doi.org/10.3390/ijms20102456>.
- Ming, W., Lu, G., Xin, S., Huanyu, L., Yinghao, J., Xiaoying, L., Chengming, X., Banjun, R., Li, W., & Zifan, L. (2016). Mitochondria related peptide MOTS-c suppresses ovariectomy-induced bone loss via AMPK activation. *Biochemical and biophysical research communications*, 476(4), 412–419. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.05.135>.
- Mohtashami, Z., Singh, M. K., Salimiaghdam, N., Ozgul, M., & Kenney, M. C. (2022). MOTS-c, the most recent mitochondrial derived peptide in human aging and age-related diseases. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11991. <https://doi.org/10.3390/ijms231911991>.
- Mohtashami, Z., Singh, M. K., Neto, F. T., Salimiaghdam, N., Hasanpour, H., & Kenney, M. C. (2023). Mitochondrial open reading frame of the 12S rRNA type-c: Potential therapeutic candidate in retinal diseases. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(2), 518. <https://doi.org/10.3390/antiox12020518>.
- Qin, Q., Delrio, S., Wan, J., Jay Widmer, R., Cohen, P., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2018). Downregulation of circulating MOTS-c levels in patients with coronary endothelial dysfunction. *International journal of cardiology*, 254, 23–27. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.001>.
- Ran, N., Lin, C., Leng, L., Han, G., Geng, M., Wu, Y., Bittner, S., Moulton, H. M., & Yin, H. (2021). MOTS-c promotes phosphorodiamidate morpholino oligomer uptake and efficacy in dystrophic mice. *EMBO molecular medicine*, 13(2), e12993. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012993>.
- Reynolds, J. C., Lai, R. W., Woodhead, J. S. T., Joly, J. H., Mitchell, C. J., Cameron-Smith, D., Lu, R., Cohen, P., Graham, N. A., Benayoun, B. A., Merry, T. L., & Lee, C. (2021). MOTS-c is an exercise-induced mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis. *Nature communications*, 12(1), 470. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20790-0>.
- Saracaloglu, A., Mete, A. Ö., Ucar, D. F., Demiryürek, S., Erbagcı, E., & Demiryürek, A. T. (2023). Evaluation of serum humanin and MOTS-c peptide levels in patients with COVID-19 and healthy subjects. *Current protein & peptide science*, 24(3), 277–283. <https://doi.org/10.2174/1389203724666230217101202>.
- Shen, C., Wang, J., Feng, M., Peng, J., Du, X., Chu, H., & Chen, X. (2022). The Mitochondrial-Derived peptide MOTS-c attenuates oxidative stress injury and the inflammatory response of H9c2 cells Through the Nrf2/ARE and NF-κB Pathways. *Cardiovascular engineering and technology*, 13(5), 651–661. <https://doi.org/10.1007/s13239-021-00589-w>.
- Tekin, S., Bir, L. S., Avcı, E., Şenol, H., Tekin, I., & Çinkır, U. (2022). Comparison of

- serum mitochondrial open reading frame of the 12S rRNA-c (MOTS-c) levels in patients with multiple sclerosis and healthy controls. *Cureus*, 14(7), e26981. <https://doi.org/10.7759/cureus.26981>.
- Wan, W., Zhang, L., Lin, Y., Rao, X., Wang, X., Hua, F., & Ying, J. (2023). Mitochondria-derived peptide MOTS-c: effects and mechanisms related to stress, metabolism and aging. *Journal of translational medicine*, 21(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03885-2>.
- Wang, M., Wang, G., Pang, X., Ma, J., Yuan, J., Pan, Y., Fu, Y., Laher, I., & Li, S. (2023). MOTS-c repairs myocardial damage by inhibiting the CCN1/ERK1/2/EGR1 pathway in diabetic rats. *Frontiers in nutrition*, 9, 1060684. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1060684>
- Wei, M., Gan, L., Liu, Z., Liu, L., Chang, J. R., Yin, D. C., Cao, H. L., Su, X. L., & Smith, W. W. (2020). Mitochondrial-derived peptide MOTS-c attenuates vascular calcification and secondary myocardial remodeling via adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway. *Cardiorenal medicine*, 10(1), 42–50. <https://doi.org/10.1159/000503224>.
- Wojciechowska, M., Pruszyńska-Oszmałek, E., Kołodziejski, P. A., Krauss, H., Leciejewska, N., Szczepankiewicz, D., Bień, J., Skrzypski, M., Wilczak, M., & Sassek, M. (2021). Changes in MOTS-c level in the blood of pregnant women with metabolic disorders. *Biology*, 10(10), 1032. <https://doi.org/10.3390/biology10101032>.
- Wu, J., Xiao, D., Yu, K., Shalamu, K., He, B., & Zhang, M. (2023). The protective effect of the mitochondrial-derived peptide MOTS-c on LPS-induced septic cardiomyopathy. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 55(2), 285–294. <https://doi.org/10.3724/abbs.2023006>.
- Yan, Z., Zhu, S., Wang, H., Wang, L., Du, T., Ye, Z., Zhai, D., Zhu, Z., Tian, X., Lu, Z., & Cao, X. (2019). MOTS-c inhibits osteolysis in the mouse calvaria by affecting osteocyte-osteoclast crosstalk and inhibiting inflammation. *Pharmacological research*, 147, 104381. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104381>.
- Yin, X., Jing, Y., Chen, Q., Abbas, A. B., Hu, J., & Xu, H. (2020). The intraperitoneal administration of MOTS-c produces antinociceptive and anti-inflammatory effects through the activation of AMPK pathway in the mouse formalin test. *European journal of pharmacology*, 870, 172909. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172909>.
- Yin, Y., Pan, Y., He, J., Zhong, H., Wu, Y., Ji, C., Liu, L., & Cui, X. (2022). The mitochondrial-derived peptide MOTS-c relieves hyperglycemia and insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Pharmacological research*, 175, 105987. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105987>.
- Yuan, J., Xu, B., Ma, J., Pang, X., Fu, Y., Liang, M., Wang, M., Pan, Y., Duan, Y., Tang, M., Zhu, B., Laher, I., & Li, S. (2023). MOTS-c and aerobic exercise induce cardiac physiological adaptation via NRG1/ErbB4/CEBP β modification in rats. *Life sciences*, 315, 121330. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121330>.

- Yuan, J., Wang, M., Pan, Y., Liang, M., Fu, Y., Duan, Y., Tang, M., Laher, I., & Li, S. (2021). The mitochondrial signaling peptide MOTS-c improves myocardial performance during exercise training in rats. *Scientific reports*, 11(1), 20077. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99568-3>.
- Zhai, D., Ye, Z., Jiang, Y., Xu, C., Ruan, B., Yang, Y., Lei, X., Xiang, A., Lu, H., Zhu, Z., Yan, Z., Wei, D., Li, Q., Wang, L., & Lu, Z. (2017). MOTS-c peptide increases survival and decreases bacterial load in mice infected with MRSA. *Molecular immunology*, 92, 151–160. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.10.017>.
- Zheng, Y., Wei, Z., & Wang, T. (2023). MOTS-c: A promising mitochondrial-derived peptide for therapeutic exploitation. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1120533. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1120533>.
- Zhong, P., Peng, J., Hu, Y., Zhang, J., & Shen, C. (2022). Mitochondrial derived peptide MOTS-c prevents the development of heart failure under pressure overload conditions in mice. *Journal of cellular and molecular medicine*, 26(21), 5369–5378. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17551>.



Bölüm 3

SwissADME: MOLEKÜLER DÜNYADA İLAÇ KEŞFİNİ YENİDEN TANIMLAYAN BİR YILDIZ

Ayşe Banu PAK¹

Mustafa Emre ERCİN²

Ender ŞİMŞEK³

1 Öğr.Gör., Tıp Fakültesi, Tıp Bilişimi (Biyoinformatik), Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi, ORCID id: 0000-0002-9490-3504, aysebanu.pk@gmail.com

2 Doç. Dr., Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği, ORCID id: 0000-0002-7340-8045, drmustafaemreercin@gmail.com

3 Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, ORCID id: 0000-0001-6635-4125, dr.endersimsek@yahoo.com

Küçük moleküllerin ilaç olabilirliğini değerlendirmek amacıyla geliştirilen araçlar küçük moleküllerin fizikokimyasal, farmakokinetik ve toksikolojik özelliklerini dikkate almaktadır. Klinik deneylere geçmeden önce ilaç olabilirliği değerlendirmek amacıyla geliştirilen bu araçlar biyoinformatik başta olmak üzere birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu araçların sağladığı avantajlar doğrultusunda klinik deneylerde yaşanan başarısızlık oranı azaltılmaktadır. Moleküllerin ilaç adayı olabilirliğinin test edilmesi, klinik deneylerdeki başarı oranını olumlu yönde etkilemektedir. İlaç tasarımı ve geliştirilmesindeki başarısızlıklara, zayıf farmakokinetik, düşük biyoyararlanım, etkisizlik ve yüksek toksisite özellikleri atfedilmektedir (Olasupo vd. 2021). Bu nedenle çalışmaların kapsamında ilgilenilen molekül/lerin klinik deney öncesinde incelenmesi tavsiye edilmektedir. Günümüzde yapılan bilimsel çalışmalarda ilaç olabilirliğinin in silico olarak değerlendirilmesine önem verilmektedir.

İlaça benzerlik özelliklerinin tahmin edilmesine yönelik geliştirilen çevrimiçi araçlara **SwissADME** (<http://www.swissadme.ch/>) (Daina, Michielin, ve Zoete 2017), **admetSAR 2.0** (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSAR2/>) (Yang vd. 2019), **ADMETlab** (<https://admetmesh.scbdd.com/>) (Dong vd. 2018), **ProTox-II** (http://tox.charite.de/protox_II) (Banerjee vd. 2018), **DLF** (<http://passilla.health.unm.edu/tomcat/drug-likeness/index.jsp>) (Ursu ve Oprea 2010), **FAF-Drugs4** (<http://crdd.osdd.net/oscadd/drugmint/>) (Lagorce vd. 2017), **DrugMint** (<http://crdd.osdd.net/oscadd/drugmint/>) (Dhanda vd. 2013), **Pre-ADMET** (<http://preadmet.bmdrc.org/>), **pkCSM-pharmacokinetics** (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>), **Molinspiration** (<https://www.molinspiration.com/>), **Drugbank** (<https://go.drugbank.com/>) vb. araçlar örnek verilebilir (Jia vd. 2020). İlaç benzerliği özelliklerinin belirlenmesinde bu araçlar/veritabanları kullanılmaktadır. Araştırmacının ihtiyaç duyduğu bilgilerin ve araştırmanın hassasiyetine göre yukarıda verilen araçlardan biri veya birden fazlası tercih edilebilir. Bu araçlar, ilaç geliştirme sürecinde moleküler tasarım ve optimizasyon aşamalarında kullanılmaktadır. Bu kitap bölümünde yukarıda verilen araçlar içerisinde yer alan ve SwissDrugDesign projesi içerisinde geliştirilmiş olan swissADME'nin kullanımı anlatılmıştır. swissADME, İsviçre Biyoinformatik Enstitüsü'nün Moleküler Modelleme Grubu tarafından geliştirilmiştir (Bakchi vd. 2022).

Swiss Drug Design (İsviçre İlaç Tasarımı) (<https://www.molecular-modelling.ch/swiss-drug-design.html>) web sayfasından elde edilen bilgilere göre SIB Moleküler Modelleme Grubu (Swiss National Science Foundation), bilimsel gelişmeler için İsviçre Ulusal Bilim Vakfı'nın ve Web araçlarının oluşturulması ve bakımı için SIB İsviçre Biyoinformatik Enstitüsü'nün önemli desteğiyle, SwissDrugDesign projesini geliştirmiştir. Bu projenin amacı, CADD (Combined Annotation Dependent Depletion)'nin tüm yönlerini kapsayan geniş bir tamamlayıcı araç koleksiyonu sunmaktır. Ayrıca bu proje dün-

yada bilim camiasına ilk kapsamlı ve ücretsiz olarak erişilebilen web tabanlı in siliko ilaç tasarım ortamını sağlamayı amaçlamaktadır. SwissDrugDesign projesinin çeşitli bileşenleri halihazırda geliştirilmiş ve dünya çapındaki bilim topluluğu için ücretsiz olarak yayınlanmıştır. SwissDrugDesign bünyesinde **SwissDock** (moleküler kenetlenme) (Grosdidier, Zoete, ve Michielin 2011), **SwissParam** (moleküler mekanik çalışmalar) (Zoete vd. 2011), **SwissSidechain** (Gfeller, Michielin, ve Zoete 2012), **SwissBioisostere** (biyoizosterik tasarım çalışmaları) (Wirth vd. 2013), **SwissTargetPrediction** (Biyohedef tahmini) (Gfeller vd. 2014), **SwissSimilarity** (ligand tabanlı sanal tarama) (Zoete vd. 2016), ve **SwissADME**'yi barındırmaktadır (Bakchi vd. 2022). Bu araçların görevleri aşağıda özetlenmiştir (URL1: www.molecular-modelling.ch/swiss-drug-design.html). Web araçlarının oluşturulması ve sürdürülmesi için, SwissDrugDesign projesi SIB Moleküler Modelleme Grubu tarafından geliştirilmiştir (URL1).

- **SwissDock** (<http://www.swissdock.ch/>); 2010 yılında geliştirilen **SwissDock** bir hedef protein ile küçük bir molekül (ligand) arasında meydana gelebilecek moleküler etkileşimleri tahmin etmek için geliştirilmiştir. Bu araç yardımıyla çevrimiçi moleküler kenetlenme analizi gerçekleştirilmektedir.

- **SwissParam** (<https://www.swissparam.ch/>); 2010 yılında geliştirilmiş olan **SwissParam** küçük organik moleküllerin moleküler modellenmesi için topolojiler ve parametreler sağlamaktadır.

- **SwissSidechain** (<https://www.swissidechain.ch/>); 2012 yılında geliştirilmiş olan SwissSidechain, peptit tasarımı için ticari olarak temin edilen yüzlerce doğal olmayan amino asit hakkındaki bilgileri merkezileştiren bir veritabanıdır.

- **SwissBioisostere** (<http://www.swissbioisostere.ch/>); 2012 yılında geliştirilmiştir. İlaç keşfi araştırmacıları için özellikle ilgi çekici olan bu veritabanı, 2012'den bu yana, alanyazından çıkarılan 4,5 milyondan fazla moleküler alt yapı değişimini, bu tür değiştirmelerin geçmişte ne sıklıkta gerçekleştirildiği ve biyolojik aktivite üzerinde gözlemlenen etki hakkında bilgi toplayan ilk kapsamlı ve ücretsiz olarak erişilebilen veritabanıdır.

- **SwissTargetPrediction** (<http://www.swisstargetprediction.ch/>); 2014 yılında geliştirilmiştir. 2019 yılında büyük bir güncelleme ile insan ve diğer omurgalılarıdaki biyoaktif küçük moleküllerin hedeflerini tahmin etmeyi amaçlayan bir web hizmeti olarak tanımlanmaktadır.

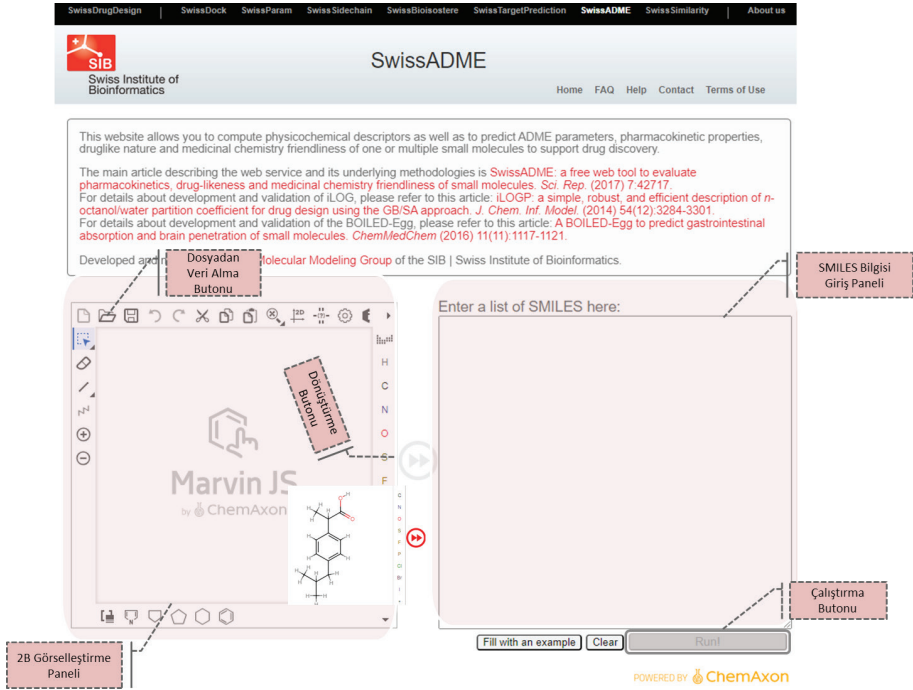
- **SwissSimilarity** (<http://www.swiss similarity.ch/>); 2016'dan yılından itibaren küçük ilaç, çok büyük ilaç kitaplıklarının, biyoaktif küçük moleküllerin ve piyasada bulunan bileşiklerin hızlı taranmasına olanak tanıyan ilk çevrimiçi, basit ama güçlü ligand tabanlı sanal tarama aracıdır.

- **SwissADME** (<http://www.swissadme.ch/>); 2017'den beri fizikokimyasal özellikler, farmakokinetik, ilaca benzerlik ve tıbbi kimyaya uygunluğu için hızlı ancak sağlam tahmin modelleri havuzuna ücretsiz erişim sağlayan bir web aracıdır. Bu çalışma kapsamında ayrıntılı olarak bu araç anlatılmıştır.

1. SwissADME

İlaç benzerliği çalışmalarında ve ADME özelliklerinin belirlenmesinde kullanılan SwissADME, biyoinformatik alanında yaygın olarak kullanılan bir web tabanlı araçtır (Bakchi vd. 2022). Ülkemizi ve tüm dünyayı derinden etkileyen Covid-19 salgınında ihtiyaç duyulan ilaçların araştırılmasında, moleküler kenetlenme analizi ve SwissADME benzeri araçlar kullanılmıştır. SwissADME aracı, küçük organik moleküllerin (genellikle ilaç adayları) farmakokinetik, fizikokimyasal ve toksikolojik özelliklerini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Aracın kullanımı ve yorumlanması kolay olduğundan, Bilgisayar Destekli İlaç Keşfi (Computer Aided Drug Discovery-CADD) konusunda uzman olmayan kişiler için oldukça kullanıcı dostu olarak görülmektedir (Bakchi vd. 2022).

SwissADME ile küçük moleküllere analiz yapılmak istenildiğinde, araştırmacıyı görseldeki web sayfası karşılamaktadır (Şekil 1). Bu web sayfası üzerinde iki önemli panel/kutu bulunmaktadır. Bunların birincisi moleküllerin 2 boyutlu yapılarının çizilmesine imkan sağlayan ve dosyadan veri aktarımını sağlayan kutu, diğeri ise araştırmacıların daha çok tercih ettiği kanonik SMILES bilgisinin yazıldığı veya yapıştırıldığı kutu olarak ifade edebilir. Web sayfasında bulunan, siyah renkli araç çubuğu, tek tıklamayla farklı SwissDrugDesign araçları arasında geçiş yapmayı kolaylaştırmaktadır (Şekil 1). Devamında SwissADME başlığını, “Home (Anasayfa)”, “FAQ (Frequently Asked Questions) - SSS (Sıkça Sorulan Sorular)”, “Help (Yardım)”, “Contact (İletişim)”, “Terms of Use (Kullanım Şartları)” gibi menüleri araştırmacılara sunan SwissADME araç çubuğu bulunmaktadır (Şekil 1). Bunların devamında ise SwissADME analizini gerçekleştirmemize yardımcı iki önemli kutu (2B Görselleştirme Paneli ve SMILES Bilgisi Giriş Paneli) bulunmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. SwissADME'nin web sayfasının görünümü

SwissADME analizi gerçekleştirmek için 2 boyutlu moleküler çizim paneli (2B Görselleştirme Paneli) ve kanonik SMILES giriş paneli (SMILES Bilgisi Giriş Paneli) kullanılmaktadır. “SMILES Bilgisi Giriş Paneli” içerisine ilgilenilen moleküle ait SMILES bilgisinin yazılmasına ve yapılandırılmasına imkan tanımaktadır. SwissADME analizinin ana giriş kutusu olarak görülen “SMILES Bilgisi Giriş Paneli” kısmı içerisinde yer alan “Enter a list of SMILES here:” kısmına moleküle ait kanonik SMILES (Simplified Molecular-Input Line-Entry System-Basitleştirilmiş Moleküler Giriş Hattı Giriş Sistemleri) yazılarak veya yapılandırılarak analiz işlemi gerçekleştirmek üzere çalıştırma butonu olarak tanımladığımız “Run” tıklanır. SMILES, kimyasal yapılar için yaygın olarak kullanılan bir çizgi gösterimidir. SwissADME analizi için bir başka seçenek ise “2B Görselleştirme Paneli”nin kullanılmasıdır. Burada 2 boyutlu moleküler yapı, ChemAxon’un Marvin JS moleküler çizim programı kullanılarak gerçek zamanlı olarak çizilebilir, düzenlenebilir veya harici bir dosyadan (SDF) içe aktarılarak analiz işlemi gerçekleştirilebilir (Bakchi vd. 2022). Ancak yapısı çizdirilen veya dosyadan okunan molekülün analizinin gerçekleştirilebilmesi için moleküle ait SMILES bilgisi “SMILES Bilgisi Giriş Paneli”nde bulunan “Enter a list of SMILES here:” kısmına dahil edilmesi gerekmektedir. Bunun için de “Dönüştürme Butonu” olarak tanımladığımız buton kullanılarak 2 boyutlu yapısı çizdirilen molekülün yapısı dönüştürü-

lerek “Enter a list of SMILES here:” kısmına aktarımı sağlanır. Dönüştürme butonu 2 boyutlu yapı çizildiğinde kırmızı renkli olarak, bu butonun aktifleştiğini gösterir. Burada önemli olan “Enter a list of SMILES here:” kısmında moleküle ait SMILES’inin veya 2 boyutlu moleküler yapısının dönüştürülmüş SMILES’inin bulunmasıdır. Daha sonra “Çalıştırma Butonu” yani “Run” tıklanarak analiz gerçekleştirilmektedir (Şekil 1).

SwissADME ana giriş panelinde bulunan “Fill with an example” seçeneği kullanılarak bu aracın, araştırmacılara sunduğu hazır küçük moleküllere ait SMILES bilgileri kullanılarak örnek analiz gerçekleştirilmesine olanak sağlanmaktadır. SwissADME aracının araştırmacılara örnek olarak sunduğu moleküllere ait bilgiler aşağıda görselde verilmiştir (Şekil 2). Bu görselde bulunan moleküller kullanılarak SwissADME analizi çalıştırıldı ve analiz sonuçları diğer özelliklerin anlatılmasında kullanıldı.

Enter a list of SMILES here:

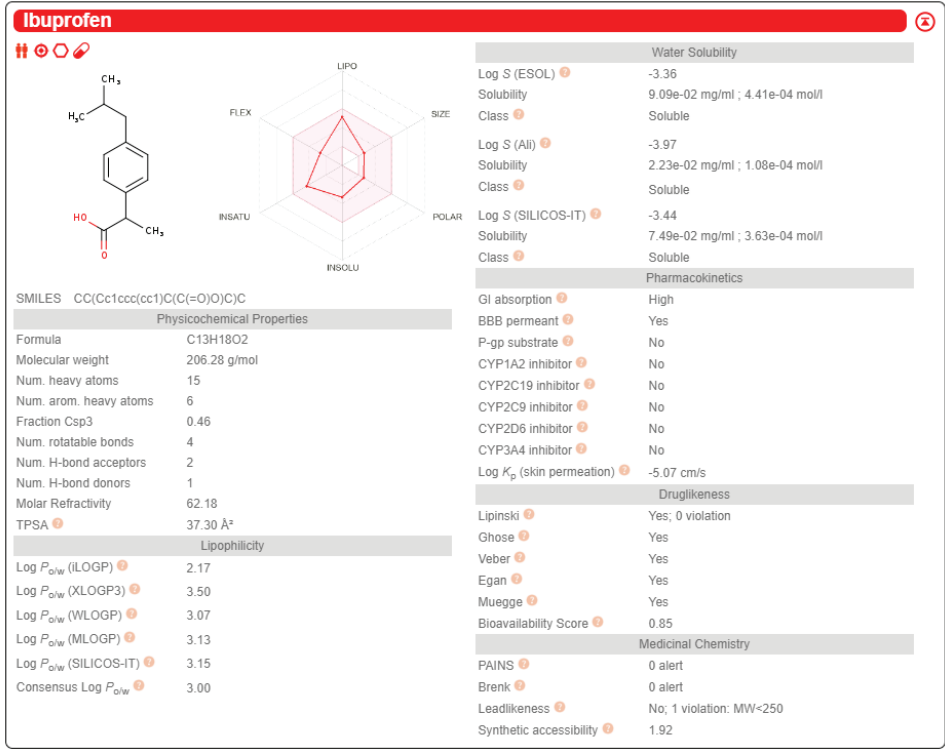
```
CC(C)CC1=CC=C(C=C1)C(C)C(=O)O Ibuprofen
CC1=CN=C(C(=C1OC)C)CS(=O)C2=NC3=C(N2)C=CC(=C3)OC Omeprazole
c1ccccc1Oc1ccccc1
COc1ccc(OC(=O)COC(=O)C(=O)O)cc1N
```

Fill with an example Clear Run!

Şekil 2. SwissADME’nin araştırmacılara sunduğu örnek molekül SMILES bilgileri

SwissADME, kolay ve pratik bir arayüze sahiptir. Analiz sonuçlarının değerlendirilmesine yardımcı kullanıcıya büyük kolaylık sağlayan görselleri (boiled-egg, biyoyararlanım radarı) de araştırmacılara sunmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar bu aracı diğer araçlara göre daha çok tercih ettikleri düşünülmektedir. Analiz sonucunda aşağıdaki bilgiler gelmektedir (Şekil 3).

Show BOILED-Egg

Retrieve data:  POWERED BY ChemAxon

Şekil 3. SwissADME analiz çıktısı

1.1 SwissADME Analiz Adımları

SwissADME analizi üç farklı seçenek kullanılarak gerçekleştirilebilir. Fakat burada önemli olan her üç durumda da SMILES bilgisi kullanılarak analizin gerçekleştirilmesidir. Bir başka ifade ile SwissADME analizi için ihtiyaç duyulan bilgilerin erişiminde üç farklı seçenek kullanılarak analiz gerçekleştirilmektedir. Birincisi ve en çok tercih edilenin PubChem veritabanından veya farklı veritabanlarından elde edilen küçük moleküle ait kanonik SMILES bilgisi kullanılarak, ikincisi 2 boyutlu moleküler yapı çizdirilerek, üçüncüsü ise 2 boyutlu moleküler yapı dosyadan veya bir veritabanından aktararak analizin gerçekleştirilmesidir. Üçüncü seçeneği oluşturan 2 boyutlu moleküler yapı PubChem, DrugBank veya farklı veritabanlarından indirilip, indirildiği dosyadan aktararak kullanılabilir. Aşağıda sırası ile analiz seçeneği ve analiz seçeneğine ait adımlar anlatılmıştır.

Birinci Analiz Seçeneği ve Adımları

“SMILES Bilgisi Giriş Paneli” kullanılarak, moleküle ait SMILES bilgisi “Enter a list of SMILES here:” kısmına yazılarak veya yapıştırılarak (Şekil 3)

SwissADME analizi gerçekleştirilebilir. Analize ait sonuçları aynı sayfada görüntülenmektedir.

Analiz Adımları:

Adım1: Moleküle ait kanonik SMILES’inin PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) veritabanı yardımıyla belirlenmesi.

Adım2: SwissADME web sitesinde “Enter a list of SMILES here:” kısmına belirlenen ilgili molekül/lerin SMILES bilgilerinin yapıştırılması veya yazılması.

- Burada SMILES bilgisinden sonra bir boşluk bırakılarak molekülün ismi de yazılabilir.

- Ayrıca birden fazla molekül aynı anda analiz edilebilir.

- Her satıra bir molekül gelecek şekilde birden fazla moleküllere ait SMILES bilgileri her satırda bir molekül bilgisi olacak şekilde birden fazla molekül aynı anda analiz edilebilir.

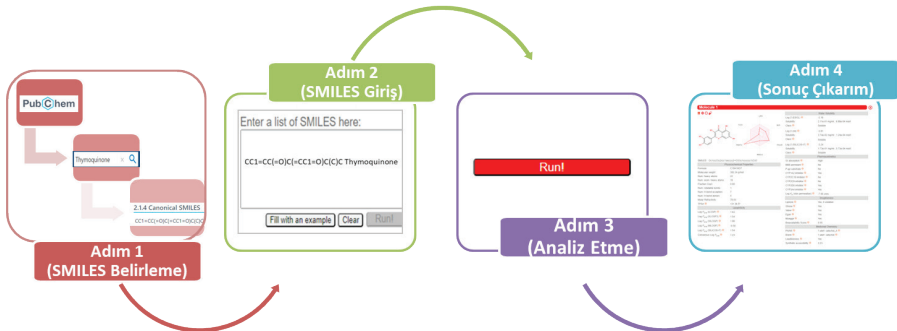
Adım3: “Çalıştırma butonu” içerisinde yer alan “Run” tıklanarak analizin başlatılması.

Adım4: Analiz çıktılarının değerlendirilmesi ve yorumlanması.

- Analiz sonuçları aynı sayfada görüntülenmektedir.
- Birden fazla küçük molekül analiz edilmiş ise her moleküle özgü bir panel, analiz sonuçlarını içermektedir.

Önemli Nokta: Bu analiz seçeneği aynı anda birden fazla molekülün analiz edilmesine imkan sağlamaktadır. Ayrıca eğer istenilirse SMILES bilgilerinin sonuna bir boşluk bırakılarak molekülün adı yazılabilir.

Yukarıda verilen adımları şekildeki (Şekil 4) gibi özetleyebiliriz.



Şekil 4. Kanonik SMILES bilgisi kullanılarak SwissADME analizi

İkinci Analiz Seçeneği ve Adımları:

2 boyutlu moleküler yapı çizdirilerek SwissADME analizinin gerçekleştirilmesi (Şekil 4) ikinci analiz seçeneğini oluşturmaktadır. Yeni tasarlanan moleküllerin özelliklerinin belirlenmesinde veya olan bir moleküle yeni eklemeler veya çıkarmalar yapılarak özelliklerinin belirlenmesinde bu kullanılabilir.

Analiz Adımları:

Adım1: “ChemAxon'un Marvin JS” moleküler çizim programı kullanılarak 2 boyutlu moleküler yapı çizdirilir.

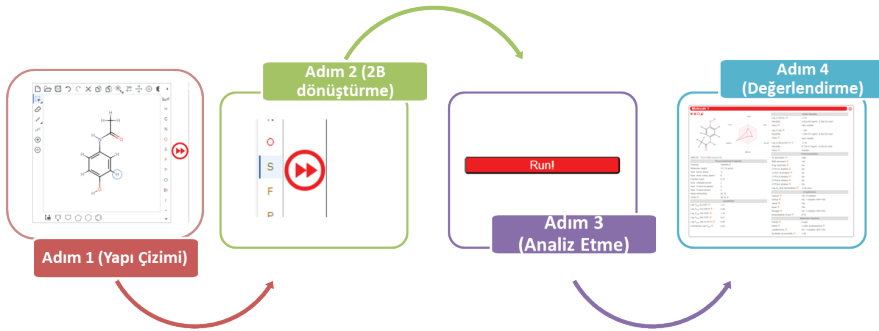
Adım2: 2B yapı çizdirildikten sonra “Dönüştürme Butonu” aktifleşir (yapı çizdirilince kırmızı renkli oluyor) ve “Dönüştürme Butonu” tıklanılarak çizdirilen yapıya ait SMILES bilgisine dönüştürülerek “Enter a list of SMILES here:” kısmına aktarılır.

• Bu adım sonrası “SMILES Bilgisi Giriş Paneli” kullanılarak gerçekleştirilen son iki adım ile aynıdır.

Adım3: “Run” tıklanarak analiz edilmesi.

Adım4: Analiz çıktılarının değerlendirilmesi ve yorumlanması.

Bu verilen adımları aşağıdaki şekil (Şekil 5) özetlemektedir.



Şekil 5. 2 boyutlu yapı çizdirilerek SwissADME analizi

Üçüncü Analiz Seçeneği ve Adımları:

2 boyutlu moleküler yapı dosyadan veya veritabanından aktarılarak SwissADME analizi gerçekleştirilebilir (Şekil 5).

Analiz Adımları:

Adım1: PubChem veritabanı yardımıyla molekülün 2 boyutlu yapısı SDF formatında indirilir.

Adım2: Dosyadan veri alma butonu iconu tıklanır.

- İmport → Open file → dosya Seç tıklanır ve indirilen sdf dosyası seçilir.

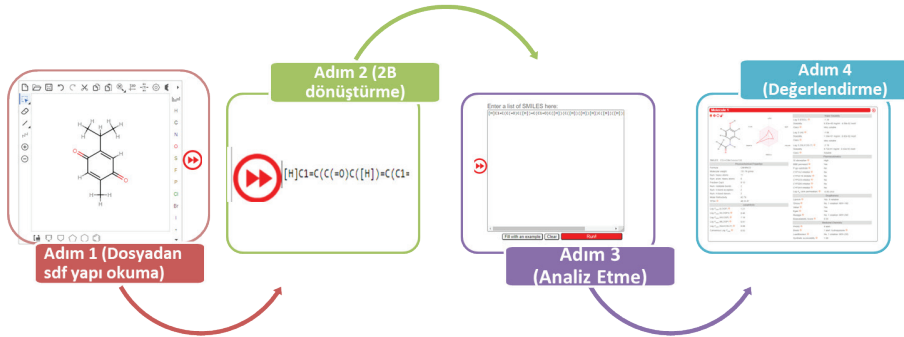
- Böylece Marvin JS alanına molekülün 2 boyutlu yapısı gelir.

Adım3: Moleküler yapı geldikten sonra aktifleşen kırmızı renkli çift ok düğmesine (dönüştürme butonu) tıklanarak yapı SMILES bilgisine dönüştürülmesi için tıklanılır ve “Enter a list of SMILES here:” kısmına SMILES formatına dönüştürülerek aktarılır.

Adım3: “Run” tıklanarak analiz edilmesi.

Adım4: Analiz çıktılarının değerlendirilmesi ve yorumlanması.

Yukarıda verilen bu adımlar kullanılarak SwissADME analizi gerçekleştirilebilir. Bu adımları şekildeki (Şekil 6) gibi özetleyebiliriz.



Şekil 6. Moleküle ait sdf yapısının dosyadan okunarak SwissADME analizi

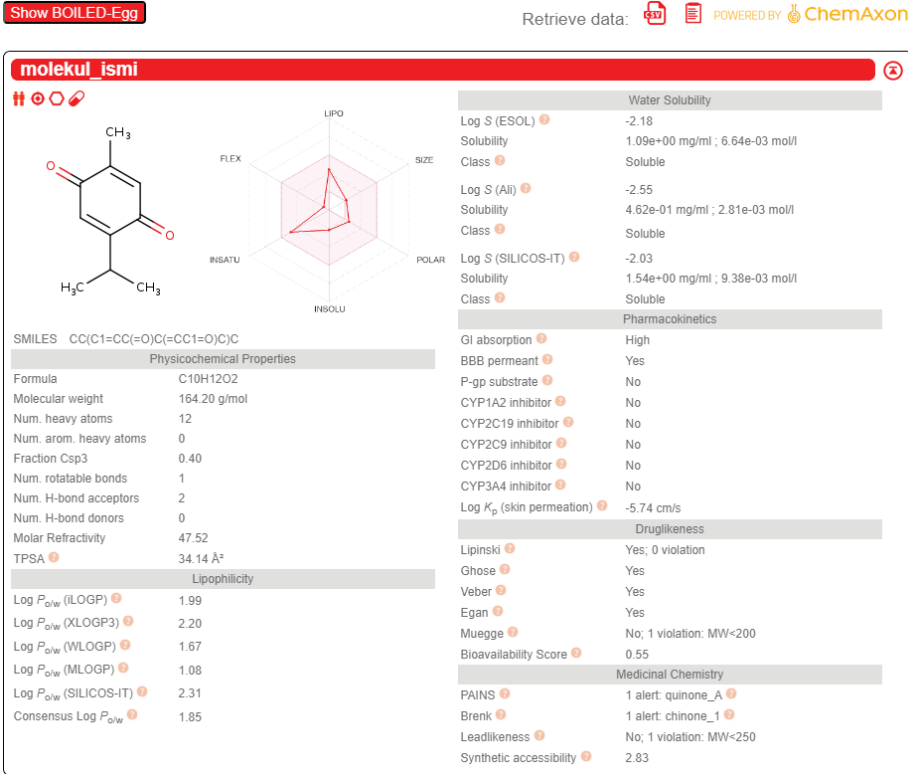
Yukarıdaki adımlar kullanılarak SwissADME analizi çalıştırılır. SwissADME analiz sonucunda aynı sayfada aşağıda verilen bilgiler ile gelmektedir (Şekil 6).

1.2 SwissADME Analiz Çıktıları

SwissADME analizi için moleküle ait kanonik SMILES bilgisi kullanılarak analiz gerçekleştirilmektedir. Analiz sonucunda aşağıda verilen şekilde (Şekil 7) yer alan bilgiler araştırmacılara sunulmaktadır. Bu bilgilerden yararlanılarak moleküllerin, ilaç benzerliği özellikleri in siliko olarak değerlendirilebilir.

Analiz sonuçları öncelikle “Boiled-Egg” grafiği ve analiz sonuçlarının indirilmesine imkan sağlayan “Retrieve data” kısmı ile başlamaktadır (Şekil 7). Devamında molekülün ismi yer almaktadır. Analizi esnasından moleküle ait SMILES bilgisinden sonra bir boşluk bırakarak molekülün ismi yazılmış

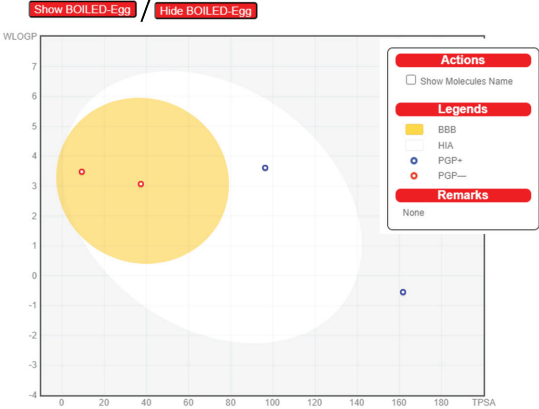
ise bu isim yer almaktadır. Eğer molekül ismi yazılmamış ise “Molecule 1, Molecule 2, ..., Molecule n” olarak isimlendirilmektedir. Sonrasında ise 2 boyutlu kimyasal yapısı, kanonik SMILES bilgisi, molekülün ilaca benzerliğini gösteren Biyoyararlanım Radarı ve diğer özelliklere ait (Physicochemical Properties- Fizikokimyasal Özellikler, Lipophilicity-Lipofiliklik, Water Solubility-Su çözünürlüğü, Pharmacokinetics-Farmakokinetik, Druglikeness-İlaç Benzerliği ve Medicinal Chemistry-Tıbbi Kimya) bilgiler yer almaktadır.



Şekil 7. SwissADME analiz sonucunda gelen bilgiler

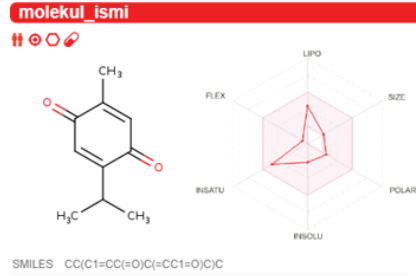
Analiz sonucunda gelen bilgiler kısaca neyi ifade ettiği aşağıda tabloda açıklanmaya çalışılmıştır (Tablo 3).

Tablo 1. SwissADME analiz çıktıları

Analiz sonucunda gelen bilgiler	Görseli ve Açıklaması
Retrieve data	Retrieve data:  Analiz sonuçlarının csv uzantılı olarak indirilmesine imkan sağlamaktadır. Burada “Retrieve data” alanında bulunan  (csv) ikonuna tıklanarak analiz sonuçları “swissadme.csv” olarak indirilmektedir. Daha sonra istenilen formata (xlsx, vb.) dönüştürülerek analiz sonuçları filtrelenerek değerlendirilebilir, yorumlanabilir.
Show BOILED-egg	 Beyinde veya bağırsaklarda ilaç geçirgenliğini incelemek için geliştirilmiş bir grafik yöntemidir. “Show BOILED-Egg” tıklanarak boiled-egg gösterilir. Küçük bileşiklerin lipofilikliği ve polaritesinin doğru bir tahminini sağlamada kullanılan mükemmel bir yöntem olarak bilinmektedir [16]. BOILED-Egg grafiği, sorgulanan tüm moleküller için HIA (Human Intestinal Absorption- İnsan Bağırsak Emilimi), BBB (Blood-Brain Barrier-Kan beyin bariyeri) geçirgenliği ve P-gp substratlarının genel bir değerlendirmesini araştırmacılara sunmaktadır (Jia vd. 2020). Yumurta şeklindeki modelde bulunan bölgelerin renklerin anlamları aşağıdaki gibidir. • Yuvarlak sarı bölge, BBB geçirgenlik bölgesini temsil etmektedir. • Oval beyaz bölge, beyaz kısım HIA emilim/absorpsiyon bölgesini temsil etmektedir. • Gri bölge, düşük emilim ve sınırlı beyin nüfuzu kategorisine giren molekülleri ifade etmektedir. • Gri bölge, düşük emilim ve sınırlı beyin geçirgenliği kategorisine giren molekülleri ifade eder. Grafikğin sol tarafında bulunan Actions, Legends, Remarks molekül hakkında bilgiler içermektedir. • Actions: Molekülün ismini görmemize imkan tanımaktadır. • Legends: Moleküllerin bulunduğu bölge ve biyolojik zardan akış yeteneği yönü hakkında bilgi sunmaktadır. • Remarks: Grafik dışında molekülün olup olmadığının bilgisini vermektedir. Ayrıca sorgu molekülleri üzerine imleç getirildiğinde molekülün ismini ve 2 boyutlu yapısını görebiliriz.

Analiz sonucunda gelen bilgiler

Görseli ve Açıklaması



Molekül ismi, 2 boyutlu yapısı, biyoyararlanım radarı ve SMILES bilgisi

Sorgu molekülün isminin hemen altında, molekülün diğer SwissDrugDesign araçlarına tek tıklamayla gönderilmesine olanak tanıyan dört kırmızı renkli simge (**H O N**) yer alır. Sonrasında molekül ait 2 boyutlu yapı, SMILES bilgisi ve Biyoyararlanım radarı yer alır.

Biyoyararlanım radarı, bir molekülün ilaca benzerliğine ilk bakışı sağlamaktadır (Daina vd. 2017). Altı fizyokimyasal (lipophilicity (XLOGP3), size (MW- Molecular Weight), polarity (TPSA), solubility (log S), saturation (sp3), flexibility (RB-Rotatable Bonds)) özellik dikkate alınarak molekülün ilaca benzerliğini göstermektedir. Noktalar radarın pembe bölgesinin içinde kalırsa molekülün ilaç benzeri olduğu kabul edilir. Oluşturulan radar çoğunlukla tüm fizikokimyasal özellikleri dikkate almaktadır (Bakchi vd. 2022). Radar içerisinde yer alan pembe alan, oral biyoyararlanım için en uygun özellik değerlerinin aralığını temsil etmektedir. Unutmamak gerekir ki bazen radarda belli özelliklere küçük sapmalar olsa araştırmanın hassasiyetine göre bu sapma gösteren molekülünde seçilebilir olacağıdır.

Analiz sonucunda gelen diğer özellikler “Physicochemical Properties-Fizikokimyasal Özellikler”, “Lipophilicity- Lipofiliklik”, “Water Solubility-Su çözünürlüğü”, “Pharmacokinetics Farmakokinetik”, “Druglikeness-İlaç Benzerliği” ve “Medicinal Chemistry-Tıbbi Kimya” özellikleridir. Bu özellikler kullanılarak molekülün ADME/T özellikleri hakkında bilgiler incelenmektedir. ADME/T özelliklerinin in siliko olarak belirlenmesi araştırmacıların klinik deneylerdeki başarı oranını artırmanın yanında pek çok farklı avantaj (zamandan tasarruf, maliyetten tasarruf, iş gücünden tasarruf vb.) sağlamaktadır. Aşağıda verilen paneller, çeşitli ADME özelliklerine göre kategorilere ayrılmaktadır.

Physicochemical Properties (Fizikokimyasal özellikleri)		Lipophilicity (Lipofiliklik)		Water Solubility (Su çözünürlüğü)	
Formula	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	Log <i>P</i> _{o/w} (iLOGP) H	1.99	Log <i>S</i> (ESOL) H	-2.18
Molecular weight	164.20 g/mol	Log <i>P</i> _{o/w} (XLOGP3) H	2.20	Solubility	1.09e+00 mg/ml ; 6.64e-03 mol/l
Num. heavy atoms	12	Log <i>P</i> _{o/w} (WLOGP) H	1.67	Class H	Soluble
Num. arom. heavy atoms	0	Log <i>P</i> _{o/w} (MLOGP) H	1.08	Log <i>S</i> (Alt) H	-2.55
Fraction Csp ³	0.40	Log <i>P</i> _{o/w} (SILICOS-IT) H	2.31	Solubility	4.62e-01 mg/ml ; 2.81e-03 mol/l
Num. rotatable bonds	1	Consensus Log <i>P</i> _{o/w} H	1.85	Class H	Soluble
Num. H-bond acceptors	2			Log <i>S</i> (SILICOS-IT) H	-2.03
Num. H-bond donors	0			Solubility	1.54e+00 mg/ml ; 9.38e-03 mol/l
Molar Refractivity	47.52			Class H	Soluble
TPSA H	34.14 Å ²				
Pharmacokinetics (Farmakokinetik)		Druglikeness (İlaç benzerliği)		Medicinal Chemistry (Tıbbi Kimya)	

Analiz sonucunda gelen bilgiler**Görseli ve Açıklaması**

GI absorption	High
BBB permeant	Yes
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	No
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	No
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	No
Log K_p (skin permeation)	-5.74 cm/s

Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	No; 1 violation: MW<200
Bioavailability Score	0.55

PAINS	1 alert: quinone_A
Brenk	1 alert: chinone_1
Leadlikeness	No; 1 violation: MW<250
Synthetic accessibility	2.83

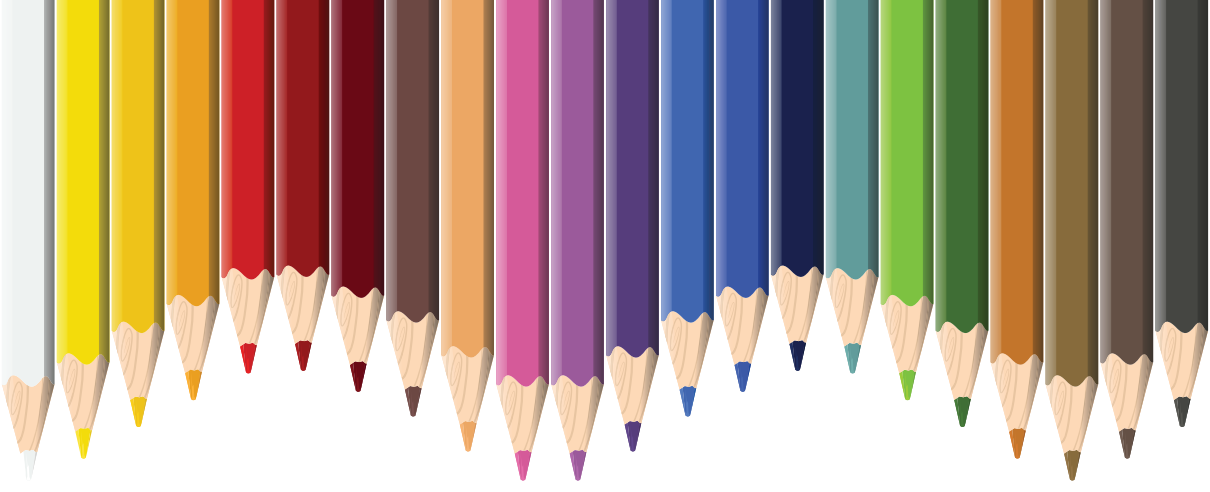
SwissADME analiz çıktılarının değerlendirilmesinde çalışmalarda çoğunlukla Molecular weight (MW (g/mol)), Num. heavy atoms (HA), Num. rotatable bonds (RB), Num. H-bond acceptors (HBA), Num. H-bond donors (HBD), Log_{P_{o/w}} (MLOGP), GI absorption, BBB permeant, Lipinski, Bioavailability Score özellikleri dikkate alınarak moleküllerin fizikokimyasal özellikler, farmakokinetik, ilaca benzerlik ve tıbbi kimya uygunluğu değerlendirilmektedir (Bakchi vd. 2022). Yapılan bilimsel çalışmalarda klinik denemeler öncesinde bu özelliklerin değerlendirilmesi önemli görülmektedir. Ayrıca bu özellikler ADMET (Absorption, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon ve Toksisite) özelliklerinin in siliko olarak belirlenmesinde kullanılmaktadır. İnsanların yaşamlarını olumsuz yönde etkileyen ve günümüzde ölüm oranlarının büyük bir kısmını oluşturan kanserde hedefe yönelik terapilerin in siliko olarak değerlendirilmesi araştırmacılara kolaylık sağlamaktadır. Aynı zamanda klinik deneylerden önce bu ADMET özelliklerinin belirlenmesinde gereksiz hayvan kullanımı azaltarak hayvan kaynaklarından tasarruf edilebilir. Aynı zamanda ADME/T analizleri, ilacın dokular arasındaki dağılımını değerlendirmede kullanılabilir. İlaç benzerliği özelliklerinin belirlenmesinde sadece SwissADME aracı değil bu araca benzer yukarıda giriş kısmında verilen araçlarda kullanılmaktadır. Hedefe yönelik kanser tedavilerinde ilaçların emilim özellikleri, biyoyararlanabilirlikleri in siliko olarak belirlenebilir.

Yapılan in siliko çalışmaların sonuçları, analiz edilen bileşiklerin umut verici fizikokimyasal ve farmakokinetik, ilaca benzerlik özelliklere sahip olup olmadığı hakkında araştırmacılara bilgi sunmaktadır. Ancak burada önemli olan ve unutmamamız gereken nokta, analiz sonuçlarını değerlendirirken elde edilen bilgilerin sadece ön bir anlayış sağladığını, deneysel çalışmaların ve derinlemesine değerlendirmelerin önemli olduğudur.

Referanslar

- Bakchi, Bulti, Ambati Dileep Krishna, Ekambarapu Sreecharan, Veeramallu Bala Jaya Ganesh, Muraboina Niharika, Suryadevara Maharshi, Srinivasa Babu Puttagunta, Dilep Kumar Sigalapalli, Richie R. Bhandare, and Afzal B. Shaik. 2022. "An Overview on Applications of SwissADME Web Tool in the Design and Development of Anticancer, Antitubercular and Antimicrobial Agents: A Medicinal Chemist's Perspective." *Journal of Molecular Structure* 132712.
- Banerjee, Priyanka, Andreas O. Eckert, Anna K. Schrey, and Robert Preissner. 2018. "ProTox-II: A Webserver for the Prediction of Toxicity of Chemicals." *Nucleic Acids Research* 46(W1):W257–63.
- Daina, Antoine, Olivier Michielin, and Vincent Zoete. 2017. "SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules." *Scientific Reports* 7:42717.
- Dhanda, Sandeep Kumar, Deepak Singla, Alok K. Mondal, and Gajendra P. S. Raghuva. 2013. "DrugMint: A Webserver for Predicting and Designing of Drug-like Molecules." *Biology Direct* 8(1):1–12.
- Dong, Jie, Ning-Ning Wang, Zhi-Jiang Yao, Lin Zhang, Yan Cheng, Defang Ouyang, Ai-Ping Lu, and Dong-Sheng Cao. 2018. "ADMETlab: A Platform for Systematic ADMET Evaluation Based on a Comprehensively Collected ADMET Database." *Journal of Cheminformatics* 10(1):1–11.
- Gfeller, David, Aurélien Grosdidier, Matthias Wirth, Antoine Daina, Olivier Michielin, and Vincent Zoete. 2014. "SwissTargetPrediction: A Web Server for Target Prediction of Bioactive Small Molecules." *Nucleic Acids Research* 42(W1):W32–38.
- Gfeller, David, Olivier Michielin, and Vincent Zoete. 2012. "SwissSidechain: A Molecular and Structural Database of Non-Natural Sidechains." *Nucleic Acids Research* 41(D1):D327–32.
- Grosdidier, Aurelien, Vincent Zoete, and Olivier Michielin. 2011. "SwissDock, a Protein-Small Molecule Docking Web Service Based on EADock DSS." *Nucleic Acids Research* 39(suppl_2):W270–77.
- Jia, Chen-Yang, Jing-Yi Li, Ge-Fei Hao, and Guang-Fu Yang. 2020. "A Drug-Likeness Toolbox Facilitates ADMET Study in Drug Discovery." *Drug Discovery Today* 25(1):248–58.
- Lagorce, David, Lina Bouslama, Jerome Becot, Maria A. Miteva, and Bruno O. Villoutreix. 2017. "FAF-Drugs4: Free ADME-Tox Filtering Computations for Chemical Biology and Early Stages Drug Discovery." *Bioinformatics* 33(22):3658–60.
- Olasupo, Sabitu Babatunde, Adamu Uzairu, Gideon Adamu Shallangwa, and Sani Uba. 2021. "Computer-Aided Drug Design and in Silico Pharmacokinetics Predictions of Some Potential Antipsychotic Agents." *Scientific African* 12:e00734.

- Ursu, Oleg, and Tudor I. Oprea. 2010. "Model-Free Drug-Likeness from Fragments." *Journal of Chemical Information and Modeling* 50(8):1387–94.
- Wirth, Matthias, Vincent Zoete, Olivier Michielin, and Wolfgang H. B. Sauer. 2013. "SwissBioisostere: A Database of Molecular Replacements for Ligand Design." *Nucleic Acids Research* 41(D1):D1137–43.
- Yang, Hongbin, Chaofeng Lou, Lixia Sun, Jie Li, Yingchun Cai, Zhuang Wang, Weihua Li, Guixia Liu, and Yun Tang. 2019. "AdmetSAR 2.0: Web-Service for Prediction and Optimization of Chemical ADMET Properties." *Bioinformatics* 35(6):1067–69.
- Zoete, Vincent, Michel A. Cuendet, Aurélien Grosdidier, and Olivier Michielin. 2011. "SwissParam: A Fast Force Field Generation Tool for Small Organic Molecules." *Journal of Computational Chemistry* 32(11):2359–68.
- Zoete, Vincent, Antoine Daina, Christophe Bovigny, and Olivier Michielin. 2016. "SwissSimilarity: A Web Tool for Low to Ultra High Throughput Ligand-Based Virtual Screening."
- URL1: www.molecular-modelling.ch/swiss-drug-design.html).



Bölüm 4

İNSAN VÜCUDUNDAKİ BEZLER

GLANDULAE ANATOMİSİ - I

Özlem KANBER UZUN¹

Canan ERTEMOĞLU ÖKSÜZ²

Şahi Nur KALKIŞIM³

1 Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İlk ve Acil Yardım Programı, ozlemuzun@ktu.edu.tr Orchid ID: 0000-0002-9875-0605

2 Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik Programı, certemoglu@ktu.edu.tr Orchid ID: 0000-0002-2020-7661

3 Öğr. Gör. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, skalkisim@ktu.edu.tr Orchid ID: 0000-0003-2248-5558

Glandulae Salivariae

Tükürük adı verilen salgıyı sentezleyen ve bu salgılarını bir kanal ile mu-koza yüzeyine ileten, cavitas oris mukozasında ve çevresinde yerleşen bezle-rin tamamına glandulae (gl.) salivariae (tükürük bezi) adı verilir (1). İnsan-larda gl. parotidea, gl. submandibularis ve gl. sublingualis olmak üzere üç çift majör tükürük bezi bulunur (2). Tükürüğün büyük kısmını salgılayan bu bezler salgıyı bir kanal ile ağız boşluğuna iletir. 3 büyük tükürük bezi (glandulae salivariae majores) ile birlikte, solunum ve sindirim yollarının üst bölü-mü olan aerodigestive mukozada yerleşen, yaklaşık bin civarında da küçük tükürük bezleri (glandulae salivariae minores) bulunur. Gll. salivariae minores içinde ağız boşluğu mukozasının altında bulunan, salgılarını küçük kanalları ile cavum oris'e boşaltan, gll. buccales, gll. labiales, gll. palatinae ve gll. lin-guales'ler bulunur. Gll. linguales, gll. linguales anteriores (Blandin ve Nuhn bezleri) ve gll. lingualies posteriores (Von Ebner bezleri) olmak üzere ikiye ayrılır. Ayrıca, tuba auditiva yakınında bulunan submukozada mikroskobik serömüköz bezlerin (tuba auditiva ve tuba auditiva eustachii) varlığı da göz-lenmiştir (1).

Tükürüğün, konuşma, yutma, yeme, tad alma, diş sağlığının ve ağız den-gesinin korunmasını sağlamak için oral kaviteyi kayganlaştırma – yağlama (lubrikasyon), aynı zamanda koruyucu işlevler sağlama ve sindirime yardımcı olma gibi birçok işlevi vardır (2). Tükürük bezleri esas olarak, seröz, müköz veya serömüköz tipte asinoslara sahiptirler (1). Asiner hücreler, extrasellü-ler matris, miyoepitelyal hücreler, miyofibroblastlar, immün hücreler, endotel hücreleri, stromal hücreler ve sinir lifleri ile çevrilidir. Kanallar, tükürüğü ductus excretorius yoluyla ağız boşluğuna atılmadan önce taşır. Her bezde-ki farklı asiner hücre türleri, farklı türde tükürük oluşmasına neden olur. Gl. parotidea seröz asinilerden oluşur ve sulu seröz tükürük üretir. Gl. subman-dibularis ve gl. sublingualis'in her ikisi de hem muköz hem de seröz asini içeren karışık bezlerdir. Gl. submandibularis'de seröz asiner hücreler çoğun-lukta olup daha az müköz hücresi bulunurken, gl. sublingualis'ler çoğunlukla müköz asiner hücrelerden oluşur (2).

Gl. parotidea, tükürük bezlerinin en büyüğü olup, ortalama 14-30 gr ağır-lığa sahiptir. Saf seröz salgı yapan tübüloalveolar tipte bir bezdir. Arcus zy-gomaticus, ramus mandibulae ve m. sternocleidomastoideus'un aşağısında, meatus acusticus externus'un anteroinferior'unda ve processus mastoideus'un önünde m. masseter'in üzerinde yer alır. Ductus parotideus (Stenon - Sten-sen kanalı) aracılığıyla salgısını vestibulum oris'e boşaltır (1). Stensen kanalı, musculus (m.) masseter'i geçip m. buccinator'a nüfuz ettikten sonra ikinci maksiller molar diş yakınındaki bukkal mukozada ağız boşluğuna girer (2). Bununla birlikte, bazı insanlarda varyatif olarak ductus parotideus ve arcus zygomaticus arasından ve m. masseter üzerinden öne doğru uzanan, gl. paroti-dea accessoria adı verilen bez yapıları da görülebilir. Gl. parotidea'nın cerrahi

müdahalesinde yüzde ipsilateral tam veya kısmi felç oluşma riski bulunduğu için, nervus (n.) facialis veya dallarının hasar almaması oldukça önemlidir. Bez kan yoluyla gelen virüslerle enfekte olabilir ve sonucunda kabakulak gelişebilir ve bu virüs ductus parotideus'u tutabilir. Gl. parotidea'daki ağrı n. auriculotemporalis tarafından innerve edilen dışkulak yolu, kulak kepçesi, şakak ve çene eklemine yansıyabilir. Öte yandan gl. parotidea cerrahisi sonrası veya bezin delici yaralanmaları sonucunda, çiğneme ve yemek yeme sırasında, n. auricularis magnus ve n. auriculotemporalis tarafından innerve edilen gl. parotidea alanında kızarma ve terleme ile kendini gösteren Frey Sendromu görülebilir (1).

Bir ceviz büyüklüğünde ve 7-12 gr ağırlığında oval veya yuvarlak bir bez olan *gl. submandibularis*'in büyük bir bölümü, trigonum submandibulare'de yer alır. Wharton kanalı (ductus submandibularis) *gl. submandibularis*'in ana boşaltım kanalıdır (2). Bu kanal aracılığıyla bez, cavum oris propria'da caruncula sublingualis'e açılır. Bez büyük oranda seröz asinüslerden ve daha az oranda müköz asinuslar'dan oluşur. Bununla birlikte, her iki asinar hücrelere birlikte sahip olan, müköz asinuslar etrafında, yarım ay şeklinde seröz asinar hücreleri de içeren karışık asinuslar da sıklıkla görülmektedir.

Gl. sublingualis, badem şeklinde, 3-4 gr ağırlığında bir bezdir ve majör tükürük bezlerinin en küçüğüdür. Serömüköz tipte salgı yapar ve müköz asinuslar çoğunluktadır. Az sayıda seröz asinusa sahiptir, bunlar daha çok karışık asinus şeklinde bulunur (1). *Gl. sublingualis*'de Rivinus kanalları adı verilen küçük kanallar ve caruncula sublingualis'de Wharton kanalına bağlanan ortak bir kanal olan Bartholin kanalı bulunur (2). *Gll. salivariae minores* yanak ve dil kas lifleri veya submukoza bağ dokusuna karışmaksızın bir bağ dokusu kapsülünden yoksundurlar. *Gll. labiales*, m. orbicularis oris ile mukoza arasında bulunur ve salgılarını vestibulum oris'e boşaltan çok sayıda küçük tükürük bezleri ihtiva eder. *Gll. buccales* m. buccinator ile mukoza arasında yer alır. *Gll. Molares*; bu bezlerin kanallarının m. buccinator'u delerek üst ikinci premolar (dens premolares II) diş hizasında vestibulum oris'e açılan kısmıdır. *Gll. buccales* ve *gll. labiales*'lerde daha çok seröz yarımaya sahip, müköz asinuslar bulunur. Bunların dışında, *gll. palatinae*, palatum molle ve uvula submukozasında, palatum durum'un posterolateralinde, lamina propria'da yerleşen glandüler kümeler ve *gl. sublingualis*'in posterior uzantısından çıkıp palatum molle'de yerleşen bezlere kadar uzanan ve *gl. glossopalatinae* adı verilen bezlerin de varlığı gözlenmiştir (1).

Majör tükürük bezleri oldukça vaskülarize ve innervedir. Gl. parotidea'nın kanlanması arteria (a.) temporalis superficialis'in dalı olan a. transversa faciei tarafından sağlanır ve Stensen kanalı boyunca geçer. A. carotis externa'nın dalı olan a. facialis, *gl. submandibularis*'in kanlanmasını sağlar ve mandibula'nın alt sınırını geçmeden önce bezin kapsülünden geçer. N. facialis lenf düğümlerini de içeren ve derin servikal fasyanın yüzeyel tabaka-

sı ile devam eden gl. parotidea kapsülü ile yakından ilişkilidir. N. facialis'in hasarı ve bunun sonucunda ortaya çıkan hemifasiyal paralizi, gl. parotidea tümör rezeksiyonu ameliyatları için önemli bir risk oluşturur. N. lingualis, ağız tabanındaki Wharton kanalıyla yakından ilişkilidir. Bu nedenle n. lingualis hasarı, tükürük taşlarının çıkarılması için ağız tabanının cerrahi olarak araştırılmasının olası bir komplikasyonudur. Gl. submandibularis kapsülü, derin servikal fasyanın yüzeyel tabakasının bir parçasıdır. Lenf düğümleri bezin kapsülü içinde değildir ancak mandibula'nın alt sınırının ve m. digastricus'un ön ve arka karınlarının sınırları tarafından oluşturulan anatomik bir bölge olan trigonum submandibulare'ye bitişiktir (2).

Glandulae Lacrimalis

Gl. lacrimalis, gözyaşı şeklinde bir bezdir ve primer işlevi gözyaşı filminin sulu kısmını salgılamak ve böylece oküler yüzeyi korumaktır (3). Os frontale'nin orbital yüzünün lateral tarafındaki fossa glandulae lacrimalis'te yer alır (4, 5). Pars orbitalis ve pars palpebralis olmak üzere iki parçası vardır. Bu parçaların arasında m. levator palpebrae superioris'in tendonu bulunur. Pars orbitalis, palpebral parçaya göre daha büyüktür. M. levator palpebrae superioris'in üzerinde devam eder ve üst yüzü periorbita'ya, alt yüzü ise m. levator palpebrae superioris'in fascia'sına tutunur. Pars palpebralis ise üst göz kapağının lateral kısmında ve m. levator palpebrae superioris'in aponörozunun altında yer alır. Gl. lacrimalis'in pars palpebralis'i ameliyatla çıkarıldığı zaman bezin tüm fonksiyonu ortadan kalkar. Orbital parçanın 4-5 adet olan kanalı palpebral parçanın içerisinden geçerek buradaki kanallar ile birleşip fornix conjunctivae superior'un lateral kısmına açılır. Palpebral parçanın 7-8 adet olan kanalı ise direkt olarak fornix conjunctivae superior'un lateral kısmına açılır (4). Histolojik bileşimi karışık seröz ve müsinoz asinüsler, mioepitelyal hücreler ve birbirine bağlanan küçük kanallardan oluşur (3).

Bulbus oculi'nin nemli kalması için belli miktarda gözyaşının sürekli olarak salgılanması gereklidir. Gözyaşının salgılanması ve bulbus oculi'nin üzerinde tekrar toplanarak burun boşluğuna boşalmasıyla ilgili bez ve kanallara apparatus lacrimalis adı verilir. Apparatus lacrimalis'i oluşturan yapılar; glandula lacrimalis, canaliculus lacrimalis superior, canaliculus lacrimalis inferior, saccus lacrimalis ve ductus nasolacrimalis'tir. Canaliculus lacrimalis; papilla lacrimalis'lerin apex'lerinde bulunan punctum lacrimale'lerden başlayan kanallardır. Canaliculus lacrimalis superior daha ince ve kısadır. M. orbicularis oculi'nin pars lacrimalis'inin kas lifleri kasılarak papilla lacrimalis'te bir sfinkter oluşturur. Saccus lacrimalis; ductus nasolacrimalis'in genişlemiş üst ucudur ve 12-15 mm. uzunluğundadır. Fossa sacci lacrimalis içerisinde bulunur. Canaliculi lacrimalis'ler, saccus lacrimalis'in lateral duvarına açılır. M. orbicularis oculi'nin pars lacrimalis'i, saccus lacrimalis'in arkasından geçer ve bu kasa ait lifler kasılınca saccus lacrimalis sıkışarak küçülür. Böylece içindeki gözyaşını ductus nasolacrimalis'e iletir. Ductus nasolacrimalis;

meatus nasi inferior ile saccus lacrimalis arasında yer alan yaklaşık 18 mm. uzunluğundaki membranöz bir kanaldır (4). Cavitas nasi'de meatus nasi inferior'a açılır. Deliği plica lacrimalis denilen müköz zar plikası ile kapatılır. Bu kapakçık burundan nefes alındığında havanın kanalcıktan saccus lacrimalis'e girmesini önler (5).

Gl. lacrimalis içindeki interlobüler kanallar, pars orbitalis'i pars palpebralis'e bağlar. Gözyaşı sıvısı, boşaltım kanalları yoluyla her iki lacrimal parçadan üst konjonktival fornikse salgılanır ve pars palpebralis'ten gelen 2 ila 5 kanal, alt konjonktival fornikse sıvı salgılar. Gözyaşı bezinden ve diğer dokulardan kaynaklanan gözyaşı sıvısı, nazolakrimal kanal sistemi aracılığıyla buruna boşalır. Gözyaşı sıvısının tamamı başlangıçta gözden punctum lacrimale'ye, ardından canaliculus lacrimalis'e, saccus lacrimalis'e, ductus nasolacrimalis'e, Hasner valfina ve son olarak da buruna boşalır (3).

Bez, aşağıdaki işlevleri yerine getiren üç katmanlı bir yapı olan gözyaşı filminin oluşumunda önemli bir rol oynar: a) oküler yüzey için koruyucu bir bariyer sağlar, b) hava-kornea arayüzünde pürüzsüz bir optik yüzey sağlar, c) döküntülerin uzaklaştırılması için bir ortam görevi görür. Gözyaşı filmi, kornea yüzeyi ile arayüz oluşturan bir iç müsin tabakası, bir orta sulu (aköz) tabaka ve bir dış lipit tabakasından oluşur. Seröz asini gl. lacrimalis'te bulunan baskın dokudur. Gözyaşı filmi sıvısı hacminin çoğunu oluşturan sulu bileşeni salgılar. Kornea yüzeyi bileşim olarak hidrofilitiktir; hidrofobik yüzeye bağlanmak ve hidrofilik bir karakter oluşturmak için ek bir bileşen olan çözünür müsin gerektirir, böylece sulu tabakanın kornea yüzeyine düzgün bir şekilde yapışması sağlanır. Müsin esas olarak konjonktival goblet hücreleri ve konjonktival ve kornea epitelindeki çok katlı skuamöz hücreler tarafından salgılanır. Henle ve Manz lakrimal bezlerinin katkısı minimum düzeydedir.

Gl. lacrimalis'in arteriyel kan kaynağı, a. ophthalmica'nın dalı olan a. lacrimalis'tir. Venöz kan gl. lacrimalis'ten vena (v.) lacrimalis yoluyla geri döner. Orbita ve ilgili yapıların lenfatik drenajı halen devam eden bir araştırma ve tartışma alanıdır (3). Gl. lacrimalis tarafından aközün salgılanması parasempatik ve sempatik uyarıya bir yanıttır. Bez, pons'taki n. facialis'in nucleus lacrimalis'inden gelen lifler yoluyla parasempatik innervasyon alır. Presinaptik parasempatik lifler n. facialis ile birlikte genikulat ganglionu doğru ilerler ve burada ayrılarak n. petrosus major'u oluştururlar. N. petrosus major foramen lacerumdan geçer ve n. petrosus profundus (ganglion cervicale superius'dan sempatik lifler) ile birleşerek pterygoid kanalın sinirini oluşturur. Bu sinir daha sonra ganglion pterygopalatinum üzerinde sinaps yapar. Ganglion pterygopalatinum'dan ayrılan postsinaptik parasempatik lifler, n. zygomaticus ve n. zygomaticotemporalis'i oluşturur. Bu lifler, n. maxillaris'in lakrimal dalı ile birlikte gl. lacrimalis'e ulaşır. Bezin bu parasempatik lifler tarafından innervasyonu ya doğrudan, n. lacrimalis ile iletişim yoluyla dolaylı ya da her ikisi yoluyla olur. Vakaların çoğunda n. zygomaticotemporalis doğrudan gl.

lacrimalis'e girer (3, 6). Bezin sempatik innervasyonu ganglion cervicale superius'tan sağlanır. Bu postsinaptik lifler, n. petrosus major'a katılmadan önce a. carotis interna ile birlikte hareket ederek pterygoid kanalın sinirini oluşturur. Bu sinir ganglion pterygopalatinum'a ulaştığında sempatik lifler sinaps yapmaz ancak gl. lacrimalis'e ulaşan parasempatik liflerle birlikte ilerlemeye devam eder. Gl. lacrimalis'in duyuusal innervasyonu, n. ophthalmicus'un dalı olan n. lacrimalis yoluyla sağlanır (3).

Glandulae Thyroidea

Gl. thyroidea insanlarda gelişen ilk endokrin bezdir (7). Boynun anteriorunda C5 ve T1 vertebraları arasında, m. platysma, m. sternothyroideus ve m. sternohyoideus'un derininde yer alan oldukça vaskülarize bir organdır. 15-20 gr. ağırlığındadır fakat bu değişkenlik gösterebilir. Erkeklerde kadınlara göre daha ağırdır. Yenidoğan bir bebekte yaklaşık 1 gr. ağırlığındadır ve 15 yaşına kadar yılda yaklaşık 1 gr. artar (8). Menstruasyon döneminde ve gebelikte bezin ağırlığında artış meydana gelir. Ağırlık ayrıca kişiye, cinsiyete, coğrafi konuma, beslenme şekline ve mevsime göre değişiklik gösterebilir. (9). İki lob (lobus dexter ve lobus sinister) ve bunları birbirine bağlayan bir isthmus'tan oluşan, H şeklinde, yumuşak ve kırmızımsı bir parankimal organdır. Her lob yaklaşık 4 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde ve 2-3 cm kalınlığındadır. Isthmus yaklaşık 2 cm genişliğinde, 2 cm yüksekliğinde ve 2-6 mm kalınlığındadır. Üst boynuz (superior horn) m. constrictor pharyngis inferior'un lateralinde ve m. sternothyroideus'un arkasında yer alırken, alt kısım (inferior horn) beşinci veya altıncı trakeal halkanın seviyelerine kadar uzanır. Posterolateral bölümde bez, karotis kılıfı ve bileşenleriyle örtülüdür. Bireylerin yaklaşık %50'sinde, lobdan veya isthmus'un üst kısmından çıkan ve yukarıya, genellikle sola doğru yönelen piramidal bir lob (Morgagni veya Lalouette piramidi) bulunur. Gl. thyroidea fascia cervicalis profunda katmanları tarafından sarılır ve önde strep kasları (infrahyoid kaslar) lateralde m. sternocleidomastoideus ile kaplanır. Gerçek tiroid kapsülü beze sıkı bir şekilde yapışktır, tiroid içine doğru çıkıntılar geliştirir, septalar oluşturur ve onu loblara ve lobüllere böler. Tiroid kapsülünün arka tabakası kalındır. Arkada, fascia cervicalis profunda'nın orta tabakası yoğunlaşarak Berry Ligamanı'nı (Suspensory Ligament of Berry) oluşturur ve tiroid loblarını cartilago cricoidea ve ilk iki trakeal halkaya bağlar. Lateral lobların arka yüzeyinde gl. parathyroidea bulunur; normalde dört tane vardır (iki üst ve iki alt) ve bunlar yuvarlaktır ve yaklaşık bir pirinç tanesi büyüklüğündedir (8).

Gl. thyroidea son derece zengin bir kan kaynağına sahiptir ve böbrekten altı kat, beyinden ise nispeten üç ila dört kat daha fazla damar içerdiği tahmin edilmektedir. Kanlanması a. thyroidea superior ve a. thyroidea inferior tarafından sağlanır. A. thyroidea superior a. carotis externa'nın ilk dalıdır. Cartilago thyroidea'nın üst boynuzu seviyesine yakın bir yerde ortaya çıkar. A. thyroidea superior daha sonra öne, aşağıya ve m. sternothyroideus'un arka-

sındaki orta hatta doğru gl. thyroidea'nın lobunun üst kutbuna doğru hareket eder. Bu noktadan itibaren a. thyroidea superior dallanır. Bir dallanma noktası gl. thyroidea'nın dorsal kısmından aşağıya doğru uzanır. Diğer yüzeyel dal, m. sternothyroideus ve m. thyrohyoideus kasları boyunca uzanır ve m. sternothyroideus'un yanı sıra bu kaslara da dallar verir. Yüzeyel dal aşağıya doğru devam ederek krikotiroid dalını verir ve isthmus'u, lateral lobların iç kısımlarını ve varsa piramidal lobu besler (10). Truncus thyrocervicalis a. subclavia'nın ön-üst yüzeyinden çıkar ve biri a. thyroidea inferior olmak üzere üç dala yol ayrılır. A. thyroidea inferior, m. scalenus anterior'un iç sınırında truncus thyrocervicalis'ten ayrılır ve mediale doğru gl. thyroidea'ya doğru ilerler. Arter, gl. thyroidea'nın lateral lobunun arka yüzeyine, dış sınırın üst üçte ikisinin ve alt üçte birinin birleşim seviyesinde ulaşır. A. thyroidea inferior'un en büyük dalı, çıkan servikal dalıdır ve bu dalı, a. thyroidea inferior ile karıştırmamak önemlidir. Popülasyonun %10'unda a. thyroidea ima olarak bilinen ek bir arter daha vardır. Bu arterin truncus brachiocephalicus, arcus aorta, a. carotis communis dextra, a. subclavia, a. pericardiacophrenica, truncus thyrocervicalis, transvers scapular arter veya a. thoracica interna'yı içeren değişken bir kökeni vardır. En sık truncus brachiocephalicus'tan kaynaklanır ve isthmus ve anterior gl. thyroidea'yı besler (11). Venleri, bezin ve trachea'nın ön tarafında bir ağ oluşturur. Bu ağdan kanı, v. thyroidea superior, v. thyroidea media ve v. thyroidea inferior drene eder (4). V. thyroidea superior ve v. thyroidea media dolambaçlı bir yol izler ve sonunda boynun her iki tarafındaki v. jugularis interna'ya boşalır. V. thyroidea inferior, manubrium'un hemen arkasında yer alan v. subclavia'ya veya v. brachiocephalica'ya açılır. Nodi lymphatici pretrachealis, paratrachealis, prelaryngealis, parasternalis ve nodi lymphatici cervicales profunda'ya drene olurlar. Özellikle nodi lymphatici paratrachealis ve alt derin servikal nodlar, isthmus ve alt lateral loblardan lenfatik drenaj alır. Bezin üst kısımları üst nodi lymphatici pretrachealis ve servikal nodlara drene olur (11). Bezi otonom sinir sistemi innerve eder. N. vagus ana parasempatik lifleri sağlarken, truncus sympathicus'un ggl. cervicale superius, medius ve inferius'undan sempatik lifler gelir. Otonom sinir sistemi hormonal üretim veya salgılamının kontrolünde rol oynamaz ancak çoğunlukla damar sistemini etkiler (11, 12).

Gl. thyroidea, bir endokrin bezi olarak işlev görür ve tiroid hormonu ve kalsitonin üretmekten sorumludur, böylelikle metabolizmanın, büyümenin ve kalsiyum gibi elektrolitlerin serum konsantrasyonlarının düzenlenmesine katkıda bulunur. Birçok hastalık süreci tiroid bezini kapsayabilir ve hormon üretimindeki değişiklikler hipotiroidizme veya hipertiroidizme neden olabilir. Tiroid bezi inflamatuvar süreçlerde (örneğin tiroidit), otoimmün süreçlerde (örneğin Graves hastalığı) ve kanserlerde (örneğin papiller tiroid karsinomu, medüller tiroid karsinomu ve foliküler karsinom) rol oynar. Gl. thyroidea'nın konumu ve çeşitli yapılarla olan yakın ilişkisi, klinik önemi olan birçok cer-

rahi hususu beraberinde getirir. Tiroiden geçen iki önemli sinir, n. laryngeus recurrens dexter ve sinister'dir. Sıklıkla gl. thyroidea'nın lateralinde, a. thyroidea inferior'un yakınına yerleşirler (11). Motor, duyu ve parasempatik lifleri larinkse taşıyan n. vagus'un bir dalıdır. RLS her iki tarafta farklı bir yol izler: sağda, subklavyen arterin ilk kısmı seviyesinden kaynaklanır, subklavyen arterin altında kıvrılır ve larinkse girmeden önce transözofageal oluğa (Groove) doğru yükselir. Ancak solda n. laryngeus recurrens aortik arkta n. vagus'tan orijin alır. Ligamentum (lig.) arteriosumun altından geçer, aortik arkın etrafından kancalanır ve transözofageal oluk içerisinde boyuna geri döner. Daha sonra m. constrictor inferior'un arkasından larynx'e girer ve sirkotiroid kaslar hariç larynx'in intrinsik kaslarına duysal ve motor innervasyon sağlar (13). Gl. thyroidea üzerinde ameliyat yaparken bu sinirlerde travmadan kaçınmak hayati önem taşır. Tiroidektomiler ve tiroid ile ilgili diğer ameliyatlarda n. laryngeus recurrens, n. laryngeus superior ve truncus sympathicus'un pars cervicalis'i dahil olmak üzere çeşitli sinirler potansiyel yaralanma riski altındadır (11). N. laryngeus recurrens hasarında, hafif vakalarda ve glottal obstrüksiyonda ses değişikliklerine neden olabilir ve ciddi, iki taraflı n. laryngeus recurrens yaralanmasında hava yolunun bozulmasına yol açabilir (13). Tekrarlayan n. laryngeus recurrens yaralanması ses teli felci ile sonuçlanabilir. N. laryngeus superior'un yaralanması disfoniye (ses perdesinin değişmesi), truncus sympathicus'un pars cervicalis'inin hasar görmesi Horner sendromu'na neden olabilir (11).

N. laryngeus superior, foramen jugulare'nin 36 mm. altında bulunan ganglion nodosum'dan çıkan n. vagus'un bir dalıdır. Karotid arterlerin arkasına doğru iner ve os hyoideum'un üst kornu seviyesinde iki dala ayrılır: küçük bir external dal (superior) ve daha büyük bir internal dal. External dal, fonasyon sırasında vokal kordları uzatma görevi gören m. cricothyroideus'un her iki karnının motor innervasyonunu sağlar. Tiroid lobunun apeksine olan yolu ve a. thyroidea superior'un dalları ile olan ilişkisi tiroid cerrahisi sırasında siniri riskli hale getirmektedir. Obezite ve büyük guatr diseksiyonu durumu zorlaştırır ve siniri tehlike bölgesine yakınlaştırır. Eksternal dal yaralanmaları tiroid cerrahisi sırasında %58'e varan sıklıkla ortaya çıkabilmektedir. Disfonksiyonunda tanımlanan ses semptomları vokal zayıflık, kısalmış fonasyon süresi, vokal aralığının azalması ve ses monotonluğu gibi çeşitlidir ve spesifik değildir. Şarkı söylerken ses kaybı en sık bildirilen semptomdur. N. laryngeus recurrens neredeyse her zaman tiroid cerrahisi sırasında tanımlanırken, n. laryngeus superior'un external dalı'nın intraoperatif olarak ayırt edilmesi zordur ve sonuç olarak sıklıkla ihmal edilir. Ayrıca, external dal hasarının tanısı zayıf endoskopik bulgular nedeniyle zordur ve vokal şikayetler önemli olabilir (14).

Glandulae Parathroidea

Gl. parathroidea'lar yaklaşık 35-40 mg ağırlığında ve tüm boyutları 3-8 mm olan oval bezlerdir ve tiroid bezinin yakınında değişken sayıda ve konum-

da bulunur (15, 16). Küçük boyutlarına rağmen Paratiroid hormonu (PTH) salgılayarak organizmadaki kalsiyum homeostazisinde önemli bir rol oynarlar (15). Bezler düz fasulye veya yaprak benzeri şekilli, sarı ten rengi, karamel veya maun rengi olarak tanımlanmıştır ve bu nedenle paratiroidlerin tipik olarak yakından ilişkili olduğu daha parlak, daha az belirgin sarı yağdan ayırt edilebilir (16). Çoğu durumda ikisi üst ve ikisi alt olmak üzere dört adet paratiroid bezi (PTG) vardır; ancak varyatif olarak sayıları 2 ile 9 arasında değişebilir (15). Üst paratiroid bezleri tiroidin üst ve orta 1/3 bileşimi seviyesinde a. thyroidea inferior'un superior dalının üzerinde ve n. laryngeus recurrens'in posterolateralinde yer alır. Alt paratiroidler ise n. laryngeus recurrens'in anteriorunda ve a. thyroidea inferior ile n. laryngeus recurrens'in çaprazlaştığı bölgede yaklaşık 2 cm. çaplı dairesel bir alanda olmakla beraber karotis bifürkasyonundan perikarda kadar geniş bir alanda tespit edilebilirler (17). Bazı durumlarda PTG'ler, tiroid içi PTG'ler olan tiroid parankimini de içerebilir. Vakaların yaklaşık %76-86'sında hem üst hem de alt PTG'lerin arteriyel beslenmesi a. thyroidea inferior tarafından sağlanır (15).

Primer hiperparatiroidizmde adenomatöz, hiperplastik veya nadiren karinomatöz bir bezin aşırı salgılanması nedeniyle veya sekonder hiperparatiroidizmde (SHPT) hipokalsemi nedeniyle PTH yükselmesi meydana gelebilir (18). Tiroid cerrahisinin en yaygın ve endişe verici komplikasyonlarından biri, PTG'lerin iatrojenik lezyonuna bağlı olarak ortaya çıkan hipokalsemidir. Cerrahi sonrası hipokalsemi, kazara yapılan bir rezeksiyonu veya en yaygın olarak paratiroid devaskülarizasyonunu takip edebilir (15). Cerrahi sonrası hipoparatiroidi gelişimi hipokalseminin en sık nedenidir. Hipokalsemi postoperatif erken dönemde gelişip haftalar içinde düzelebilir (geçici hipokalsemi) ya da ameliyattan 6 ay sonra hala devam ediyorsa kalıcı hipokalsemiden bahsedilir. Hipokalsemi parestezi, mental durum değişiklikleri, nöromusküler iritabilite, kas spazmı ile kendini gösterir. Kronik hipokalsemi katarakt oluşumu, bazal gangliyonlarda ve cerebellum'da kalsifikasyon, periferik nöropati ve kardiyak sorunlara yol açabilir. Bu hastalar ömür boyu kalsiyum ve D vitamini takviyesine ihtiyaç duyarlar. Bu komplikasyonu önlemenin en iyi yolu, dikkatli ve titiz diseksiyon yapılması ve a. thyroidea inferior'un dallarının tiroid kapsülü üzerinden ayrı ayrı bağlanarak paratiroid beslenmesine zarar vermemektir (17).

Glandulae Pinealis (Epifiz)

Gl. pinealis epitalamus'un bir parçasıdır ve üçüncü ventrikülün iki recessus'u, recessus pinealis ve plexus choroideus'u içeren dorsal recessus suprapinealis ile doğrudan temas halindedir. Üçüncü ventrikülün arka kısmına, commissura posterior ile dorsal commissura habenularis arasında yapışıktır. Bez sagittal çizgide yerleşmiş, çam kozalağı şeklinde, kırmızı-gri renkte, yaklaşık 5-9 mm. uzunluğunda ve 1-5 mm. genişliğindedir. 100-180 mg. ağırlığındadır (19). Pineal bez, tamamen pia mater ile kaplanmıştır. Maksimum boyutuna do-

ğum sonrası yaşamın 5. veya 7. yılı arasında ulaşır. 20 yıl sonra epifiz bezi kalsiyum ve magnezyum içerir. Bu taşlı yapılar kafatası radyografisinde ve CT taramasında görülebilir ve bezin yerinin belirlenmesine olanak sağlar. Gl. pinealis, her iki thalamus'un pulvinarları arasındaki corpus callosum'un splenium'unun altında bulunur. Bez doğrudan tectum'un üst kısmının üzerinde, haç şeklindeki oluk üzerindeki iki colliculus superior arasında yer alır. Bu nedenle, gl. pinealis gerçek bir diensefalon yapısıdır ancak anatomik olarak diensefalo-mezensefalik bileşkede, incisura tentorium cerebelli seviyesinde yer alır. Üst kısmı, beyin epifizinin ön sapı olarak da adlandırılan küçük nucleus habenula'yı içeren habenula ile devamlılık halindedir ve alt kısmı ise commissura posterior ile devamlılık halindedir. Böylece, pineal kök dorsalde commissura habenularum ve ventralde commissura posterior ile devam eder (20).

Gl. pinealis esas olarak medial a. choroidea posterior'lar tarafından kanlanır. Her iki tarafta bir ila üç arasında küçük pineal arter bezin yan duvarına nüfuz eder. Vakaların üçte birinde arteriyel beslenme yalnızca bir taraftan sağlanır. Medial posterior koroidal arterler, a. cerebralis posterior'un pedünküler segmentinden çıkan dallardır. Bu arterler paralel uzanır ve genellikle cisterna ambiens'deki a. cerebralis posterior'un medialinde bulunur ve daha sonra posterior incisural alana ve anterior olarak cisterna quadrigeminalis'e nüfuz eder. Daha sonra corpus pineale'nin lateraline doğru ilerler ve velum interpositum içinde üçüncü ventrikülün çatısını orta hattın yanında v. cerebralis interna'ya paralel ve medial olarak seyrederek. Corpus pineale'ye ek olarak, foramen Monro (interventriküler foramen)'ya kadar colliculus superior ve inferior'u ve üçüncü ventrikülün plexus choroideus'unu da beslerler. Posterior incisural alandan çıkan posterior lateral koroidal arterler, pulvinar'ın postero-medial yüzeyinin etrafından geçerek onu besler ve daha sonra plexus choroideus'u beslemek için koroideal fissürden geçer.

Pineal bölgenin venöz anatomisi, v. serebri magna (Galen veni)'ya dökülen damarların çok sayıda olması ve çeşitlilik göstermesi nedeniyle beyindeki en karmaşık anatomik yapılardan biridir (20). Vv. cerebralis interna, corpus pinealis'in superolateral yüzeyinde velum interpositum'dan çıkarak; corpus pinealis üzerinde veya arkasında, splenium'un ise altında veya arkasında birleşir ve Galen venini oluşturur. Başlıca venöz yapılar; vv. cerebralis interna ve Galen venidir (21).

Sempatik innervasyon ganglion cervicale superius'dan, parasempatik innervasyon ise ganglion opticus ve ganglion pterygopalatinum'dan gelir. Bezin epifiz sapı ayrıca ganglion trigeminale'den gelen nöronların innervasyonunun yanı sıra sinir liflerine de sahiptir (22).

Memelilerde epifiz bezinin boyutu coğrafi konuma ve iklime bağlıdır; büyüklüğü ve aktivitesi ise ışıksal uyarana bağlıdır. Pineal bezin ağırlığı, hacmi ve parankimal nükleer yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Foto-duyusal bilgi,

retinadan başlayan karmaşık çok nöronlu bir yol vasıtasıyla gl. pinealis'e ulaşır. Bu anatomik yolun ilk kısmı, tractus retinohypothalamicus boyunca retina ile merkezi sinir sistemi arasındadır. İkinci kısım, merkezi sinir sistemi ile lateral hypothalamus arasındadır (19). Noradrenerjik postganglioner lifler, n. conarii yoluyla tentorium cerebelli'den geçerek gl. pinealis'e geçer. Son çalışmalar gl. pinealis, nucleus habenularis ve retino-suprakiyazmatik yol arasında bağlantılar olduğunu göstermektedir (19, 23).

Gl. pinealis'in temel işlevi, geceleri (karanlık dönem) döngüsel olarak melatonin üretimi ve salgılanması yoluyla ortamdan mevcut aydınlık-karanlık döngüsü hakkında bilgi almak ve iletmektir. (24). Melatoninin en önemli işlevlerinden biri uykunun sirkadiyen ritmini modüle etmeye yardımcı olmaktır. Melatonin üretimi karanlıkla artar ve ışığa maruz kaldığında üretimi azalır. Işık, retinada ışığa duyarlı sinir hücreleri (çubuklar ve koniler) tarafından algılanır. Özelleşmiş ganglionlar, ışığın ürettiği uyarıları hypothalamus'un nucleus suprachiasmaticus'una götürür. Hypothalamus'tan gelen lifler daha sonra lifleri spinal cord'daki üst servikal ganglionlara iletir. Spinal cord'dan, postganglionik nöronlar aracılığıyla roller gl. pinealis'e geri gönderilir (22).

Glandulae Pituitaria (Hipofiz)

İnsan vücudundaki başka hiçbir organ hayatta kalmak için hipofiz bezi kadar hayati öneme sahip değildir. Kafatasının derinliklerinde yer alan, kendi kubbesinde korunan ve kritik nörovasküler yapılarla çevrelenen bu küçük yapı, gerçek anlamda beynin bağlantı noktasında yer alır ve metaforik olarak kan-beyin bariyerinin bekçisi olarak görev yapar. Hipofiz bezi, beynin tabanında, kafatasının ortasında yer alır. Os sphenoidale'nin tepesinde dura kaplı bir boşluk olan fossa hypophysialis'de bulunur (25). Bezin yeri os sphenoidale'nin sella turcica'sındadır. Fonksiyonel olarak aktif olan lobus anterior (adenohipofiz) ve lobus posterior (nörohipofiz) adı verilen iki ayrı bölgeden oluşur. Aralarında bir ara lob bulunur. Lobus anterior, hypothalamus'tan salgılanan hormonların kontrolü altındaki hipofiz bezinden hormonların çoğunu salgılar. Hipofiz bezi doğumdan yetişkinliğe kadar hızlı bir büyüme göstererek 500 mg. ağırlığa ulaşır. Yetişkin bezinin ön-arka çapı 8 mm. ve enine çapı 12 mm.'dir. Erkeklerde ve kadınlarda bezin büyüklüğü arasında bir tutarsızlık vardır. Hamilelik sırasında pars distalis büyüdükçe boyutu neredeyse iki katına çıkar. Pars distalis ön hipofizin bir parçasıdır. Üstte diaphragma sellae, anteroinferiorde sinus sphenoidalis ve lateralde sinus cavernosus ile sınırlanır. Chiasma opticum bezin anterosuperior kısmında yer alır. Tuber cinereum ve hypothalamus'un median eminensi infundibulum'un orijinini verir. Tübüler infundibulum hipofizi beyne bağlar.

Aşağıdakiler adenohipofizden üretilen ve salgılanan hormonlardır.

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH): Bu hormonun bezden salınması, hypothalamus'tan gelen kortikotropin salgılatıcı hormona (CRH) yanıt olarak

gerçekleşir. CRH, portal sistem aracılığıyla hedef konuma ulaşır ve proopiomelanokortini (POMC) ACTH, melanosit uyarıcı hormon ve beta-endorfinler olmak üzere üç ana maddeye ayırır. Daha sonra kortizol salınımını kolaylaştırmak için kan dolaşımı yoluyla adrenal kortekse ulaşmak için seyrederek. Kortizolden gelen negatif geri bildirim CRH ve ACTH'yi düzenler. Stres sırasında glukokortikoidlerin salgılanmasına yardımcı olurlar.

Prolaktin (PRL): Bu hormon hypothalamus'un doğrudan kontrolü altındadır. Dopamin prolaktin salınımını engeller. Doğum sonrası dönemde bebeğin emzirilmesi dopamin salınımını engelleyerek prolaktin salınımını engeller. Başlıca işlevi meme bezlerinin büyümesini teşvik etmek ve süt üretimine katılmaktır.

Luteinizan Hormon (LH) ve Folikül Uyarıcı Hormon (FSH): Hypothalamus'tan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), gonadotropin hücrelerine etki ederek LH ve FSH salgılar. Erkeklerde LH, Leydig hücrelerine etki ederek testislerden testosteron salgılar. FSH, Sertoli hücrelerine etki eder ve spermatogenez için inhibin B'yi salgılar. Kadınlarda LH, steroid hormonunun üretimini başlatmak için yumurtalıklara etki eder ve ovulasyona neden olur. FSH granüloza hücrelerine etki eder ve olgun Graaf folikülünün ovulasyonu için foliküler gelişimi başlatır. Steroid seks hormonları LH ve FSH'yi negatif geri bildirim yoluyla düzenler.

Growth (Büyüme) Hormon veya Somatotropin (GH): GH, hypothalamus'tan salınan büyüme hormonu salgılayan hormona yanıt olarak somatotroflardan salgılanır. GH anabolik özelliklere sahiptir ve vücuttaki hücrelerin büyümesini uyarır. GH salınımı, GH ve IGF-1'in artan kan seviyelerinden kaynaklanan negatif geri bildirimin regülasyonu altındadır.

Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH): Hypothalamus'tan gelen tirotropin salgılayan hormona yanıt olarak tiroid bezindeki tirotroplardan TSH salgısı meydana gelir. Bu TSH, T3 ve T4 salınımını uyarmak için tiroid bezine etki eder. TSH, kandaki T3 ve T4 seviyeleri tarafından düzenlenir (26, 27).

Aşağıdakiler arka hipofizden (nörohipofiz) salınan iki hormondur.

Oksitosin: Emzirme sırasında sütün akması veya sütün dışarı atılması refleksine, miyoeptilyal ve düz kas kasılmasına, rahim kasılmasına katılırlar. Bu hormon doğum sonu kanaması olan hastalarda ekzojen uygulama için mevcuttur.

Arginin Vasopressin (AVP) veya Antidiüretik Hormon (ADH): Bu hormonlar su içeriğinin düzenlenmesine yardımcı olur ve suyun tükenmesini önler. Hacim kaybı durumunda kanın tonisitesini ve kan basıncını korur. Vasküler düz kaslar, AVP'ye yanıt olarak arteriyoller kasılmaya neden olan V1 reseptörlerini eksprese eder. Renal toplama kanalı ve tübüler epitel, AVP'ye yanıt olarak aquaporin iki kanalını yukarı doğru düzenleyen ve serbest su geri

alımını artıran V2 reseptörlerini eksprese eder (27, 28).

Hipofiz bezi iyi damarlanmış bir dokudur ve kanlanması hipotalamohipofiz portal sistemi aracılığıyla hypothalamus'a bağlanır. A. hypophysialis superior ön lobu besler. A. carotis interna'dan veya a. comunicante posterior'dan çıkar. Bu iki arter birlikte primer pleksustan çıkar ve medyan eminens'i besler. Hipotalamik hücreler medyan eminens'te sona erer. Birincil pleksuslar düzenleyici faktörleri alır. Kılcal damarlar portal hipofiz damarlarının oluşumuna yol açan venüller oluşturur. İkincil pleksuslar sinus cavernosus'a boşalır. Ara lob kanını ön ve arka lob kılcal damarları arasındaki anastomozlardan alır. A. hypophysialis superior'dan çıkan küçük dallar hipofiz sapını ve n. opticus ile chiasma'nın bazı kısımlarını besler. A. hypophysialis inferior, arka lobu öncelikle pars nervosa'yı besler ve a. carotis interna'nın bir dalı olan meningohipofiz gövdesinden kaynaklanır. Arka lob sinus cavernosus'a drene olur (27).

Glandulae Vestibularis

Bartholin bezleri aynı zamanda gl. vestibularis majör olarak da bilinir (erkeklerdeki burbourethral bezlerle homologdur), vajina açıklığının biraz lateralinde ve arkasında yer alan bezelye büyüklüğünde iki bezdir. Bu iki bez vajinanın içine ve labia minör sınırları içerisine mukus benzeri bir madde salgılamakla görevlidir. Bu mukus, ilişki sırasında sürtünmeyi azaltan bir kayganlaştırıcı ve vulva için bir nemlendirici görevi görür.

Gl. vestibularis minor olarak da bilinen Skene bezleri (erkeklerdeki prostat bezlerine benzer), üretranın her iki yanında yer alan iki bezdir. Bu bezlerin üretra açıklığını kayganlaştıracak bir madde salgıladığına inanılmaktadır. Bu maddenin aynı zamanda idrar yolu enfeksiyonlarını önlemek için antimikrobiyal görevi de gördüğüne inanılmaktadır. Skene bezinin işlevi tam olarak anlaşılamamıştır ancak cinsel uyarılma sırasında kadın ejakülasyonunun kaynağı olduğuna inanılmaktadır (29).

Glandulae Bulbourethralis (Cowper Bezleri)

Prostat geliştikçe, eşleştirilmiş bulboüretal bezler prostatın hemen altındaki üretradan filizlenir. 10. haftada testosterona yanıt olarak distal mezonefrik kanallardan seminal veziküller ortaya çıkarken, dihidrotestosteron'a yanıt olarak üretradan prostat ve bulbourethral bezler gelişir. Vas deferens ve seminal vezikül mezonefrik kanallardan, prostat ise kranial urogenital sinüs'ten kaynaklanır. Bulboüretal bezler, mezenkimin indüktif kapasitesinde farklılık gösteren ara urogenital sinüsten gelişir (30).

Gl. bulbourethralis, erkek üreme sisteminin aksesuar bezleri olup, başlıca işlevi ejakülasyon ile ilişkilidir ve hem asidik idrar kalıntılarının ve kadın vajinasının ortamının nötralizasyonu hem de cinsel ilişki sırasında sürtünmenin azalmasını sağlar (31). Ayrıca kemirgenlerde olduğu gibi Cowper bezi salgısının semen pıhtılaşmasında da rol oynadığı gösterilmiştir (30). Bu bez-

ler ürogenital enfeksiyonlarda immün bariyer görevi görür ve aynı zamanda erkek ürogenital sistem gelişimi için önemli otokrin ve parakrin faktörleri sentezler. Bez patolojileri genellikle subklinik seyreder ancak aynı zamanda insan ürogenital sisteminin fonksiyonel bozukluklarına da yol açabilir (31). Gl. bulbourethralis küçük ve androjene bağımlı organlardır, diaphragma urogenitale'nin iki tabakası içine yerleşmişlerdir. Dişilerdeki Bartholin bezlerine homolog olan bezlerdir (32). İki ana Cowper bezi diaphragma urogenitale'nin içinde yer alır ve ikinci bir çift aksesuar bez de bulbospongiozal dokuda bulunur. Ana Cowper kanalları, spongiozumu delerek orta hatta yakın bir yerde bulbourethra'nın ventral yüzeyine girer. Aksesuar kanallar üretraya doğrudan girebilir veya ana kanala boşalabilir. Cowper bezinin kanalları bulbourethra'ya boşalır. Bulbouretra, inferior diaphragma urogenitale'den üstte ligamentum suspensorium penis'e ve altta penoskrotal bileşmeye kadar uzanır. Cowper bezi, psödostratifiye epitel ile kaplı merkezi bir boşaltım kanalından yayılan ve kas fasikülleri içinde hapsolmuş, küçük, kompakt tübüloalveolar bezlerden oluşan, iyi sınırlı lobüllerden oluşur. Bezler, basit kolumnar epitelten oluşan ince bir bağ dokusu kapsülüne sahiptir.

Cowper bezleri cinsel uyarı sırasında meni için kayganlaştırıcı görevi gören glikoproteinler salgılar. Cinsel uyarılmaya yanıt olarak, bubouretral bezler alkalın mukus benzeri bir sıvı salgılar. Bu sıvı üretradaki idrar kalıntısının asitliğini nötralize eder, vajinanın asitliğinin nötralize edilmesine yardımcı olur ve ilişki sırasında penis ucunun bir miktar kayganlaşmasını sağlar. Cowper bezinin salgıları sperm içermez. Cowper bezleri ayrıca genitoüriner sistemin bağışıklık savunmasında rol oynar ve Prostat spesifik antijen (PSA) dahil birçok glikoprotein salgılar. Bununla birlikte, bu bezin ve kanalının lezyonları, daha önce bildirilenden çok daha yaygındır; konjenital veya edinsel olabilir. Asemptomatik olabilir, işeme güçlüğüne veya idrar retansiyonuna neden olabilir (30).

Glandulae Mammaria

Meme bezi, göğüs ön duvarının her iki yanında çiftler halinde bulunan oldukça gelişmiş ve uzmanlaşmış bir organdır. Organın temel görevi süt salgılamaktır. Her iki cinsiyette de bulunmasına rağmen dişilerde iyi gelişmiş, erkeklerde gelişmemiş durumdadır. Aynı zamanda kadın üreme sisteminin hayati bir aksesuar organıdır. Apokrin tipte bir bezdir. Bu bezlerde hücrelerin apikal kısmı ve sitoplazmanın bir kısmı salgıyla kaybolur. Meme bezi pektoral bölgede fascia superficialis'te bulunur. Ancak processus axillaris adı verilen bir kısmı fascia profunda'yı delip axilla'nın içinde yer alır. Şekli genç yetişkin kadınlarda yarım küre şeklindedir, ancak yaşamın ilerleyen dönemlerinde sarkık hale gelir. Ağırlığı kişiden kişiye değişmekle birlikte genellikle 500 ila 1000 gram arasındadır. Meme bezinin vertikal uzantısı ikinci costa'dan altıncı costa'ya kadardır. Horizontal uzantısı, lateral sternal sınırdan mid-aksiller çizgiye kadardır. Organın önemli bir kısmı fascia superficialis'te bulunur. Me-

menin aksiller kuyruk (Spence) adı verilen kısmı fascia profunda'yı deler ve axilla altından üçüncü costa seviyesine kadar uzanır. Meme bezi dokusunun derinliklerinde, meme bezine serbest hareket kabiliyeti sağlayan, gevşek areolar dokudan oluşan retro bir meme alanı bulunur. Altında m. pectoralis'i kaplayan fasya (fascia pectoralis) bulunur. Kısmen meme bezinin altında yer alan diğer kaslar m. serratus anterior ve m. obliquus externus abdominis'dir (33).

Meme bezi yapısı üç bölüme ayrılır: deri, parankima ve stroma. Deri, papilla mammae ve areola mammae'dan oluşur. Papilla mammae, dördüncü interkostal boşlukta bulunan konik bir çıkıntıdır. 15 ila 20 ductus lactiferi papilla mammae'yı deler. Papilla mammae dairesel ve uzunlamasına düz kas lifleri içerir ve sinir kaynağı açısından zengindir. Bu düz kaslar, uyarıldığında papilla mammae'nin dikleşmesine yardımcı olur. Papilla mammae'da herhangi bir ter bezi, yağ ve kıl bulunmaz. Papilla mammae'nin etrafındaki koyu pembemsi kahverengi pigmentli bölgeye areola mammae adı verilir. Modifiye yağ bezleri açısından zengindir (hamilelik ve emzirme döneminde Montgomery tüberkülleri olarak adlandırılır). Bu bezler papilla mammae ve areola mammae'nin çatlamasını önleyen yağlı bir salgı salgırlar. Özellikle areolada yağ ve kıl bulunmaz. *Parankima*, gl. mammaria'nın glandüler dokusu dallanan kanallardan ve terminal salgı lobüllerinden oluşur. 15 ila 20 lob vardır ve bunların her birini ductus lactiferi boşaltır. Bu kanallar papilla mammae'ya ayrı ayrı açılmadan önce genişleyerek sinus lactiferus'u oluşturur. Süt, sinus lactiferus'da toplanır ve bebeğin emmesiyle birlikte dışarı verilir. Süt kanalları papilla mammae'da radyal düzende bulunur. Bu nedenle cerrahın birden fazla ductus lactiferi'nin kesilmesini önlemek için radyal kesiler yapması gerekir. *Stroma*, parankimi çevreleyen memenin destekleyici çerçevesidir. Fibröz stroma, lobları ayıran ve gl. mammaria'yı fascia pectoralis'ten asan lig suspensorium mammaria (Cooper'ın ligamenti) verilen septalara yol açar. Meme kanserli hastalarda bu ligamentlerin kısılması ve çekilmesi organın sertleşmesine ve üzerindeki derinin büzülmesine neden olur. Deri ödemi ile birlikte bağların kısılması portakal kabuğuna benzeyen tipik bir görünüme neden olur. Bu nedenle buna Peau d'orange görünüm denir (33).

Ergenliğe kadar meme gelişimi minimal düzeydedir ve her iki cinsiyette de karşılaştırılabilir düzeydedir. Ergenlik döneminde, östrojen ve büyüme hormonlarının etkisiyle kadınlarda meme daha hızlı gelişir ve memelere düzgün bir şekil veren yağ dokusunun kitlesel gelişimi sağlanır. Benzer şekilde erken gebelikte parankimal büyümenin artması ve duktal sistemdeki dallanma nedeniyle meme hızla büyür. Bu değişiklikler östrojen ve progesteron hormonlarındaki artıştan kaynaklanmaktadır. Salgı alveolleri kanal terminallerinde gelişmeye başlar ve bağ dokusu ile çevrelenir. Hamileliğin ilerleyen dönemlerinde bu alveoller prolaktinin etkisi altında sütle dolar. Laktasyon sona erdikten sonra salgı alveolleri küçülmeye başlar, sayı ve boyut olarak küçülür ve daha sonra kaybolur. Ancak meme bezi asla ergenlik öncesi aşamaya dönmez.

Yaşamın ilerleyen evrelerinde, özellikle menopoza sonra, meme boyutunda ciddi bir gerileme görülür ve dolaşımdaki östrojen düzeyindeki düşüşle neredeyse atrofiye olur. Temel fonksiyonu, bebeklerin emzirmesine yardımcı olan sütü salgılamaktır. Aynı zamanda kadın cinselliğinde de önemli bir rol oynar. Meme bezleri son derece vasküler organlardır.

Meme bezlerinin ana arteriyel beslenmesi, her iki tarafta 2. ila 6. interkostal aralıktan gelen a. thoracica interna'nın delici dalları, a. thoracica lateralis, a. thoracica superior, a. thoracoacromialis, a. intercostalis posterior'un lateral dalları tarafından sağlanır. Gl. mammaria'yı drene eden venler, arterleri kendi rotalarında takip ederek aynı adları alırlar. Bu venler papilla mammae'nin etrafında yüzeysel ve derin gruplara ayrılan anastomotik bir venöz daire oluşturur. Yüzeysel venler, alt boynun v. thoracica interna'sına ve yüzeysel damarlarına; derin venler v. thoracica interna, v. axillaris ve v. intercostalis posterior'a drene olur.

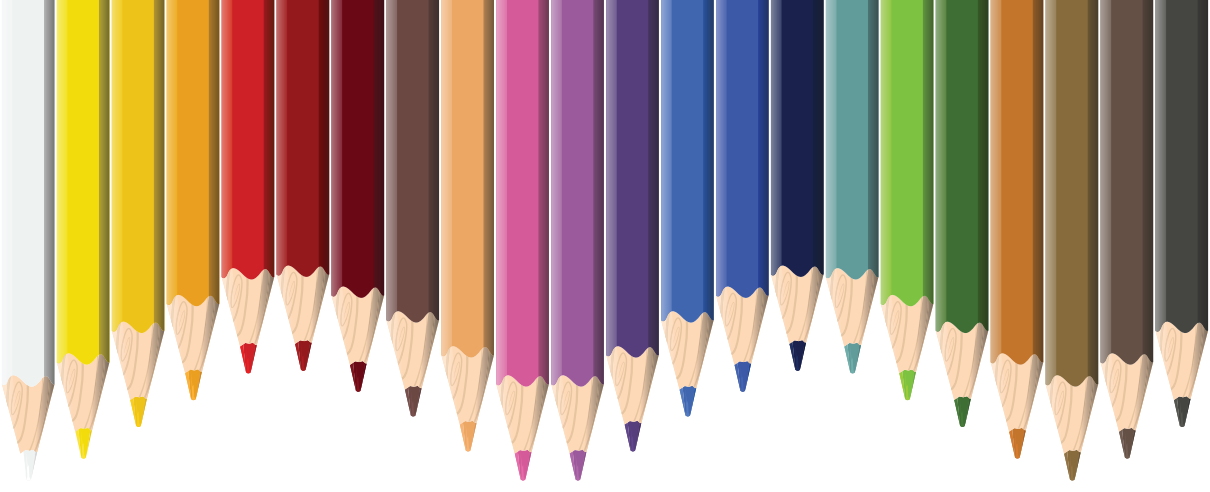
Literatürde özellikle areola ve papilla mammae olmak üzere meme dokusuna sinir dağılımı konusunda büyük farklılıklar rapor edilmiştir. Ancak çoğunluk, gl. mammae'nin, 2. ila 6. nn. intercostales ve ayrıca n. supraclavicularis'den gelen anterior ve lateral kutanöz dallar tarafından innervasyon aldığı konusunda hemfikirdir. Subdermal dokuda areolanın altında bir pleksus oluşturarak papilla mammae'yı ve areolayı beslerler. Papilla ve areola mammae dokunmaya karşı oldukça hassastır ve bu duyular esas olarak T4 spinal sinir dermatomu tarafından taşınır (33). Nodi lymphatici axillaris, memenin hem medial hem de lateral kısımlarından gelen lenfin %75'inden fazlasını alır (34). Bunlar arasında anterior grup drenajın önde gelen bölgesidir. İnternal grup, memelerdeki lenflerin kalan %20 ila 25'ini boşaltır. Memenin az miktarda lenf boşalttığı diğer yerler; nodi lymphatici supraclaviculares, nodi lymphatici deltopectoralis (cephalic), nodi lymphatici intercostales posterior ve subdiyafragmatik ve subperitoneal lenf pleksusları (memeden gelen metastazın abdomene yayıldığı yol)'dır. Genellikle memedeki malignite lenfatikler yoluyla metastaz yapar ve bu nedenle cerrahların meme bezinin lenfatik drenajı hakkında tam bilgiye sahip olması gerekir (33).

KAYNAKLAR

- 1- Polat, S. Ö. (2021). Tükürük Bezlerine Güncel Bakış: Yeni Bir Organ Tartışması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 30(2), 59-67.
- 2- Holmberg, K. V., & Hoffman, M. P. (2014). Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. *Saliva: secretion and functions*, 24, 1-13.
- 3- Machiele R, Lopez MJ, Czyz CN. Anatomy, Head and Neck, Eye Lacrimal Gland. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022. PMID: 30422509.
- 4- Arıncı, K., & Elhan, A. (2001). *Anatomi*. 3. baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
- 5- Snell, R. S., & Yıldırım, M. (1998). *Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Klinik Anatomi*, 5. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.
- 6- Scott G, Balsiger H, Kluckman M, Fan J, Gest T. (2014). Patterns of innervation of the lacrimal gland with clinical application. *Clin Anat. Nov*; 27(8):1174-7.
- 7- Fancy T, Gallagher D III, and Hornig JD (2010) Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America* 43: 221-227.
- 8- Benvenga, S., Tuccari, G., Ieni, A., & Vita, R. (2018). Thyroid gland: anatomy and physiology. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 4, 382-390.
- 9- Emirzeoğlu, M., & Sancak, R. (2012). Tiroit bezi anatomisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(4S), 273-275.
- 10- Jacobsen B, VanKampen N, Ashurst JV. (2023). StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 25. Anatomy, Head and Neck, Thyroid Membrane.
- 11- Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. (2022). In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). PMID: 29262169.
- 12- Roman BR, Randolph GW, Kamani D. Conventional Thyroidectomy in the Treatment of Primary Thyroid Cancer (2019). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 48(1):125-141.
- 13- Ling, X. Y., & Smoll, N. R. (2016). A systematic review of variations of the recurrent laryngeal nerve. *Clinical Anatomy*, 29(1), 104-110.
- 14- Gavid, M., Dubois, M. D., Larivé, E., & Prades, J. M. (2017). Superior laryngeal nerve in thyroid surgery: anatomical identification and monitoring. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 274, 3519-3526.
- 15- Melo, C., Pinheiro, S., Carvalho, L., & Bernardes, A. (2015). Identification of parathyroid glands: anatomical study and surgical implications. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 37, 161-165.
- 16- Scharpf, J., Kyriazidis, N., Kamani, D., & Randolph, G. (2016). Anatomy and embryology of the parathyroid gland. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 27(3), 117-121.

- 17- Oran, E., Yetkin, G., Mihmanlı, M., Celayir, F., Aygün, N., Çoruh, B., ... & Ulu-
dağ, M. (2016). Tiroidektomi sırasında paratiroid ototransplantasyonu yapılan
hastalarda hipokalsemi riski. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal Cerrahi Der-*
gisi, 32(1).
- 18- Tattera, D., Wong, L. M., Vikse, J., Sanna, B., Pèkala, P., Walocha, J., ... & Henry,
B. M. (2019). The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-a-
nalysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbeck's archives of*
surgery, 404, 63-70.
- 19- Gheban, B. A., Rosca, I. A., & Crisan, M. (2019). The morphological and functi-
onal characteristics of the pineal gland. *Medicine and pharmacy reports*, 92(3),
226.
- 20- Simon, E., Afif, A., M'baye, M., & Mertens, P. (2015). Anatomy of the pineal
region applied to its surgical approach. *Neurochirurgie*, 61(2-3), 70-76.
- 21- Büyüktepe, M., & Doğan, I. (2020). Pineal Bölgeye Yaklaşımında Anatomik Temel-
ler. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 30(1), 101-106.
- 22- İlahi S, Beriwal N, İlahi TB. (2022). Physiology, Pineal Gland. In: StatPearls.
StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). PMID: 30247830.
- 23- Arunkumar KG, Jayanthi AA, Indira CK, Girijamony VK. (2015). Age- and Sex-
Related Changes in Pineal Gland: A Morphological and Histological Study,
American Journal of Internal Medicine. Special Issue: Toxicology.3:10–13.
- 24- Arendt, J., & Aulinas, A. (2022). Physiology of the pineal gland and melatonin.
Endotext [Internet].
- 25- Barkhoudarian, G., & Kelly, D. F. (2017). The pituitary gland: Anatomy, physi-
ology, and its function as the master gland. In *Cushing's Disease* (pp. 1-41).
Academic Press.
- 26- El Sayed SA, Fahmy MW, Schwartz J. (2023). StatPearls [Internet]. StatPearls
Publishing; Treasure Island (FL): May 1. Physiology, Pituitary Gland. [Pub-
Med].
- 27- Ganapathy, M. K., & Tadi, P. (2022). Anatomy, head and neck, pituitary gland. In
StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing).
- 28- Perez-Castro C, Renner U, Haedo MR, Stalla GK, Arzt E. (2012). Cellular and
molecular specificity of pituitary gland physiology. *Physiol Rev*. 92(1):1-38.
- 29- Nguyen JD, Duong H. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Female External Genita-
lia. (2022). In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). PMID:
31613483.
- 30- Chughtai, B., Sawas, A., O'MALLEY, R. L., Naik, R. R., Ali Khan, S., & Pent-
yala, S. (2005). A neglected gland: a review of Cowper's gland. *International*
journal of andrology, 28(2), 74-77.
- 31- Kutia, S. A., Radkovskij, V. A., Astafurov, D. D., Lugin, I. A., & Yarovaya, O.
Y. (2021). Modern ideas about bulbourethral glands. *Urologiia*, (2), 128-134.

- 32- Testa-Riva, F., Riva, A., Congiu, T., De Lisa, A., & Motta, P. M. (1994). Human bulbourethral and urethral glands. In *Ultrastructure of the Male Urogenital Glands: Prostate, Seminal Vesicles, Urethral, and Bulbourethral Glands* (pp. 163-176). Boston, MA: Springer US.
- 33- Khan YS, Sajjad H. Anatomy, Thorax, Mammary Gland. (2022). In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). PMID: 31613446.
- 34- Hassiotou, F., & Geddes, D. (2013). Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clinical anatomy*, 26(1), 29-48.



Bölüm 5

İNSAN VÜCUDUNDAKİ BEZLER

GLANDULAE ANATOMİSİ - II

Özlem KANBER UZUN¹

Şahi Nur KALKIŞIM²

Canan ERTEMOĞLU ÖKSÜZ³

1 Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İlk ve Acil Yardım Programı, ozlemuzun@ktu.edu.tr Orchid ID: 0000-0002-9875-0605

2 Öğr. Gör. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, skalkisim@ktu.edu.tr Orchid ID: 0000-0003-2248-5558

3 Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik Programı, certemoglu@ktu.edu.tr Orchid ID: 0000-0002-2020-7661

Glandula Prostatica

Gl. prostatica en büyük erkek aksesuar bezidir (1). Yüksekliği yaklaşık 3 cm, genişliği 4 cm ve kalınlığı 2 cm olan bu organ, yaklaşık 20 gr ağırlığındadır. Büyüdüğü zaman rektal tuşe ile muayene edilebilir. Prostat'ın basis prostatae denilen bir tabanı, apex prostatae denilen bir tepesi ile facies anterior, facies posterior ve facies inferolaterales denilen üç yüzü bulunur. Lobus medius, prostat'ın urethra ile ductus ejaculatorius arasında kalan bölümüdür. Arka yüzün aşağıda kalan büyük bölümünün orta kısmında uzunlamasına bir oluk bulunur. Bu oluk, prostat'ı lobus dexter ve lobus sinister olmak üzere iki bölüme ayırır. Bu loblar prostat'ın esas bölümünü oluşturur ve urethra'nın arka tarafında birbirleriyle devamlıdırlar. Urethra'nın ön-üst tarafında bu lobları birbirine bağlayan bölüme isthmus denilir. Isthmus prostata kapsül yapısında olup bez dokusu içermez. Prostata ile rectum'un ön duvarı arasında gevşek bağ dokusu (septum rectovesicale) bulunması nedeniyle, rektal tuşe ile rectum duvarı prostat üzerinde hareket ettirilebilir. Prostat kanseri vakalarında, bu duvar oynatılamadığı gibi arka yüzdeki oluk da hissedilemez (2). Gl. prostatica, mesane tabanından diaphragma urogenitale'ye dek ters piramit şeklinde ön yüze yakın seyreden proksimal üretrayı saracak şekilde sub-peritoneal uzanır. Bazalda mesane ile devamlılık gösterirken, apekte diaphragma urogenitale'de sonlanır. Anterior yüzeyi retropubik mesafenin anterior duvarını oluşturur. Posteriori rectum'dan fascia rectovesicalis ile ayrılır. İnferolateral yüzeyi levator ani fasyası üzerindedir. Veziküloseminalisler superior ve posteriori yer alırlar (3).

Prostat gerçek ve fibröz psödokapsüle sahiptir. Gerçek kapsül prostat periferinde ince konnektif dokudan oluşur. Psödokapsül üç fascia tabakasınca oluşturulur: anterior, lateral ve posterior fasya. Anterolateral fasya gerçek kapsülle direkt devamlılık gösterir. Lateralde fasya levator fasya ile birleşir. Prostatik venöz plexus gerçek ve yalancı kapsül arasında uzanır. Prostatik kapsül apekte (anterior ve anterolateral) ve ductus ejaculatorius'un girdiği yerde anatomik defekt bulunur. Prostata ait arter, ven ve kavernöz sinirler nörovasküler demeti oluşturur. Prostat'ın posterolateralinde saat 5-7 arasında bulunur ve prostat içine apex ve bazal taraflarda dallar verirler. Ekstraprostatik tümör yayılımı için penetre dalların kapsüle girdiği bu alanlar anatomik bir yoldur. Prostat komşulukları; önde symphysis pubis, arkada rectum, üstte mesane ve aşağıda ürogenital membrandan, lateralde prostatik venöz plexus ve levator aniden oluşur (3). Prostat 3 bölgeye ayrılır: central zon, transizyonel zon ve periferik zon. Bu bölgeler farklı embriyolojik kökenlere sahiptir ve histolojileri, anatomik noktaları, biyolojik fonksiyonları ve patolojik bozukluklara yatkınlıkları ile ayırt edilebilir (1). Prostat bezleri, kanallarında bir miktar salgı depo ederler ve ejakulasyon esnasında ara dokuda bulunan kasların kasılmasıyla buradaki salgı urethraya akıtılır. Prostat salgısı ejakulatın büyük kısmını oluşturur. Salgı bazik reaksiyon gösterir ve içeriğindeki spermin de-

nilen maddeden dolayı spesifik bir kokuya sahiptir. Bazik ortam vagina'daki asit ortamı nötralize eder ve dolayısıyla spermiumların daha uzun süre canlı kalmalarına olanak verir (2).

Atardamarları a. iliaca interna'nın dalı olan a. vesicalis inferior prostatik dalından, bazen a. rectalis media'dan oluşur. Venöz drenajı; plexus prostaticus yoluyla plexus pudentalis ile birleşerek derin dorsal venlere ve internal iliak venlere, bazen "Batson" vertebra venöz pleksusa, lenfatik drenajı obturator ve internal iliak nodlara, bazen eksternal iliak ve presakral ve paraaortik lenflere olurken, sinirsel innervasyonları S2-4 parasempatik ve L1-2 sempatik sinir pleksusundan oluşur (1, 3).

Glandula Vesiculosa (Vesicula Seminalis)

Mesanenin arka yüzü ile rectum arasında bulunan bir çift bezdir. Komşu olduğu bu yapılara bağ dokusu aracılığı ile tutunur. Yukarıda bulunan tabanı, üreter'in son kısmı ile aşağıda bulunan tepesi ise prostat ile komşudur. Yapışık olduğu mesanenin doluluk boşluk durumuna bağlı olarak pozisyonu biraz değişebilir. Uzunluğu yaklaşık 5 cm, genişlikleri de 2,5 cm kadardır. Bezin yukarı kısmı daha geniş olup aşağıya doğru daralır. Şekil ve büyüklükleri şahsa göre çok farklı olabildiği gibi, bazen aynı şahısta da sağ ve sol bezler birbirinden farklı olabilir. Tepe kısımları kısmen peritonla örtülü olup excavatio rectovesicalis'in dibinde bulunur. Tepe kısımları hariç önde mesaneye, arkada da rectum'a bağ dokusu aracılığı ile tutunur. Rectum'dan sokulan bir parmakla prostat'ın üst kısmında bulunan bu bezin durumu kontrol edilebilir. Bezin iç kenarı ampulla ductus deferentis ile komşudur. Epididymis'de olduğu gibi, vesicula seminalis'ler de birçok kıvrımlar yapan 10-15 cm uzunluğunda bir borudan ibarettir. Yalnız burada boru daha kalın, fakat ductus epididymis'e göre çok kısadır ve birçok yan çıkıntılar verir. Bezi oluşturan kıvrımlar ve çıkıntılar birbirine bağ dokusu ile bağlanmıştır. Ayrıca dıştan da müşterek fibromüsküler bir kılıfla sarılmıştır. Bu nedenle dıştan bakıldığında bezi oluşturan kıvrım ve çıkıntılar görülmez ve bez kompakt bir organ gibi görülür.

Dışta areolar, ortada muskuler içte de mukoza olmak üzere üç tabakadan oluşur. Vesicula seminalis'in iç yüzünde birçok küçük çukurlar görülür. Bu çukurları örten kübik epitel hücreleri, bez hücreleri olup jelatine benzer bir salgı yaparlar. Bu salgı urethra'ya geldiğinde daha sulu bir kıvama gelir ve ductus deferens'lerden gelen milyonlarca spermium'un hareket edebilecekleri uygun ortamı oluşturur. Vesicula seminalis bir bezdir ve salgı yapar. İçerisinde bulunan az miktardaki spermium, buraya ters yönde gelen spermiumlardır. Bunlar bezin hiçbir zaman spermium deposu olduğunu göstermez. Bazen de hiç spermium bulunmaz.

A. vesicalis inferior ve a. rectalis media'dan gelen dallarla beslenir. Venleri, arterleri takip eder ve aynı ismi alırlar. Vesicula seminalis'in duvarında sinir ağı ve sempatik ganglionlar bulunur. Sempatikleri lumbal segmentlerden

(L1-L2), parasempatikleri ise sacral parasempaticus'tan (S2-S4) gelir. Lenf damarları nodi lymphatici iliaci interni ve kısmende externi'ye açılır (2).

Thymus

Büyüklüğü yaş ile hayli değişen bir organdır. Lenfoid sistemin santral organlarından biri olarak kabul edilmektedir. Doğumda 10-15 gr ağırlığında olup ergenliğe kadar büyümeye devam ederek 30-40 gr'a ulaşır. Daha sonra atrofiye olur ve yerini yağ dokusuna bırakır, ağırlığı da 10 gr'a iner. Yağ miktarı yaş ilerledikçe artış gösterir. Thymus eşit büyüklükte olmayan iki lobdan (lobus dexter ve sinister) oluşur, iki lobu birbirine gevşek bağ dokusu bağlar. Thymus, mediastinum superius ve inferius'da bulunur. Aşağıda 4. kıkırdak costa'ya, sivri üst uçları bazen gl. thyroidea'ya kadar uzanabilir. Önde sternum, üst 4 kıkırdak costa'nın sternum'a yakın bölümleri, m. sternohyoideus ve m. sternothyroideus ile komşudur. Arkada, trachea'nın ön ve yan kısımları sol v. brachiocephalica, arcus aortae, arcus aortae'nin dalları ve pericardium'la komşuluk yapar. Orta yaşlardan sonra yağ dokusunun artması nedeniyle rengi sarımtırak olur. Boyunda yer yer thymus dokusundan oluşan ve nodi lymphatici accessorii denilen küçük bezcikler bulunabilir.

Thymus fibröz bir kapsülle sarılmıştır. Kapsül bez içine bölmeler gönderir ve bezi lobuli thymi denilen küçük lobcuklara ayırır. Lobcuklar dışta cortex thymi, içte de medulla thymi denilen farklı yapıdaki iki bölümden oluşur. Lobcuklar arasındaki bölmeler tam bir bölme şeklinde değildir. Bu nedenle bir lobcuğun medullası diğer lobcuğun medullası ile devamlıdır. Thymus iyi gelişmiş olarak ancak puberte'ye kadar kalır. Puberte'den sonra cinsel olgunluğun başlaması ile kortikal lenfositler ile epitel hücreleri azalmaya başlar ve bunların yerini de yağ dokusu alır. Lenfosit yapan lenfoepitelial bir organ olmasına karşılık, endokrin organlarla yakın ilişkisi vardır. Hipofiz ön lobu gelişim hormonu (somatotrop hormon) ve thyroxin, thymus'un gelişmesini eksite, cinsiyet hormonları ise inhibe eder. Gelişim çağında thymus, lenfatik sistemin normal gelişimi ve bağışıklık maddelerinin oluşumunda etkin rol oynar. Neonatal dönemde lenfoid dokuların normal gelişimi ile de bağlantılıdır. Thymus'un çıkarılması (tymectomy) ile lenfatik dokunun gelişimi geriler. Bu dokuda lenf, kanda da lenfositler kaybolur ve antikorlar üretilemez. Medulla thymi'deki epitel hücrelerin humoral faktörleri salgıladığı düşünülmektedir. Bunlardan biri olan lymphopoetin hem thymus korteksindeki, hem de diğer lenfoid organlardaki lenfosit yapımını uyarır. Cortex thymi'deki lenfositler, kemik iliğinden kan yoluyla thymusa geçerek çoğalmaya devam eden ana hücrelerden oluşur. Antikor yapımı ile ilgili hücrelerin farklılaştığı ilk merkezin Thymus olduğu kabul görmektedir. T- Lenfositlerin (hücrel bağışıklıktan sorumlu) yapım yeridir. Ayrıca B- Lenfositlere yardımcı olurlar. Kan yoluyla thymus'a gelen farklılaşmamış lenfositler burada çoğalarak farklılaşırlar. Thymus, vitamin deposudur (özellikle C vitamini). İmmünizasyon sürecinde bu depodan vitamin harcanır ve sonra tekrar depo edilir.

A. thoracica interna ve a. thyroidea inferior'un dalları tarafından beslenir. Venleri (vv. thymicae) arterleri takip ederler. Vv. thymicae, v. brachiocephalica sinistra, v. thoracica interna ve v. thyroidea inferior'a açılır. Sinirsel innervasyonunda, ggl. cervicothoracicum ve ansa subciavia'dan sempatik, n. vagus'tan da parasempatik lifler gelir. N. phrenicus'un bir kısım lifleri de, bezin kapsülünden duyu alır (2).

Glandula Suprarenalis (Adrenalis)

Böbrek üstü bezler olarak da adlandırılan adrenal bezler, endokrin sistemin önemli bir parçasıdır (4). Fonksiyonları farklı olan iki bezin iç içe girmesiyle oluşur. Erişkinlerde bu iki ayrı bez cortex ve medulla olmak üzere kesitlerde ayırt edilir. Cortex sölom epitelinde menşeyi alır ve 3 farklı bölgeye ayrılır. Medulla ise crista neuralis'den menşeyi alır, kromafin hücreleri, simpatik ganglionlar ve venöz sinuslardan oluşur (2). Adrenal bezler vücudun savaş ya da kaç tepkisinde hayati bir rol oynar. Dış ortamdaki değişikliklere karşı koymak için gerekli olan fizyolojik adaptasyonları etkinleştiren stres hormonlarını üretirler. Adrenal bezler ayrıca vücudun bağışıklık sistemini, vücut metabolizmasını, tuz ve su dengesini düzenlemede önemli rol oynayan çeşitli temel hormonları da salgılar. Yaklaşık 5 cm x 2 cm ölçülerinde, her böbreğin üst kısmında yer alan ve her biri 4 ila 5 gr. ağırlığında üçgen şekilli organlardır. Adrenal bezler kritik damar ve organlara yakındır. Her iki adrenal bez de vücudun ilgili tarafındaki böbreklerin üstünde bulunur. Superior renal fasyanın içinde yer alırlar ve perirenal boşluğa otururlar. Doğumda adrenal bezler böbreğin kabaca üçte biri boyutundadır, ancak yetişkinliğe gelindiğinde böbreğin yalnızca otuzda biri boyutuna ulaşırlar. Her adrenal bez, böbreğin üst kısmında, vertebral boşluğun 11. interkostal ucu ve 12. costa'nın karşısındaki epigastrium'da bulunur. Sağ böbreküstü bezi piramidal, sol böbreküstü bezi ise hilal şeklindedir. Her bir bez 50 mm yüksekliğinde, 30 mm genişliğinde ve 10 mm kalınlığındadır. Yaklaşık 5 gr ağırlığındadırlar (4). Sağ adrenal bez karaciğerin hemen altında, vena cavae inferior'un arkasında ve diaphragma'nın önünde bulunur. Sol adrenal bez dalağın medialinde, splenik arter ve venin üstünde, abdominal aortanın lateralinde ve diaphragma'nın önünde yer alır.

Adrenal bezler iki farklı dokudan oluşur: dış korteks ve iç medulla. Adrenal korteks daha yağlı olma eğilimindedir ve bu nedenle daha sarı bir renk tonuna sahiptir. Adrenal medulla daha çok kırmızımsı kahverengi renktedir. Bağ dokusundan oluşan kalın bir kapsül adrenal bezin tamamını çevreler. Adrenal korteks, bezin yalnızca yaklaşık %15'ini oluşturan daha küçük medulladan çok daha büyüktür. Üç farklı bölgeden oluşur: *Zona glomerulosa* (dış tabaka), en önemlisi aldosteron olan mineralokortikoidlerin sentezinden sorumludur. Bu hormon elektrolit dengesinde ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. *Zona fasikülata* (orta tabaka), baskın hormonu kortizol olan glukokortikoidleri üretir. Bu hormon, glukoneogenez yoluyla kan şekere-

rinin düzenlenmesinde rol oynar. Kortizol ayrıca bağışıklık sistemini modüle eder ve yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasını modüle eder. Kortizolün salgılanması, hipofiz bezinden salgılanan adrenokortikotropik hormonun düzenlemesi altındadır. *Zona Reticularis* (iç tabaka) androjen üretir ve sekonder cinsel özelliklerin gelişiminde rol oynar. Zona retiküleriste üretilen primer androjen, vücutta en bol bulunan hormon olan dehidroepiandrosterondur (DHEA). Adrenal bez tarafından üretilen progesteron, östrojen, kortizol ve testosteron gibi diğer birçok hormonun sentezinin öncüsü olarak görev yapar. Bu üç bölgenin işlevi, adrenal korteksin her katmanında üretilen hormonların işleviyle ilişkili olduğundan, anımsatıcı “tuz, şeker, seks” olarak hatırlanabilir (4). Adrenal medulla katekolaminleri sentezler. Katekolaminler dopamin öncüsünden yapılır ve tirozin ile birleşerek norepinefrin elde edilir. Norepinefrin oluşturulduktan sonra, yalnızca adrenal medullada bulunan feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT) aracılığıyla metillenir (4, 5).

Adrenal bezler sistemik açıdan önemli çeşitli hormonlar ürettiklerinden, önemli miktarda kan desteğine ihtiyaç duyarlar ve son derece iyi bir şekilde damarlanırlar. Kan temini, adrenal hormonların sistemik seviyelerini düzenlemenin bir yöntemi olan nöroendokrin ve parakrin mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir (6). Kanlanması, a. phrenica inferior’dan çıkan küçük dallar olan Aa. suprarenales superiores, aa. suprarenales mediae (aorta abdominalis) ve a. suprarenalis inferior’dan (a. renalis) sağlanır (4). Gl. suprarenalis sinistra anatomik olarak vena cava inferior’dan daha uzakta olduğundan v. suprarenalis sinistra, v. renalis sinistra’ya boşalır. V. suprarenalis dextra, vena cava inferior’a çok daha yakındır ve doğrudan bu büyük damara boşalır. Adrenal venöz drenajdaki değişiklikler özellikle sol tarafta yaygındır. V. suprarenalis sinistra ile sol genital ven ve vena phrenica inferior arasında venöz bağlantıların olduğuna dair raporlar vardır. Çift v. suprarenalis sinistra’nın da görülmesi yaygındır (7). Lenf drenajı, nodi lymphatici aortici laterales’e olur (2).

Adrenal bezin fonksiyonuna hem sinaptik uyarı hem de hormonal uyarı aracılık eder. Ön hipofiz bezinden salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH), adrenal korteksi aktive eder. Daha sonra ACTH, kortikosteroid üretmek için ilgili kortikal bölgeleri aktive eder. Ancak adrenal medulla, spinal cord’un lateral boynuzunun intermediolateral hücre kolonundan T5-T8 omurilik segmentlerinden kaynaklanan preganglionik sinir lifleri (tip B) tarafından innerve edilir. Bu sinir lifleri paravertebral sempatik ganglion zincirine girmeden n. splanchnicus major’u oluşturur. N. splanchnicus major’dan gelen sinir liflerinin bir kısmı ganglion coeliacus’da sinaps yapar. Adrenal bezleri besleyen kan damarları daha sonra ganglion coeliacus’un postsinaptik liflerinden innervasyonlarını alır. Öte yandan, büyük splanchnicus sinirinin bazı lifleri çölyak ganglionunun çevresini sarar ve kromafin hücrelerinin zarlarında sinaps yapmak üzere doğrudan adrenal beze girer. Adrenal medullanın iki fizyolojik

bölüm arasında nöroendokrin bağlantı görevi görmesinin nedeni budur. Kromaffin hücreleri, yaygın bir sempatik tepki oluşturmak için nörohormonlarını doğrudan kan dolaşımına salarlar ve görünüşe göre özel bir tür postsinaptik nöron gibi davranırlar (4).

Adrenal korteks, kolesterolü kendi hormonlarının önemli bir öncüsü olarak kullanmasıyla dikkate değerdir. Korteks bölgelerinin patolojik olayları aşağıdakilerle sonuçlanır:

Zona Glomerulosa: Conn sendromu, renin-aldosteron-anjiyotensin sistemini (RAA) uyaran hiperaldosteronizm ile kendini gösterir. Bu durum, tipik olarak üç antihipertansif kullanan ve kalıcı hipertansiyonu olan bir hastayla sonuçlanır. Laboratuvar kimyası tipik olarak hipokalemi ve hafif hipernatremiyi gösterir.

Zona Fasciculata: Cushing hastalığı, yüksek düzeyde kortizol ile kendini gösterir; bu durum, belirgin merkezi obezite ile birlikte karın çizgileri, ensede manda kamburluğu ve hiperglisemi ile sonuçlanır. Diğer özellikler zayıf yara iyileşmesini içerir.

Zona Reticularis: Erkeklerde erken ergenlik veya genç kadınlarda androjenik özelliklere sahip virilizasyon ile kendini gösterir.

Adrenal medulla, kromaffin hücreleri olarak bilinen özel hücreler içerir. Bu hücreler kan damarlarının çevresinde küçük kümeler halinde toplanır. Medulladaki kromaffin hücreleri epinefrin ve norepinefrini sentezler. Bu sempatik hormonların “savaş ya da kaç” tepkisinde rol oynama, kalp atış hızının artması, kalbin kasılma kuvveti, metabolizma hızı ve bilişsel farkındalık gibi birçok fizyolojik aktivitesi vardır (4).

Glandula Pancreatica

Pankreas; bursa omentalis, mide ve colon transversum'un arkasında bulunur ve duodenumun ikinci parçasının oluşturduğu kavsın içinden solda dağa kadar transvers olarak uzanır (8, 9). Sekonder retroperitoneal yerleşimli olup, karın arka duvarı boyunca, columna vertebralis'in önünde L2 vertebra hizasında yer alır. Yumuşak, sarımsak - hafif kırmızımsı renktedir. Uzunluğu 12-15 cm, genişliği 3 cm, kalınlığı 1-1,5 cm, ağırlığı 70-100 gr. dır. Caput pancreatis, collum pancreatis, corpus pancreatis ve cauda pancreatis olmak üzere dört bölümden oluşur. Ayrıca processus uncinatus adı verilen aksesuar lobu bulunur (8).

Caput pancreatis, pankreas'ın en geniş bölümüdür. Duodenum'un oluşturduğu C harfine benzer kavsın içinde ve v. mesenterica superior'un sağında bulunur (8). Vena cava inferior ve v. renalis'in üzerinde (10), L2 vertebranın hemen sağında yer alır (8). Inferior'unda aşağıya doğru uzanan processus uncinatus adı verilen çıkıntısı bulunur. Caput pancreatis'in beslenmesini sağla-

yan a. pancreaticoduodenalis superior posterior'a ait dallar, ductus pancreaticus ve ductus choledochus bu bölgeyi cerrahi yönden önemli hale getirir.

Corpus pancreatis, vücut orta hattının sol ve yukarısında yer alan parçadır. L1 ve L2 vertabralar hizasında yer alır. Prizmaya benzer şekilde üç yüzü ve üç kenarı vardır. Tuber omentale'nin (collum pancreatis'de yer alır) so-lundan itibaren corpus pancreatis olarak devam eder. Midenin arka yüzüyle facies anterior, ileum ve jejunum ile facies inferior komşuluk yapar. Karın arka duvarına ve burada bulunan yapılara yapışık olduğundan facies posterior, sekonder retroperitoneal yapıdadır.

Corpus pancreatis'in sol tarafa devamı şeklinde uzanan *cauda pancreatis*, tamamen periton ile kaplıdır. Şekil ve uzunluk bakımından kişiler arasında değişkenlik gösterir. Bazen yuvarlak ve kalın, bazen de yassı ve ince şekillidir. Hilum splenicum'a kadar uzanabildiği gibi dalağın 3-4 cm kadar sağında da sonlanabilir. Böyle bir durumda lig. pancreaticolienale ile dalağa bağlanır ve bu ligament aracılığı ile dalağa ait damarlar dalağa ulaşır.

Pankreas, hem ekzokrin hem de endokrin salgı üretir (8). Büyük bir kısmı (yaklaşık %80) ekzokrin pankreas dokusundan oluşur. Bu doku, pankreas asinüsünden (tepesi lümene doğru yönlendirilmiş piramidal asiner hücreler) yapılıdır. Bunlar apikal bölgede yoğun zimojen granülleri içerirken, bazal bölgede çekirdek ve endoplazmik retikulum (sindirim enzimlerinin sentezlenmesine yardımcı olan) bulunur. Bu enzimler Golgi kompleksi adı verilen salgı keseciklerinde depolanır. Asiner hücrelerin bazolateral membranı, sindirim enzimlerinin ekzositozunu düzenleyen sekretin, kolesistokinin ve asetilkolin gibi nörotransmitterler için çeşitli reseptörler içerir. Pankreas ayrıca endokrin hücrelerini içeren Langerhans adacığını da içerir. Ekzositozla salgılanan ekzokrin enzimlerin aksine, endokrin enzimler pankreas kan akışı içindeki karmaşık bir kılcal ağ aracılığıyla kan dolaşımına girer. 4 tip endokrin hücresi vardır. A hücreleri glukagon, B hücreleri insülin, D hücreleri somatostatin ve F hücreleri pankreatik polipeptit üretir. Stelat hücreleri pankreas içindeki epitelyal yapıların doğrudan oluşumudur. Kronik pankreatit gibi durumlarda bu hücreler inflamasyonu ve fibrozisi teşvik eder (10).

Sindirim enzimleri ve bikarbonatlar ekzokrin asiner doku tarafından salgılanır. Asinüsler, kanalların sonunda asiner hücrelerin birikmesidir ve daha sonra küçük pankreatik tübüler duktal ağlara bağlı merkezi konumdaki asiner boşluklara boşalır. Bu ağlar sonunda birleşerek ana pankreas kanalı olan Wirsung kanalı'nı (ductus pancreaticus) ve aksesuar kanal olan ductus pancreaticus accessorius'u (Santorini kanalı) oluşturur (9).

Ana ductus pancreaticus (Wirsung kanalı) pankreasın caudasında ortaya çıkar. Pankreas corpus'u ve caput'u yoluyla Vater ampullasına ve papilla duodeni major'e kadar uzanan dal kanallarıyla birleşerek giderek büyür. Santorini aksesuar kanalı, duodenumun ikinci kısmında duodenal papilla proksi-

malinde yer alan papilla duodeni minor yoluyla boşalır. Aksesuar kanal genellikle açıktır ve ana ductus pancreaticus ile bağlantı halindedir. Bireylerin yaklaşık %10'unda, Santorini kanalı (embriyonik dorsal pankreastan gelişir) ve Wirsung kanalı (embriyonik ventral pankreastan gelişir) embriyolojik gelişim sırasında birleşmez; bu, pankreas divisum olarak bilinen anatomik bir varyasyondur. Bu gibi durumlarda, corpus pancreatis ve cauda pancreatis'ten gelen salgılar daha küçük olan papilla duodeni minor boşalırken, pankreasın yalnızca caput'u ve processus uncinatus'undan gelen salgılar Vater ampullası ve papilla duodeni major yoluyla boşalır (11).

A. splenica'nın dalları (truncus coeliacus'un bir dalı), a. mesenterica superior ve a. hepatica communis, pankreasın kanlanmasını sağlar. A. gastroduodenalis (a. hepatica communis'in dalı), a. pancreaticoduodenalis formunda caput pancreatis'i ve processus uncinatus'u besler (10, 12). Caput pancreatis'in alt kısmının bir kısmı a. mesenterica superior'dan çıkan a. pancreaticoduodenalis inferior tarafından beslenir. Corpus pancreatis ve cauda pancreatis a. splenica ve dalları tarafından beslenir.

Caput pancreatis v. mesenterica superior'a, corpus pancreatis ve collum pancreatis v. splenica (lienalis)'ya derene olur. V. mesenterica superior ve v. splenica birleşerek v. portae hepatis'i oluşturur.

Pankreas parasempatik, sempatik ve duyuşal sinirlerden oluşan karmaşık bir ağa sahiptir. Aynı zamanda intrensik bir sinir plexusuna da sahiptir. Sempatik ve parasempatik lifler pankreasın asiner hücrelerine dağılır. Parasempatik lifler truncus vagalis posterior'dan kaynaklanır ve sekretomotorudur, ancak pankreastan gelen salgılara ağırlıklı olarak mideden gelen asidik bileşikler tarafından düzenlenen duodenum ve proksimal bağırsak mukozasının epitelyal hücreleri tarafından üretilen hormonlar olan kolesistokinin ve sekretin aracılık eder. Sempatik innervasyon T6-T10 nn. splanchnicus thoracicus ve plexus coeliacus yoluyla sağlanır (10).

Asinusların çevresinden lenf damarları başlar ve kan damarları ile birlikte seyrederek. Lenf damarlarının çoğu nodi lymphatici pancreatici superiores ve inferiores ile nodi lymphatici splenici'e drene olurlar. Toplanan lenfa çölyak, superior mezenterik ve hepatik lenf nodlarına drene olur. Pankreas kanserlerinin kötü prognozunun olması, lenfatik dolaşımının bu kadar geniş olması ile bağlantılıdır (2, 8).

Gonadlar (Ovarium ve Testisler)

Ovarium

Ovarium'lar, uterusun her iki yanında yer alan, broad ligamente bağlı ve lateral pelvik duvarın yakınında, fossa ovarica adı verilen sığ bir çöküntüde yer alan iki nodüler organdır. Fossa ovarica eksternal iliak damarlar ve üreter tarafından sınırlanır. Ovarium'un ön kenarı ince, düzdür ve broad ligamentin

arka yüzeyine mezovaryum adı verilen bir periton kıvrımı ile bağlanır (13). Fossa ovarica'yı inferior ve anteriorda lig. latum uteri tabanı, superiorda a. iliaca externa ve posteriorda üreter sınırlar. Doğum yapmış olanlarda genellikle ovarium'lar normal seviyelerine göre biraz daha aşağıda yer alırlar. Ovarium'lar tuba uterina'nın posterior ve inferior kısmında, lig. latum uteri içinde bulunurlar. Düz ve parlak görünümde ve pembemsi-gri renktedirler. Yüzleri ergenlik çağına kadar peritonla kaplıdır. Periton ergenlikten sonra matlaşmaya başlar. Doğum yapmaya ve ovulasyona bağlı olarak üzeri pürüklü bir görünüm alır. Her bir ovarium'un uzunluğu yaklaşık 4 cm, eni 2 cm, kalınlığı 0,8 cm ve ağırlığı 3 ila 5 gr. dır. İki yüzü (facies lateralis ve medialis), iki ucu (extremas tubaria ve uterina) ve iki kenarı (margo liber ve mesovaricus) vardır.

Lig. ovarii suspensorium ve fimbria ovarica extremas tubaria'ya tutunur. Periton plikası olan lig. ovarii suspensorium'un içerisinde a.,v. ovarica bulunur. Extremas uterina, lig. ovarii proprium ile uterus'un cornu uteri'sine tutunur. Lig. ovarii proprium gubernaculum artığıdır ve lig. latum uteri'nin içerisinde bulunur. Fossa ovarica'yı örten parietal peritona facies lateralis oturur. Infundibulum tubae uterinae facies medialis'i örter. Margo liber arka kenarıdır ve üreter ile komşudur. Ön kenarına, mesovarium tutunduğu için margo mesovaricus adı verilir. Ön kenarda hilum ovarii bulunur ve bu kenara mesovarium tutunur. Hilum ovarii'den mesovarium'un iki yaprağı arasında bulunan damar ve sinirler girer ve çıkarlar. Tuba uterina, extremas tubaria'nın üzerinden kıvrılarak margo liber'e ve oradan da facies medialis'e gelir.

Ovarium en dışta periton ile örtülüdür. Bu periton squamoz epitel yapısındadır. Ergenlikten sonra peritonun yapısı değişir, Waldeyer tabakası (germinal epitelium) adı verilen kolumnar hücre tabakası ile kaplanır ve rengi mat-gri renge döner. Eğer yetişkinlerde normal periton yapısı korunsaydı, ovum sağlam olan normal peritonu delerek dışarı çıkamazdı. Bu yüzden yetişkinlerde ovarium'ları örten normal bir periton yapısı yoktur. Bu epitel tabakasının altında, yaş ilerledikçe kalınlaşan tunica albuginea adı verilen bir tabaka yer alır. Stroma ovarii, tunica albuginea tabakasının içinde ovarium'un esas yapısını oluşturur. Cortex ve medulla ovarii adı verilen iki farklı kısımdan oluşur. Cortex ovarii (dışta) hilum ovarii hariç ovarium'un her tarafını sarar. Bu bölüm içindeki bağ dokuları arasında, muhtelif gelişme devrelerinde bulunan folliküller bulunur. Medulla ovarii (içte)'den gelen bağ dokusu uzantıları, hilum ovarii'de damarların etrafında bulunan bağ dokusu ile devamlıdır. Hilum ovarii'den giren damarların çoğu cortex ovarii'de dağılır ve burada gelişen folliküllerin çevresinde kapiller ağlar oluştururlar. Puberte'den önce cortex ovarii'de tek tip follikül bulunur (folliculi ovarici primari). Her iki ovarium'da bebek doğduğu zaman toplam 400 bin folliculi ovarici primari bulunur. Kadın hayatı süresinde bunlardan yaklaşık 400 tanesi gelişir ve olgun hale gelir, geri kalanlar çeşitli gelişme devrelerinde yıkıma uğrarlar. Ergenlik döneminde bu folliküller birçok gelişme devreleri geçirerek Graaf follikülü (folliculi ovarici

vasculosi) adı verilen olgun folikülleri oluştururlar. Folliculi ovarici vasculosi, ovulasyondan sonra yırtılır ve corpus luteum adını alır. Bir müddet iç salgı bezi olarak çalışırlar.

Ovarium'un kanlanması a. ovarica'lar tarafından sağlanır. Venler, arterlerle birlikte hilum ovarii'den çıkarlar ve plexus pampiniformis adı verilen venöz ağı meydana getirirler. Plexus pampiniformis'i oluşturan venler, yukarı doğru seyirlerinde birleşirler ve böylelikle v. ovarica'yı oluştururlar. Sol v. ovarica v. renalis'e, sağ v. ovarica VCI'a açılır. Lenfleri ise preaortik ve lateral aortik lenf nodüllerine açılır. Ovarium, plexus hypogastricus (pelvicus) ve plexus ovaricus tarafından innerve edilir. Parasempatik innervasyon n.vagus'tan, sempatik innervasyon n. splanchnicus minor ve bir kısım torakal medulla spinalis segmentlerinden gelir (2).

Testisler

Erkek üreme sisteminin dış genital organları, penis ve kutanöz-fibroelastik bir scrotum'da bulunan iki testisten oluşur (14). Testisler hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyona cinsel organlardır. Her ikisi de scrotal septumla (septula testis) ayrılmış scrotum içinde bulunan oval şekilli üreme yapılarıdır. Testisler fasulye şeklindedir ve 5 cm uzunluğa ve 2 - 3 cm genişliğe sahiptirler (15). Testisler retroperitoneal olarak gelişir ve inerken peritonun bir kısmını scrotum'a taşır. Peritonun bu dışı doğru ceplenmesi (tunica vaginalis olarak adlandırılır) olgun testisi anterior ve lateral yüzeylerden sarar (14). Çift katmanlı tunika vaginalis, epididimis ve spermatik kordun bağlandığı arka ve üst sınırlar dışında testise yapışır. Tunika vaginalis'in visseral veya iç katı epididimis, testisler ve vas deferens'e yakındır (15). Tunica vaginalis'in parietal tabakasının yanında tunica albuginea'nın visseral tabakası bulunur. Periton bu katmanların her ikisine de kayganlaştırıcı sıvı sağlar. Bu kaygan ortam, testise zarar veren basınç sırasında yaralanmayı önlemek için testisin scrotum içinde bir miktar hareket etmesine izin verir. Tunica albuginea testis parankimini çevreleyen kalın fibröz bir kapsüldür. İnsanlar yaşlandıkça tunica albuginea kalınlaşır ve testisin geniş bir yüzdesini kaplar (14).

Testis parankimi üç tabakadan oluşan sert bir kapsülle çevrelenmiştir (16). Testisin arka tarafında, kapsülün bağ dokusu parankimaya doğru devam ederek mediastinum testis'i oluşturur (14). Kapsülden gelen çok sayıda septa, her biri bir veya daha fazla kıvrımlı seminifer tübül içeren birkaç yüz koni biçimli lobül oluşturmak üzere parankime doğru yayılır. Bu tübüller testisin mediastinum testis bölgesinde birleşerek düzleşirler ve rete testis'i oluşturmak üzere anastomoz yaparlar. Rete testisin tübülleri, spermatozoanın epididymis'e göç ettiği efferent kanallara açılır. Seminifer tübüller, germinal epiteli ve destekleyici Sertoli hücrelerini destekleyen bir bazal membran ile kaplıdır. Tübüler arası bağ dokusu androjen üreten Leydig hücrelerini içerir (16). Mediastende kan damarları ve sinirler parankime girer ve spermatozoa, efferent kanallar

yoluyla rete testisten çıkar (14). Testis, sperm ve testesteron üretmekten sorumlu olan erkek üreme bezidir. Ön hipofiz bağlantısından gelen Luteinizan Hormon (LH) salınımıyla testosteron seviyeleri kontrol edilir; Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) seviyeleri ise sperm üretimini kontrol eder.

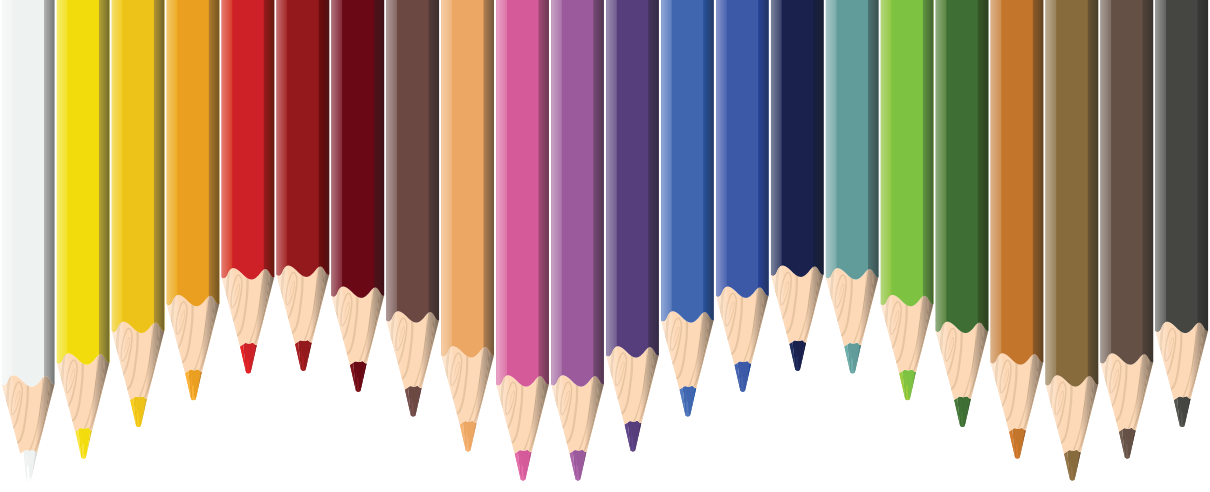
Epididymis, oldukça kıvrımlı ve uzun bir yapıdır. Düz bir çizgide açıldığında uzunluğu yaklaşık 6 m dir. Testisin lateral ve posterior sınırında bulunur. Baş (caput epididymis), gövde (corpus epididymis) ve kuyruk (cauda epididymis) olmak üzere üç bölümden oluşur. Caput epididymis testislerin üst kutbu boyunca uzanır ve testisin bu kanallarından seminal sıvı alır (15). Caput epididymis'e testis'ten çıkan ductuli efferentes testis'ler girer ve burada ductus epididymis'e açılırlar (2). Uzunluğu nedeniyle epididymis kanalları spermin depolanması ve taşınması için geniş alana sahiptir (15). Kasılabilen düz kas hücreleri epididim kanalını çevreler ve kendiliğinden ve sinirsel uyarı üzerine ritmik kasılmalar sergilerler. Distalde ductus epididymis yavaş yavaş ductus deferens'in özelliklerini kazanır. Epididymis'in innervasyonu esas olarak sempatik lifleri taşıyan alt spermatik sinir tarafından sağlanır. Epididymis'in işlevleri; spermatozoanın testisin eferent kanallarından ductus deferens'e göçüne izin vermek ve spermatozoanın hareketlilik ve doğurganlık olgunluğu kazandığı biyolojik süreci sürdürmektir (16).

Testis ve epididymis, a. testicularis'den (aorta'nın dalı) beslenirler. Venleri, önce funiculus spermaticus'u saran bir ağ şeklinde plexus pampiniformis'i oluşturur. Daha sonra da birbirleriyle birleşerek v. testicularis'i oluştururlar. Sağ v. testicularis v. cava inferior'a, sol v. testicularis v. renalis sinistra'ya açılır (2).

İki spermatik sinir (üst ve alt) erkek gonadlarını innerve eder. Testiküller innervasyona en büyük katkıyı sağlayan süperior spermatik sinir, renal ve aortik pleksustan kaynaklanır ve gonadal damarlarla birlikte kaudale doğru uzanır. Sinirin parasempatik bileşeni n. vagus'tan kaynaklanır. Testis afferentlerini içeren alt spermatik sinir ve pelvik pleksustan çıkan efferentler vas deferens ile birlikte hareket ederek testisin alt kutbuna ulaşır. Gonadların otonomik sinirlerin vazomotor kontrolünde, ekzokrin bezlerin salgılanmasında ve tübüler düz kasların kasılmasında fizyolojik bir rol oynadığı genel olarak kabul edilmektedir. Ayrıca testis fonksiyonu hipotalamik-hipofiz ekseninin kontrolü altındadır (16).

KAYNAKLAR

- 1- Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. (2011). Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 40: 565-75.
- 2- Arıncı, K., & Elhan, A. (2001). *Anatomi*. 3. baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
- 3- Pekindil, G. (2017). Prostatın Radyolojik Anatomisi. *Trd Sem*. 5: 361-9.
- 4- Megha, R., Wehrle, C. J., Kashyap, S., & Leslie, S. W. (2022). *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Adrenal Glands (Suprarenal Glands)*. StatPearls Publishing.
- 5- Randall DC. (2004). Discovering the role of the adrenal gland in the control of body function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 287(5): R1007-8.
- 6- Bornstein SR, Vaudry H. (1998). Paracrine and neuroendocrine regulation of the adrenal gland--basic and clinical aspects. *Horm Metab Res*. 30(6-7):292-6.
- 7- Siebert M, Robert Y, Didier R, Minster A, M'sallaoui W, Bellier A, Chaffanjon PC. (2017). Anatomical Variations of the Venous Drainage from the Left Adrenal Gland: An Anatomical Study. *World J Surg*. 41(4):991-996.
- 8- Çağlar, V., Gönül, Y., & Songur, A. (2014). Pankreas Anatomisi ve Varyasyonları. *Uluslararası Klinik Araştırmalar Dergisi*. 2(2), 77-82
- 9- Fusco, J., EL-Gohary, Y., & Gittes, G. K. (2018). Pancreas Embryology, Anatomy, and Physiology. *Endocrine Surgery in Children*. 143-160.
- 10- Talathi SS, Zimmerman R, Young M. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas*. (2022). In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). PMID: 30422507
- 11- Grendell, J. H. (2014). Structure and function of the exocrine pancreas. *Gastrointestinal Anatomy and Physiology: The Essentials*, 78-91.
- 12- Kulenović A, Sarac-Hadzihalilović A. (2010). Blood vessels distribution in body and tail of pancreas- a comparative study of age related variation. *Bosn J Basic Med Sci*. 10(2):89-93.
- 13- Blaustein, A. (1982). Anatomy and histology of the human ovary. In *Pathology of the female genital tract* (pp. 416-441). New York, NY: Springer New York.
- 14- Johnson, L. A. R. R. Y., Curley, K. O., Graham, J., Welsh, T. H., & Staub, C. (2015). Anatomy and physiology of the male reproductive system and potential targets of toxicants
- 15- Tiwana, M. S., & Lesley, S. W. (2023). *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Testes*. Statpearls
- 16- Clement, P., & Giuliano, F. (2015). Anatomy and physiology of genital organs—men. *Handbook of clinical neurology*, 130, 19-37).



Bölüm 6

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİNİN KLİNİK VE DENEYSEL FARMAKOLOJİDEKİ YERİ

Ümit Şenol GÖKSU¹

Damla BİNNETOĞLU²

Kenan BİNNETOĞLU³

1 Uzm. Ecz. Kars Harakani Devlet Hastanesi, 0009-0004-9438-8671

2 Doç. Dr. Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, 0000-0002-7041-7253

3 Doç. Dr. Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, 0000-0001-7517-5970

1. GİRİŞ

Aromataz enzimi, vücutta androjenlerden östrojen üretimini sağlayan bir enzimdir. Bu enzim en çok yağ dokusunda üretilir. İkinci olarak böbreküstü bezinde üretilir. Ayrıca karaciğerde de üretilir. Daha az miktarda meme dokusu ve kaslarda üretilir (Santen, 1974). Menapoza girmemiş bireylerde östrojenlerin ana kaynağı overlerdir. Östrojen sentezini sağlayan aromataz enziminin büyük kısmı da yine overlerde bulunmaktadır. Postmenapozal kadınlarda ise östrojenler ve adrenal androjenlerin kas, yağ, karaciğer ve kıl foliküllerinde aromatisasyonu suretiyle oluşturuldukları bilinmektedir. Aromataz enzimi androstenedionun östrona dönüşmesi, testosteronun östrodiol dönüşmesinin gerçekleştiği, östrojen üretiminin son basamağında görev alır (Cole, 1990). Aromatisasyon, aromataz sitokrom P450 19 enziminin katalizlemesi ile androjenlerden östrojen türevleri (östrodiol ve östron) elde edilmesi olayıdır (Yue, 2002, Buzdar, 2001). Aromataz enzimi sağlıklı meme dokusunda aktif olduğu gibi kanserli dokularda da aktif durumda olduğu bilinmektedir (Sasano, 1998).

2. Aromataz İnhibitörleri

Aromataz enzim inhibitörleri (Aİ) östrojen sentez basamaklarında rol alan aromataz enzimi inhibe ederek östrojen sentezini azaltırlar. Aİ ilaçlar overlerdeki östrojen sentezini azaltmadıklarından premenapozal meme kanseri tedavisinde kullanılmazlar. Öte yandan bu ilaçlar periferik dokulardaki aromatazı inhibe ederek postmenapozal kadınlardaki meme kanseri tedavisinde tercih edilebilirler (Kayaalp, 2005). Aİ ilaçlar steroidal ve nonsteroidal yapıda olabilirler. İlk Aİ ilaç 1973 yılında bulunurken klinik olarak ilk kullanılan ilaç aminoglutetimidir. Aminoglutetimid östrojen üretimini engellemesi ile birlikte steroid üretimini de engellediğinden olumsuz sonuçlara neden olmuştur. Bu sonuçlar nedeniyle ilacın kullanılabilirliği düşmüştür (Schwarzel, 1973, Santen, 1990). Zaman içerisinde seçici bir şekilde steroid üretimini engellemeden sadece östrojen üretimine engel olabilen yan etki ve etkinlik bakımından daha etkili aromataz inhibisyonu yapabilen yeni bileşikler keşfedilmiştir.

Aİ ilaçlar üç kuşak olarak sınıflandırılmıştır. Kuşaklar ise kendi içinde steroidal ve non steroidal yapıda olanlar şeklinde tekrar sınıflandırılmışlardır. Aİ ilaçların seçicilik ve etkinlikleri sırasıyla 1. Kuşak (aminoglutetimid, megestrolestat), 2. Kuşak (formestan, fadrazol), 3. Kuşak (letrazol, anastrozol, eksemestan) artmaktadır. 3. Kuşaktaki ilaçların yüksek seçiciliğe ve etkinliğe sahip olmaları ve oral kullanılabilir olmaları sebebiyle diğer kuşak ilaçlara göre daha fazla kullanım avantajları görülmüştür. Bu kuşağın östrojen inhibisyonu yaparken diğer organ sistemlerini olumsuz etkilemesi başka bir avantajdır (Dowsett, 1998). Yarı ömürleri diğer kuşaklara göre daha uzundur. Tümörlü dokularda gerçekleşen aromatazı da engelleyebildikleri tespit edilmiştir (Smith, 2003). Steroidal olan gruptaki ilaçlar (eksemestan, formestan)

androjen bağlanma bölgelerine geri dönüşsüz bağlanırlar (Cole, 1990). Geri dönüşsüz bağlanmaları sayesinde dolaşımda tükeninceye kadar kalıcı inhibisyona sebep olurlar. Bu ilaçların aromataz enzimine bağlanma etkileri yüksek ve uzun sürelidir (Goss, 2001). Nonsteroidal gruptaki ilaçların (aminoglutetimid, fadrazol, letrazol ve anastrozol) androjen bağlanma bölgelerine geri dönüşümlü bağlanırlar (Mokbel, 2002, Kao, 1996). Aromataz inhibisyonlarının geri dönüşlü olması ve steroid hormonların sentezlenme mekanizmalarını etkilememeleri sebebiyle tedavilerde bu grup ilaçlar daha çok tercih edilir. Aİ ilaçların aromataz ve steroid inhibisyon derecelerinin kuşaklara göre farklılık derecesi Tablo 1’de özetlenmiştir.

	Kuşak	Aromataz İnhibisyonu %	Steroid İnhibisyonu
AMİNOGLUTEMİD	1	90	+
MEGESTROL ASETAT	1		
FORMESTANE	2	92	+
FADROZOL	2	93	-
ANASTRAZOL	3	93	-
LETROZOL	3	99	-
EKSEMESTANE	3	98	+

Tablo 1: Aİ ilaçların aromataz ve steroid inhibisyon dereceleri

Aminoglutemid, steroid sentezindeki 20-22 desmolaz enzimini inhibe ederek, adrenal korteks ve gonadlarda hormon sentezini durdurarak medikal adrenalectomiye sebep olurlar. Ayrıca vücut sıcaklığında artış, genel uyuşukluk hali, ciltte kızarmalar ve mide bulanması gibi yan etkileri de vardır. Megeserol asetat meme kanseri hastalarının palyatif bakımında endikedir. Yapılan çalışmalar megestrol asetatın antibiyotik ve kortikosteoroidlerle kombine kullanımının iştah artışında ve kilo alımında etkin olduğunu göstermiştir (Berenstein, 2005). Formestan’ın substrat seçiciliği daha yüksektir. Oral kullanımı yoktur. Kas içi uygulama zorunluluğu vardır. Enjeksiyon bölgelerinde bölgesel lezyonlar gelişmesi sık görülen yan etkisidir. Bu iki kuşak ilaçlar ile yeterli etki ve seçiciliğin sağlanamaması, istenmeye yan etkilerinin fazla olması 3. kuşak ilaçların geliştirilmesi mecburiyetini doğurmuştur (Trunet, 199). 3. kuşaktaki ilaçlardan letrozol ve anastrozol steroidal olmayan yapıda eksemestan ise steroidal yapıdadır. Substrata bağlanma potensleri 1. kuşak üyesi olan aminoglutemidden 1000 kat daha fazladır. Bu ilaçların oral emilimi %90’ın üzerindedir. Östrojeni inhibe etme seviyeleri %90’ın üzerindedir. Özellikle anastrozol ve letrozol menepoz sonrası kadınlardaki meme kanseri vakalarında en çok tercih edilen ilaçlar arasında yerlerini almışlardır (Dandan 2017).

3. Aromataz İnhibitörü İlaçların Klinik Farmakolojisi

Meme kanserli hastalarda östrojene bağımlı olarak büyüme gösteren kanserli dokuların Aİ'nin kullanılması sonucunda östrojen seviyelerinin azalmasına bağlı olarak hastalığın seyrinin düzelmesiyle birlikte aromataz enzim inhibitörleri önem kazanmıştır (Buzdar, 2002). Klinikte yaygın olarak kullanılan üç ilaç vardır. Bunlar oral olarak alınır ve günde bir kullanılması yeterlidir. Letrozol günde 2,5 mg, anastrozol günde 1 mg, eksemestan ise günde 25 mg olarak kullanılır. Anastrozol ve letrozol ortalama 36 saatte, eksemestan ise 7 günde en yüksek östrojen inhibisyonunu oluşturabilecekleri seviyelerine ulaşırlar. Yarı ömürleri sırayla 2 gün, 4 gün ve 27 saattir (Njar, 1999).

4. Aromataz İnhibitörü İlaçların Genel Yan Etkileri

Aİ'nin 1. kuşaklarında sık görülen ciddi yan etkiler, 3. kuşak ilaçlarda daha az görülmekle birlikte, bazı önemli yan etkiler de bildirilmiştir. Bugünkü veriler, 3. kuşak ilaçların (anastrozol, letrozol vb.), hastaların çoğunluğu tarafından güvenli bir şekilde alınabildiğini göstermektedir. En sık görülen yan etkilerin başında sıcak basması ve baş ağrısı gelmektedir. Ayrıca yüz kızarması, gastrointestinal şikayetler, uyuşukluk hali, kilo artışı gibi yan etkileri de tespit edilmiştir (Bian, 2014, Yang, 2021). Letzorol ile ilgili literatürde dikkat çeken bir diğer çalışmada ise görsel halüsinasyonlara neden olduğudur (Zaiem, 2023). Aİ ilaçların kullanımında kemik kırıkları ve iskelet sistemi patolojilerinin gelişmesi en büyük yan etkileri olarak öne çıkmaktadır. Bu sebepten dolayı bu ilaçlarla tedavi edilecek hastaların tedaviye başlamadan önce mutlaka kemik ölçümlerinin yapılması gerekmektedir. Tedaviye devam edildiği süre içerisinde bu ölçümlerin en az yılda bir tekrarlanması çok önemlidir. Kemik ölçümlerindeki orta dereceli düşmeler için kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapılır. İleri seviyedeki kemik seviyesindeki eksilmelere karşı bifosfonat tedavisine başlanılabilir (Reid, 2008). 3. Kuşak ilaçlar, yarılama sürelerinin kısa olması sebebiyle vücudu erken terk ederler. Bu yüzden bu ilaçlar erken fazda alındığı durumlarda gebelik gerçekleşmeden dolaşımdan temizlenirler. Teratojenik etkileri olabileceği için gebelikte kullanılmaz. Bu ilaçların kullanılması düşünülüyorsa hastanın gebe olamadığı kan tahlili ile kesinleştirilmelidir (Tiboni, 2004).

5. Aromataz İnhibitörü İlaçların Klinik Kullanımları

5.1. Neoadjuvant Tedavi: Cerrahi müdahalenin yapılamadığı durumlarda başvuru tedavi yöntemidir. Tümöral alanının büyük olduğu vakalarda ya da ameliyat için çok yaşlı olan hastalarda tercih edilir. Kemoterapi sonrası görülen yan etkiler Aİ ilaç tedavisinde görülmediği için hormon pozitif postmenapozal meme kanseri hastalarının tedavisinde daha avantajlı bir yöntem olarak göze çarpmaktadır (Howell, 2005).

5.2. Adjuvant Tedavi: Cerrahi uygulama sonrası hastalığın tekrarlanmasını önlemek amacıyla yapılan tedavidir. Yapılan adjuvan aromataz inhibitörü çalışmaları anastrozol ve letrozolün tamoksifene göre nüksetme ve sağ kalım da daha avantajlı olduğu tespit edilmiş (Coates, 2007).

5.3. Tamoksifen Sonrası Adjuvan Tedavi: Tamoksifen tedavisi alan hastalarda, tedavinin 3-5 yıllarından sonra ilaca karşı yüksek direnç gelişmesi ve toksisiteye neden olması sebebiyle tamoksifen tedavisinden Aİ'lere geçilme zorunluluğu doğmaktadır. Bu tedavi yöntemine geçişin hastalıksız sağ kalım üzerinde olumlu etkisi gözlemlenmiştir. Hormon pozitif hastalarda tamoksifen tedavisine yerine direk Aİ ilaçlarla başlanabilmesi için yapılan çalışmalar vardır (Jakesz, 2005).

5.4. Erkek İnfertilitesinde Kullanımı: Sperm seviyesinin düşük olduğu ya da hiç olmadığı (Oligo-azospermi) erkek infertil hastaların testosteron değerlerinin düşük olabildiği gibi normalin üzerinde de olabilmekte iken östrodol seviyelerinin hep yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum luteinizan hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH) salınımını olumsuz yönde etkilediği için sperm üretimini düşürmektedir (İnkster, 1995). Aİ androjenlerin östrojenlere dönüştürülmesinden sorumlu olan enzimi inhibe etmelerinden dolayı, Aİ erkek infertilite tedavisinde artan sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (De ronde, 2007).

5.5. Polikistik Over Sendromunda Ovulasyon İndüksiyonu Sağlaması: Polikistik over sendromu (PKOS) hastalarında ovulasyon indüksiyonu sağlamak amacıyla menstrual siklusun ilk haftasında klomifen sitrat ile birlikte 3. kuşak non steroidal aromataz inhibitörü olan letrozol da kullanılır. Letrozol ile gebelik ve canlı doğum oranları klomifen sitrata göre daha iyi olmakla birlikte, düşük oranları açısından aralarında fark bulunmamıştır. Çoğul gebelik riski de klomifen sitrata letrozole göre biraz daha fazladır (Elnashar, 2006).

6. Aİ ilaçların Deneysel Farmakolojideki Yeri

PKOS, üreme yaşındaki kadınların yaklaşık %10'unda görülen, temel olarak kronik oligo-anovulasyon, hiperandrojenizm ve insülin direnciyle ilişkili bir hastalık tablosudur (Bagis, 2008). PKOS' un tedavisi için birçok deneysel çalışma yapılmaktadır. Dişi sıçanlara 21 gün boyunca %1 karboksil metil selüloz (2 ml/kg) içinde çözölmüş letrozol (1mg/kg) oral yolla uygulanarak PKOS modeli oluşturulabilmektedir (Hossain, 2013). Literatür incelendiğinde letrozol ile tedavi edilen bireyler ile ilgili bazı vaka raporlarına rastlanmaktadır. Bu vakalar arasında indüklenen mani (Schneider, 2020), kronik nosiseptif hastalıklar (Collin, 2021), inflamatuvar artrit (Baba, 2023), kognitif bozukluklar (Marbuti, 2020), anksiyete (Borbelyova, 2017) gibi birçok bilişsel değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir (Gervais, 2019).

7. Aromataz İnhibitörü İlaçların Klinik olarak karşılaştırılması

Aİ ilaçların kendi aralarındaki östrojen inhibisyon potenslerini karşılaştırmak amacıyla yapılmış birçok klinik çalışma vardır. Letrozol ve anastrozolun karşılaştırdığı 12 kişilik kontrollü bir grup üzerinde bu iki ilacın östrojen inhibisyon potensleri ölçülmüştür. Grup üyelerinin hepsi postmenopozal ileri evre meme kanseri hastalarından seçilmiştir. Deney sonunda östron ve östrodiol seviyelerinin inhibisyon seviyeleri ölçülmüştür. Letrozolün anastrozole karşı anlamlı bir şekilde daha fazla östron inhibisyonu yapmasına rağmen östrodiol inhibisyonu açısından potensleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Geisler, 2002). Aynı özellikteki başka hasta grubu üzerinde yapılan çalışmada ise anastrozoun formestan ile karşılaştırılması yapılmıştır. Östrodiol inhibisyonu yönünden anastrozolün tartışmasız üstün olduğunu tespit etmişlerdir (Vorobiof, 1999). Post menopozal ileri evre meme kanseri hasta gruplarında yapılan iki ayrı çalışmada letrozol ve anastrozölün megestroze karşı 24 aylık sağ kalım bakımından anlamlı bir şekilde daha etkili oldukları tespit edilmiştir (Buzdar, 1998, Dombrowsky, 1998). Post menopozal hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise letrozol ve aminoglutemid karşılaştırılmıştır. Hastalığın ilerlemesi bakımından letrozolün çok daha başarılı olduğu tespit edilmiştir (Gershanovich, 1998). Yaklaşık 10 bin postmenopozal hastalar üzerinde yapılan başka bir ATAC çalışmada ise anastrozol ve seçici östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifenin östrojen inhibisyon etkileri karşılaştırılmıştır. Yapılan 33 aylık adjuvan tedavi çalışmaları sonucunda anastrozolün yeniden hastalanmadan sağ kalan hasta sayısı diğer memede kanser gelişmesi yönlerinden, tamoksifene göre anlamlı derecede üstün olduğu bulunmuştur (ATAC, 2002). Aynı deney gruplarında yapılan yan etki çalışmalarında anastrozol tedavisi uygulanan hastalarda yüksek seviyede kemik problemleri ve kırıkları rapor edilmiştir. Tamoksifen tedavisi uygulanan hastalarda ise vajinal kanama, vajinal akıntı, endometrial kanser ve derin ven trombozu vakaları rapor edilmiştir (Mouridsen, 2001). Başka bir postmenopozal ileri evre meme kanserli hasta grubunda yapılan çalışmada ise letrozol ve tamoksifen karşılaştırılmıştır. Deney sonuçlarına göre letrozolün anlamlı şekilde üstün olduğu rapor edilmiştir.

Yaklaşık 20 ülkeden 100'ün üzerinde merkezin katıldığı iki yıllık ileri evre metastatik meme kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmada anastrozol ve letrozolün etkileri karşılaştırılmıştır. Hastaların yaklaşık %50 si hormon reseptörü pozitif hastalardır. Sonuç olarak letrozolün objektif yanıt bakımından daha avantajlı olduğu tespit edilmesine rağmen klinik yarar, yaş ortalaması, progresyona kadar geçen süre gibi parametrelerde anlamlı bir farklılık belirlenememiştir (Rose, 2002). Yapılan iki ayrı çalışma letrozol ve tamoksifenin neoadjuvan tedavi etkinlikleri üzerine olmuştur (Tablo 2). Sonuçlar letrozolün bütün parametrelerde üstün olduğunu göstermiştir (Eiermann, 2001, Ellis, 2001). Anastrozolün post menopozal meme kanseri hastalarda, neoadjuvan tedavi etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada tümör büyüklüğü 3 cm'nin üze-

rinde olan 23 hasta, 90 gün boyunca takip edilmiştir. Çalışmaların sonunda tümörlerin yaklaşık %81’inde küçülme olduğu tespit edilmiştir (Dixon, 1996).

	Eirman ve ark. (2001)		Ellis ve ark. (2001)	
	Letrozol	Tamoksifen	Letrozol	Tamoksifen
Hasta sayısı	154	170	124	126
Konservatif Cerrahi (%)	45	35	48	36
Genel Yanıt (%)	55	36	60	41
Ultrason Yanıtı (%)	35	25		
Mamografi Yanıtı (%)	34	16		

Tablo 2: Neoadjuvan tedavide Letrozol ile Tamoksifenin karşılaştırılması

8. SONUÇ

Yaptığımız araştırmalar sonucunda Aİ ilaçların başta meme kanseri olmak üzere, erkek infertilitesi ve PCOS gibi hastalıkların tedavisinde güvenle kullanılabildikleri anlaşılmıştır. Bu hastalıkların tedavisinde alternatif olarak kullanılan diğer ilaçlara göre daha başarılı olabilmelerinin yanı sıra bunlarla birlikte kombine olarak da kullanılabilirler. Aİ ilaçların, meme kanserindeki kullanımlarında, göz önünde tutulması gereken önemli bir nokta, bu ilaçların östrojen ve/veya progesteron reseptörü pozitif hastalarda daha etkili olduklarıdır. Etkinliklerdeki üstünlükleri, yan etkilerinin azlığı, kullanım kolaylıkları, yüksek oral emilimleri ve düşük yarı ömürlü olmaları gibi avantajları, bu grupta letrozol ve anastrozolü öne çıkartmıştır. Bu ilaçların en olumlu yönlerinden biri de kemoterapi için kullanılan diğer ilaçlarla beraber güvenli bir şekilde kullanılabilmeleridir. Kemik supresyonu bu ilaçlarla tedavi alan hastalarda görülebilen en ciddi ve yaygın yan etki olarak göze çarpmaktadır. Tüm bu olumlu sonuçlara karşın; Aİ ilaçlarla ilgili yeni nesil ilaçlardan hangisinin en etkili olduğu, premenopozal ve hormon reseptörü negatif olan hastaların tedavisinde ne kadar etkili olabilecekleri, uzun süreli kullanımdaki yan etkileri konularını içine alan geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

- Baba, O., Kisaoglu, H., & Kalyoncu, M. (2023). Letrozole-induced inflammatory arthritis and tendinopathy in pediatric rheumatology setting. *International journal of rheumatic diseases*, 26(11), 2314–2316. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14748>
- Bagis H.T., Hacivelioglu, S., Haydardedeoğlu, B., Şimşek, E., Çok, T., Parlakgümüş, A. et al. (2008). Prevalance of insulin resistance, impaired glucose tolerans test and diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome; analysis of 235 patients. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 5:99-104
- Berenstein, E.G., Ortiz, Z. (2005). Megesterol acetate for the treatment of anorexia/cachexia syndrome. *Concrane Database Syst Rev*, 18 :(2):CD004310.
- Bian, C., Zhao, Y., Guo, Q., Xiong, Y., Cai, W., & Zhang, J. (2014). Aromatase inhibitor letrozole downregulates steroid receptor coactivator-1 in specific brain regions that primarily related to memory, neuroendocrine and integration. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 141, 37–43.
- Borbélyová, V., Domonkos, E., Csongová, M., Kačmárová, M., Ostatníková, D., Celec, P., & Hodosy, J. (2017). Sex-dependent effects of letrozole on anxiety in middle-aged rats. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 44 Suppl 1, 93–98. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12731>
- Buzdar, A., Howell, A. (2001). Advances in aromatase inhibition: elinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res*, 7:2620-35.
- Buzdar, A.U., Jonat, W., Howell, A., Jones, S.E., Blomqvist, C.P., Vogel, C.L., et al. (1998). Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer*, 83: 1142-52.
- Buzdar, A.U., Robertson, J.F., Eirmann, W., Nabholtz, J.M. (2002). An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole and exemestane. *Cancer*, 95: 2006-2016.
- Coates, A.S., Keshaviah, A., Thurlimann, B., Mouridsen, H., Mauriac, L, Forbes, J.F., et al. (2007). Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrineresponsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol*, 25:486-92
- Cole, P.A. (1990). Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-40 aromatase. *J Med Chem*, 33:2933–2944
- Collin, A., Vein, J., Wittrant, Y., Pereira, B., Amode, R., Guillet, C., Richard, D., Eschaliier, A., & Balayssac, D. (2021). A new clinically-relevant rat model of letrozole-induced chronic nociceptive disorders. *Toxicology and applied pharmacology*, 425, 115600. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115600>
- Dandan, R.H. Goodman ve Gilman’ ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı, 2. baskı, 2017: 1081-1086

- De Ronde W. (2007). Therapeutic uses of aromatase inhibitors in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 14:235-240
- Dixon, J.M., Love, C.D., Renshaw, L., Beliamy, C., Cameron, D.A., Muler, W.R., et al. (1996). Lessons from the use of aromatase inhibitors in the neoadjuvant setting. *Endocr Relat Cancer*, 6:227-30.
- Dombornowsky, P., Smith, I., Faikson, G., Leonard, R., Panasci, L., Bellmunt, J., et al. (1998). Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol*, 16:453-61.
- Dowsett, M. (1998). Theoretical considerations for the ideal aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res Treat*, 49: 39-44.
- Eiermann, W., Paepke, S., Appfelstaedt, J., Llombart Cussac, A., Eremin, J., Vinholes, J., et al. (2001). Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*, 12:1527-32.
- Ellis, M.J., Coop, A., Singh, B., Mauriac, L., Llombert-Cussac, A., et al. (2001). Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/ or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 19:3808-16.
- Elnashar, A., Fouad, H., Eldosoky, M., Saeid, N. (2006). Letrozole induction of ovulation in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome may not depend on the period of infertility, the body mass index, or the luteinizing hormone/folliclestimulating hormone ratio. *Fertil Steril*, 85:511-513
- Geisler, J., Haynes, B., Anker, G., Dowsett, M., Lonning, P.E. (2002). Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, crass-over study. *J Clin Oncol*, 20: 751-7.
- Gershanovich, M., Chaudri, H.A., Campos, D., Lurie, H., Bonaventura, A., Jeffrey, M., et al. (1998). Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). *Ann Oncol*, 9:639-45.
- Gervais, N. J., Remage-Healey, L., Starrett, J. R., Pollak, D. J., Mong, J. A., & Lacreulse, A. (2019). Adverse Effects of Aromatase Inhibition on the Brain and Behavior in a Nonhuman Primate. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 39(5), 918–928. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0353-18.2018>
- Goss, P.E., Strasser, K. (2001). Aromatase inhibitors in the treatment and the prevention of breast cancer. *J Clin Oncol*, 19: 881-884.
- Hossain, M.M., Cao, M., Wang, Q., Kim, J.Y., Schellander, K., Tesfaye, D., et al. (2013). Altered expression of miRNAs in a dihydrotestosterone-induced rat PCOS model. *J Ovarian Res*, 6:36

- Howell, A., Cuzick, J., Baum, M., Buzdar, A., Dowsett, M., Forbes, J.F., et al. (2005). Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 365:60-2.
- Inkster, S., Yue, W., Brodie, A. (1995). Human testicular aromatase: immunocytochemical and biochemical studies. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1941-7.
- Jakesz, R., Jonat, W., Gnant, M., Mittlboeck, M., Greil, R., Tausch, C., et al. (2005). Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*, 366:455-620.
- Kao, Y.C., Cam, L.L., Laughton, C.A., Zhou, D., Chen, S. (1996). Binding characteristics of seven inhibitors of human aromatase: a site-directed mutagenesis study. *Cancer Res*, 56: 3451-3460.
- Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. Baskı, 2005: 1186
- Marbouti, L., Zahmatkesh, M., Riahi, E., & Sadr, S. S. (2020). Inhibition of brain 17 β -estradiol synthesis by letrozole induces cognitive decline in male and female rats. *Neurobiology of learning and memory*, 175, 107300. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107300>
- Mokbel, K. (2002). The evolving role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Int J Clin Onkol*, 7: 279-283
- Mouridsen, H., Gershanovich, M., Sun, Y., Perez-Carrion, R., Boni, C., Monnier, A., et al. (2001). Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 19:2596-606.
- Njar, V.C., Brodie, A.M. (1999). Comprehensive pharmacology and clinical efficacy of aromatase inhibitors. *Drugs*, 58:233-55.
- Reid, D.M., Doughty, J., Eastell, R., Heys, S.D., Howell, A., McCloskey, E.V., et al. (2008). Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev*, 34(1):3-18.
- Rose, C., Vtoroya, O., Pluzanska, A., Neave, F., Clemens, M., Choudri-Ross, H.A., et al. (2002). Letrozole (Femara) vs anastrozole (Arimidex) second-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer. In: Grunberg SM (ed). ASCO 2002. *Proceedings of the Thirty-Eighth Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*, 2002 18-21.
- Santen, R.J., Lipton, A., Kendall, J. (1974). Successful medical adrenalectomy with aminoglutethimide: role of altered drug metabolism. *JAMA*, 230:1661-1665
- Santen, R.J., Manni, A., Harvey, H., Redmond, C. (1990). Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocr Rev*, 11:221-65.
- Sasano H, Harada N. Intratumoral aromatase in human breast, endometrial, and ova-

rian malignancies. *Endocr Rev* 1998;19:593-607.

Schneider, A.L. (2021). A case of letrozole induced mania. *Bipolar disorders*, 23(2), 216–217. <https://doi.org/10.1111/bdi.13008>

Schwarzel, W.C., Kruggel, W.G., Bradie, H.J. (1973). Studies on the mechanism of estrogen biosynthesis. 8. The development of inhibitors of the enzyme system in human placenta. *Endocrinology*, 92:866-80

Smith, I.E., Dowsett, M. (2003). Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*, 348:2431-42.

The ATAC Trialists Group. (2002). Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*, 359:2131-9.

Tiboni, G.M. (2004). AIs and teratogenesis. *Fertil Steril*, 81:1158–1159.

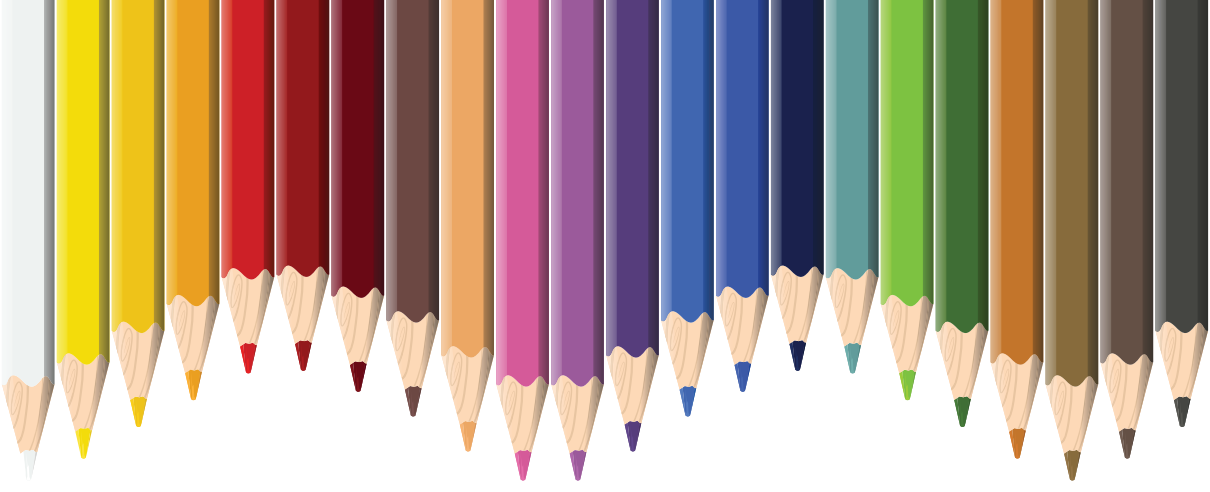
Trunet, P. F., Mueller, P., Girard, F., Aupetit, B., Bhatnagar, A. S., Zognbi, F., Ezzet, F., & Menard, J. (1992). The effects of fadrozole hydrochloride on aldosterone secretion in healthy male subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 74(3), 571–576. <https://doi.org/10.1210/jcem.74.3.1531483>

Vorobiof, D.A., Kleeberg, U.R., Perez-Carrion, R., Dodwell, D.J., Robertson, J.F., Calvo, L., et al. (1999). A randomized, open, parallel-group trial to compare the endocrine effects of oral anastrozole (Arimidex) with intramuscular formestane in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol*, 10:1219-25.

Yang, C., Li, P., & Li, Z. (2021). Clinical application of aromatase inhibitors to treat male infertility. *Human reproduction update*, 28(1), 30–50. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab036>

Yue, W., Mor, G., Naftolin, F., Pavley, R., Shim, W.S., Harvey, H.A., Santen, R.J. (2002). Aromatase inhibitors in breast cancer. In: Robertson JFR, Nicholsin RI, Hayes OF (eds). *Endocrine Therapy of Breast Cancer*. 1st ed. London: Martin Dunitz. 75-106.

Zaiem, A., Ferchichi, K., Lakhoua, G., Kaabi, W., Debbiche, S.R., Aouinti, I., Charfi, O., Aidli, S.E. (2023). Letrozole induced visual hallucination. *Therapies*, 78(4): 440-442



Bölüm 7

METVERSE; GELECEĞİN DÜNYASINDA SAĞLIK HİZMETLERİ

Şeyma BALTACIOĞLU¹

Yeltekin DEMİREL²

Sanem NEMMEZİ KARACA³

1 Uzm. Dr. , Aile Hekimliği, T.C. Sağlık Bakanlığı Kangal Devlet Hastanesi Sivas, seymaceran@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3033-105X

2 Prof. Dr., Tıp Fakültesi ,Aile Hekimliği AD, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, yeltekindemirel@gmail.com, ORCID ID:0000-0002-6105-0293

3 Doç. Dr. , Tıp Fakültesi ,Aile Hekimliği AD, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, drsnemmezi@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-4853-8366

Metaverse kelimesi “ötesinde” anlamındaki “meta” eki ile evren anlamındaki “universe” sözcüklerinin bir araya gelmesi ile oluşturulmuştur (Lee vd. 2021). Türkçe karşılığı olarak ise sıklıkla “öte evren” ya da “meta evren” kelimeleri kullanılmaktadır (Birer 2022). COVID-19 pandemisinin hayatımızda kısıtlamalara yol açmasıyla alışageldiğimiz günlük yaşantımızda birçok değişiklik ve gelişme olmuştur. Bu değişim ve gelişimlerden birisi de metaversenin hızlı bir şekilde popülerlik kazanması ve adını geniş kitlelere duyurmasıdır. Metaverse daha çok oyun alanı olması, sosyalleşme fırsatı sunması, yeni bir iş ortamı olması, sanatsal faaliyetler için sunduğu fırsatlar, eğitim alanındaki avantajlarıyla anılmaktadır (Erol ve Emre yy.). Ancak tüm bunların yanında bu evrenlerin sağlık alanında da kullanımları çok önemlidir (Birer 2022). Günümüzde artırılmış ve sanal gerçeklik teknolojilerinin git gide daha çok erişilebilir hale gelmesiyle metaversede sağlık hizmetleri sunmak adına yapılan çalışmalar artmıştır (Liu vd. 2022). Sağlık hizmetleri sunumunda metaverse daha çok cerrahi, psikiyatri, ağrı, tıp eğitimi, sağlıklı yaşam, radyoloji uygulamaları gibi alanlarda kullanılmış ve denenmiştir. Yapılan çalışmalarda bu alanların çoğunda meta evrenlerin kullanımı oldukça başarılı ve umut vericidir.

Metaversede Sağlık Hizmetleri

Tıp Eğitimi ve Öğretiminde Metaverse

Covid-19 pandemisi ile birlikte eğitimde önemli değişimler yaşanmıştır. Eğitim ortamları hızla dijitale taşınarak sosyal mesafe korunurken; eğitimin kesintiye uğraması engellenmeye çalışılmıştır. Birçok ülkede ilkokuldan yüksek öğrenim düzeyine kadar tüm düzeylerde eğitim öğretim süreçleri uzaktan yürütülmüştür (Çakır, Taban, ve Taşer 2023). Meta evrenler sosyal mesafeyi koruyan ortamlar oluşturmak için oldukça ideal alanlardır. Sanal gerçeklik ve artırılmış gerçeklik teknolojileri kullanılarak öğretici ve öğrencilerin gerekli öğrenim materyalleriyle bir araya gelebilecekleri eğitim ortamı oluşturulmaya çalışılmıştır (Kye vd. 2021). Tıp eğitimi sürecinde de sanal ve artırılmış gerçeklik teknolojileri yeni öğrenme ve çalışma tekniklerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Sanal gerçeklik gözlükleri kullanılarak cerrahi dikiş eğitimleri verilmiş ve eğitimlerin beceri kazanma açısından başarılı olduğu görülmüştür (Peden, Mercer, ve Tatham 2016; Yoganathan vd. 2018). Anatomi eğitimi sanal gerçeklik uygulamaları ile desteklendiğinde başarının geleneksel yöntemden daha başarılı olduğu görülmüştür. Sanal gerçeklik ile desteklenerek eğitimi alan kullanıcıların eğitime daha çok dahil oldukları ve öğrenme motivasyonlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Ekstrand vd. 2018; Stepan vd. 2017) Acil durum eğitimi senaryosu ile ilgili yapılan çalışmada sanal gerçeklik gözlükleri kullanılmıştır. Yapılan çalışmada triyaj eğitiminde sanal gerçeklik teknolojisinin klinik simülasyonun yerini alamayacağı görülmüştür. Ancak acil durum eğitimleri için sanal gerçekliğin destek eğitim olarak kullanılabileceği gözlemlenmiştir (Ferrandini Price vd. 2018; Mills vd. 2020). Bunun yanında artırılmış gerçeklik ve sanal gerçeklik teknolojilerinin etkin kullanımıyla sınıfların

bambaşka eğitim ortamlarına dönüştürülebilmesi mümkündür. Örneğin sanal gerçeklik ortamında oluşturulmuş bir insan bedeninde özgürce gezinebilmek tıp öğrencilerinin eğitiminde daha önce deneyimlenmemiş büyük bir fırsattır. Bunun yanında sadece görsellikle kalmayıp artırılmış gerçeklik teknolojileriyle tıp öğrencilerinin mesleki uygulamaları rahatça yapabilmelerine olanak tanımaktadır(Thomason 2021). Tıp öğrencileri ve asistan doktorlar sanal dünyada eğitim için oluşturulmuş interaktif uygulama dersleri ile cerrahi becerilerini geliştirebilme fırsatına sahip olabileceklerdir (Huyh-The vd. 2023).

Psikiyatri ve Rehabilitasyon Alanında Metaverse

Metaverse'in ruh sağlığı üzerindeki etkisi, psikolojik rahatsızlıkların tedavisi, stres azaltma, özgüven kazandırma, sosyal etkileşim becerilerinin geliştirilmesi gibi alanlarda kullanılabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Sanal dünyada terapiste erişim daha kolaydır ve hastaların tedaviye daha kolay uyum sağlamalarına yardımcı olabilir (López-Ojeda ve Hurley 2023). Ayrıca hastalar hem mahremiyetlerini koruyarak hem de bulundukları ortamı terk etmelerine gerek kalmadan tedavi görmelerini sağlayabilir. Terapiye ulaşımı zor olan grupta yaşlılar örnek bir grup olarak kabul edilebilir (Han ve Oh 2021). Bunun yanında özellikle engelli olan hastaların psikoterapiye ulaşmaları için önemli bir fırsat sunmaktadır. Sanal gerçeklik ve artırılmış gerçeklik uygulamaları özellikle psikoterapide pek çok rahatsızlığın (majör depresyon, fobi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, otizm, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu, panik gibi) tedavisi için son yıllarda etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Özkan Yılmaz, Duran, ve Fidan 2021; Sönmez ve Hocaoglu 2023) Literatürde otizm tanısıyla takip edilen kişilerle yapılan çalışmalarda sosyal ilişkilerindeki zayıflıklarla baş etmelerine yardımcı olmak amacıyla sanal gerçeklik ortamı sağlanmaya çalışıldı. Araştırmanın sonucu, sanal gerçeklik platformunun otizmde sosyal becerilerin, bilişin ve işleyişin geliştirilmesinde umut verici bir araç olduğunu göstermektedir (Antão vd. 2020; Crowell vd. 2020; Kandaloft vd. 2013). Sanal gerçeklik ortamlarında otizmli bireyler sosyal etkileşimlerini kontrol altında tutarak ve tekrar tekrar pratik yaparak sosyal becerilerini güçlendirebilirler (Sönmez ve Hocaoglu 2023).

Yine depresyon ve anksiyete için yapılan çalışmalarda sanal dünyaların sosyal izolasyonu azaltabildiği ve depresyon semptomlarını hafifletebildiği gösterilmiştir (Díaz-Chieng, Auza-Santiváñez, ve Robaina Castillo 2022). Yaşlılar üzerinde yapılan bir çalışmada koruyucu olabileceği vurgulandı. Metaverse sosyal iletişimi artırarak depresyonla mücadelede önemli bir yarar sağlar (Liang vd. 2023).

Fobiler üzerinde de uçuş fobisi, yükseklik fobisi gibi spesifik fobilerin tedavisinde sanal gerçeklik/ artırılmış gerçeklik kullanılarak metaversede yeni tedavi modaliteleri geliştirilerek tedavilerin gerçekleştirilmesi mümkündür (Ferrand vd. 2015; Kahan vd. 2000).

Tüm bu çalışmalar sanal ve artırılmış gerçeklik uygulamalarının psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisindeki başarısını gözler önüne sermektedir. Yapılan uygulamaların sunduğu olanaklar ve avantajları sıralanacak olursa; etkili olması, yeniden kullanılabilir, ucuz ve kolay uygulanabilir olması, çocuklar tarafından kolay tolere edilebilir nitelikte olması sebebiyle psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde son yıllarda artırılmış gerçeklik ve sanal gerçeklik sistemlerini tercih edilebilir hale getirmiştir (Özkan Yılmaz, Duran, ve Fidan 2021)

Cerrahi Alanında Metaverse

Dünyada, birçok cerrahi alanda artırılmış gerçeklik uygulamalarının kullanıldığı bilinmektedir. Bu alanlara göz hastalıkları, ortopedi ve travmatoloji, göğüs, beyin ve sinir cerrahisi ve plastik cerrahi olarak örnek verilebilir (Chapman, Wang, ve Wiechert 2022; Koo 2021; Sun vd. 2023; Tan vd. 2022).

Cerrahide metaversenin konsültasyon, mentörlük, senkronize ve asenkronize cerrahi gibi birçok kullanım şekli olabilir (Tan vd. 2022). Metaversede robotik cerrahi tekniği ile kendi ana üssünden çalışan bir cerrah kendi ameliyathanesinden uzakta olan bir hastayı ameliyat edebilir (Chapman, Wang, ve Wiechert 2022). Bunun için akıllı ameliyethaneler ve iyi bir altyapı desteğinin olması çok önemlidir (Koo 2021). Bir ameliyatın farklı üslerdeki cerrahların katılımıyla gerçekleşmesi aynı zamanda cerrahların daha fazla operasyonu izleyip takip edebilmesine imkan sağlaması yönünden de önemlidir. Meta evrende bu şekilde ameliyata katılan cerrahlar bu hissin gerçeğe yakın olduğunu belirtmiştir (Bove vd. 2003; Koo 2021).

Metaversede mentör desteği olarak yapılan kanser cerrahisinde tümörleri çıkarmakta ve spinal cerrahi karmaşık ameliyatları uygulama konusunda daha yüksek derecede hassasiyet ve doğruluk sağlayacağına inanılmaktadır (Chapman, Wang, ve Wiechert 2022; Tan vd. 2022). Daha önceki çalışmalarda sadece iki boyutlu video ve ses kullanılarak yapılan telementörlük uygulamalarının bile cerrahideki başarıyı olumlu etkilediği görülmüştür (Raborn ve Janis 2021).

Tüm bunlar göz önüne alındığında Metaversenin uygun alt yapı desteği oluşturulduğunda cerrahi alanda kullanımının çok önemli avantajlar sağlayabileceği açıktır.

Sağlıklı Yaşam ve Fitness Alanında Metaverse

Metaversede sanal eğitmenler eşliğinde kendini bir spor salonuna gidiyor gibi motive edip evinin konforunda etkili bir şekilde egzersiz programlarına katılma ve sağlıklı yaşam aktivitelerinde bulunmak çok daha kolaydır (Musamih vd. 2023). Ayrıca “Kazanmak için hareket et!” mantığıyla kurulmuş meta evren projeleri sağlıklı yaşam konusunda kişileri teşvik etmek adına önemli uygulamalardır (Thomason 2021).

Sanal gerçeklik uygulamalarının inme, serebral palsi, yanık , parkinson hastalığında, Guillain Barre Sendromu, multipl skleroz gibi hastalıklara sahip kişilerin rehabilitasyonunda kullanıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Korkmaz vd. 2023).

Başka bir yönden bakıldığında kanser tedavisi nedeniyle bağışıklığı baskılanmış kişilerin fiziksel aktivite kısıtlılıklarını gidermenin önemi olduğu bilinmektedir (Shabanian vd. 2023). Özellikle bu tür kısıtlılıkları olan kişilerin enfeksiyon riski olmaksızın düzenli bir fiziksel aktivite programına dahil olmasında meta evrenler faydalı olabilir.

Ağrı Algısı ve Tedavisinde Metaverse

Ağrı algısında odak noktasının ağrıdan uzaklaştırılmasının önemli bir baş etme yöntemi olduğu bilinmektedir ve bu yöntem yıllardır uygulanmaya çalışılmaktadır.

Doğum yapan kadınlar için uygulanan sanal gerçeklik programları ağrıyı önemli ölçüde hafifletmeye yardımcı olduğu görülmüştür (Cedars-Sinai Staff 2018; Karacan ve Akküz Çevik 2023).

Çocuk hastalarda yapılan farklı girişimlerde sanal gerçeklik uygulamaları ağrı algısını azaltmada yardımcı bir teknik olarak kullanılmış ve başarılı olmuştur (Chan vd. 2019; Khadra vd. 2020; Semerci vd. 2021). Bu uygulamalarda yalnızca ağrıyı çeken kişi sanal gerçeklik uygulamasını deneyimlemiş ve ağrı algısında başarılı azalma sağlanmıştır.

Kanser tedavisi alan hastaların ağrıyla kişilerin baş etme becerilerini arttırmada da sanal gerçeklik uygulamaları kullanılmaktadır. Sanal gerçeklik uygulamalarının kanser hastalarında da başarılı olduğu görülmüştür. Bu uygulamaların tedavi süreçlerine entegre edilmesi kişilerin tedaviye uyumu artırılabilir, yaşam kalitesini iyileştirebilir hatta hayatta kalma şansını artırabileceği düşünülmektedir (Baños vd. 2013).

Meta evrende bu ağrıları çeken kişilerin yanına hasta yakınlarının da uygun bir şekilde entegre edilip onlarla aynı sanal ortamı paylaşması sağlandığında bu tür desteklerin çok daha etkili olacağı düşünülür (Birer 2022).

Radyoloji Alanında Metaverse

Sağlık alanında sıkça kullanılan X-ışınları ve bilgisayarlı tomografi taramaları gibi görsel odaklı teknolojiler teşhis ve tedavi açısından hayati öneme sahiptir. (Mozumder vd, 2022:259). Metaverse, radyologların tıbbi görüntüleme sonuçlarını üç boyutlu formatı ile daha dinamik ve ayrıntılı şekilde görmelerine aracılık edecek ve böylelikle hastalıkların teşhis edilmesinde daha sağlam sonuçların alınmasına yardımcı olacaktır (Mozumder vd. 2022).

Ayrıca uygulayıcıların tecrübesinin önemli olduğu ekokardiyografik görüntülemeye arttırılmış gerçeklik gözlükleri kullanılarak kalp yetmezliği olan

hastalarda ejeksiyon fraksiyonunun görsel tahmininin doğruluğunun artırıldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(Choi vd. 2023).

Benzer teknolojilerin meta evrenlerin temelini oluşturduğu düşünüldüğünde ileriki dönemde metaversenin radyolojik görüntülemeye uygulamada ve görüntülerin değerlendirilmesinde kolaylık sağlayabileceği açıktır.

KAYNAKÇA

- Antão, Jennifer Yohanna Ferreira de Lima vd. 2020. "Use of Augmented Reality with a Motion-Controlled Game Utilizing Alphabet Letters and Numbers to Improve Performance and Reaction Time Skills for People with Autism Spectrum Disorder". *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking* 23(1): 16–22. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cyber.2019.0103>.
- Baños, Rosa M. vd. 2013. "A positive psychological intervention using virtual reality for patients with advanced cancer in a hospital setting: a pilot study to assess feasibility". *Supportive Care in Cancer* 21(1): 263–70. <http://link.springer.com/10.1007/s00520-012-1520-x>.
- Birer, Caner. 2022. "Metaverse". *Bilim ve Teknik*: 17–37. <https://bilimteknik.tubitak.gov.tr/system/files/makale/meta.pdf>.
- Bove, Pierluigi vd. 2003. "Is Telesurgery a New Reality? Our Experience with Laparoscopic and Percutaneous Procedures". *Journal of Endourology* 17(3): 137–42. <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/089277903321618699>.
- Çakır, Hüseyin, Göknur Taban, ve Murat Taşer. 2023. "Covid-19 Pandemi Sürecinde Uzaktan Eğitim Planlaması ve Yönetim Yaklaşımları". *MANAS Sosyal Araştırmalar Dergisi* 12(1): 107–22. <http://dergipark.org.tr/tr/doi/10.33206/mjss.1093160>.
- Cedars-Sinai Staff. 2018. "How Virtual Reality Can Help with Childbirth". <https://www.cedars-sinai.org/blog/virtual-reality-help-with-childbirth.html> (09 Aralık 2023).
- Chan, Evelyn vd. 2019. "Virtual Reality for Pediatric Needle Procedural Pain: Two Randomized Clinical Trials". *The Journal of Pediatrics* 209: 160-167.e4. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347619302665>.
- Chapman, Jens R., Jeffrey C. Wang, ve Karsten Wiechert. 2022. "Into the Spine Metaverse: Reflections on a future Metaspine (Uni-)verse". *Global Spine Journal* 12(4): 545–47. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/21925682221085643>.
- Choi, Sungwoo vd. 2023. "Accuracy of visual estimation of ejection fraction in patients with heart failure using augmented reality glasses". *Heart*: heartjnl-2023-323067. <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2023-323067>.
- Crowell, Ciera, Batuhan Sayis, Juan Pedro Benitez, ve Narcis Pares. 2020. "Mixed Reality, Full-Body Interactive Experience to Encourage Social Initiation for Autism: Comparison with a Control Nondigital Intervention". *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking* 23(1): 5–9. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cyber.2019.0115>.
- Díaz-Chieng, Lee Yang, Jhossmar Cristians Auza-Santiváñez, ve Jose Ignacio Robaina Castillo. 2022. "El futuro de la salud en el metaverso". *Metaverse Basic and Applied Research* 1: 1. <https://mr.saludcyt.ar/index.php/mr/article/view/1>.
- Ekstrand, Chelsea vd. 2018. "Immersive and interactive virtual reality to improve

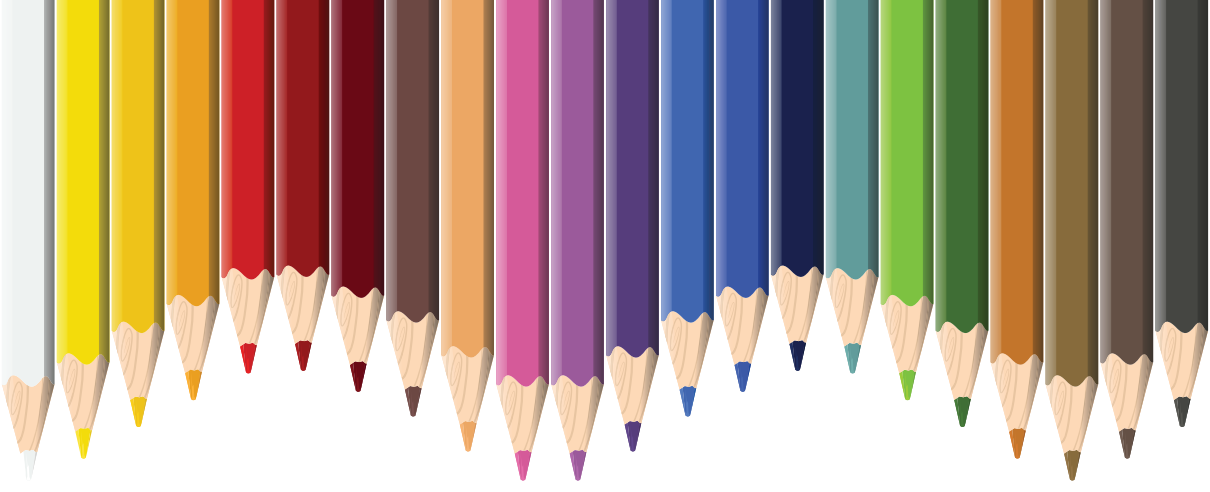
- learning and retention of neuroanatomy in medical students: a randomized controlled study”. *CMAJ Open* 6(1): E103–9. <http://cmajopen.ca/lookup/doi/10.9778/cmajo.20170110>.
- Erol, KINA, ve BİÇEK Emre. *METAVERSE – YENİ DÜNYAYA İLK ADIM*. 1. Ankara: Iksad Publications. <https://iksadyayinevi.com/wp-content/uploads/2023/06/METAVERSE—YENI-DUNYAYA-ILK-ADIM.pdf>.
- Ferrand, Margot vd. 2015. “A Cognitive and Virtual Reality Treatment Program for the Fear of Flying”. *Aerospace Medicine and Human Performance* 86(8): 723–27. <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=2375-6314&volume=86&issue=8&spage=723>.
- Ferrandini Price, Mariana vd. 2018. “Comparative study of a simulated incident with multiple victims and immersive virtual reality”. *Nurse Education Today* 71: 48–53. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0260691718305999>.
- Han, Yiqian, ve Seokhee Oh. 2021. “Investigation and Research on the Negotiation Space of Mental and Mental Illness Based on Metaverse”. İçinde *2021 International Conference on Information and Communication Technology Convergence (ICTC)*, IEEE, 673–77. <https://ieeexplore.ieee.org/document/9621118/>.
- Huynh-The, Thien vd. 2023. “Artificial intelligence for the metaverse: A survey”. *Engineering Applications of Artificial Intelligence* 117: 105581. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952197622005711>.
- Kahan, Michael, Joyce Tanzer, Dennis Darwin, ve Felice Borer. 2000. “Virtual Reality-Assisted Cognitive-Behavioral Treatment for Fear of Flying: Acute Treatment and Follow-Up”. *CyberPsychology & Behavior* 3(3): 387–92. <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/10949310050078832>.
- Kandalaf, Michelle R. vd. 2013. “Virtual Reality Social Cognition Training for Young Adults with High-Functioning Autism”. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 43(1): 34–44. <https://link.springer.com/10.1007/s10803-012-1544-6>.
- Karacan, Emine, ve Semra Akküz Çevik. 2023. “The Effect of Virtual Reality Applications on Childbirth and Birth Satisfaction in Pregnant Women Having Normal Vaginal Delivery: A Systematic Review”. *Journal of Traditional Medical Complementary Therapies* 6(1): 48–57. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-the-effect-of-virtual-reality-applications-on-childbirth-and-birth-satisfaction-in-pregnant-women-having-normal-vaginal-delivery-a-systematic-review-100137.html>.
- Khadra, Christelle vd. 2020. “Effects of a projector-based hybrid virtual reality on pain in young children with burn injuries during hydrotherapy sessions: A within-subject randomized crossover trial”. *Burns* 46(7): 1571–84. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305417919306357>.
- Koo, Huilyung. 2021. “Training in lung cancer surgery through the metaverse, including extended reality, in the smart operating room of Seoul National University Bundang Hospital, Korea”. *Journal of Educational Evaluation for Health*

Professions 18: 33. <http://jeehp.org/DOIx.php?id=10.3352/jeehp.2021.18.33>.

- Korkmaz, Burcu Ece, Yeşim Salik Şengül, Burcu Ece Korkmaz, ve Yeşim S Alik Şengül. 2023. “Boyun Ağrısı Tedavisinde Sanal Gerçeklik Uygulamaları Virtual Reality Applications in Neck Pain Treatment GİRİŞ Boyun ağrısı , bel ağrısından sonra ikinci sırada en çok görülen muskuloskeletal patolojidir (1). Genel populas yondaki prevelansı arasında k”. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi* 6(2): 56–65.
- Kye, Bokyung vd. 2021. “Educational applications of metaverse: possibilities and limitations”. *Journal of Educational Evaluation for Health Professions* 18: 32. <http://jeehp.org/DOIx.php?id=10.3352/jeehp.2021.18.32>.
- Lee, Lik-Hang vd. 2021. “All One Needs to Know about Metaverse: A Complete Survey on Technological Singularity, Virtual Ecosystem, and Research Agenda”. <https://arxiv.org/pdf/2110.05352.pdf>.
- Liang, Hui vd. 2023. “Metaverse virtual social center for elderly communication in time of social distancing”. *Virtual Reality & Intelligent Hardware* 5(1): 68–80. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2096579622000699>.
- Liu, Zhen vd. 2022. “Virtual Reality Aided Therapy towards Health 4.0: A Two-Decade Bibliometric Analysis”. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19(3): 1525. <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/3/1525>.
- López-Ojeda, Wilfredo, ve Robin A. Hurley. 2023. “The Medical Metaverse, Part 1: Introduction, Definitions, and New Horizons for Neuropsychiatry”. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 35(1): A4-3. <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.neuropsych.20220187>.
- Mills, Brennen vd. 2020. “Virtual Reality Triage Training Can Provide Comparable Simulation Efficacy for Paramedicine Students Compared to Live Simulation-Based Scenarios”. *Prehospital Emergency Care* 24(4): 525–36. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10903127.2019.1676345>.
- Mozumder, Md Ariful Islam vd. 2022. “Overview: Technology Roadmap of the Future Trend of Metaverse based on IoT, Blockchain, AI Technique, and Medical Domain Metaverse Activity”. İçinde *2022 24th International Conference on Advanced Communication Technology (ICACT)*, IEEE, 256–61. <https://ieeexplore.ieee.org/document/9728808/>.
- Musamih, Ahmad vd. 2023. “Metaverse in Healthcare: Applications, Challenges, and Future Directions”. *IEEE Consumer Electronics Magazine* 12(4): 33–46. <https://ieeexplore.ieee.org/document/9956737/>.
- Özkan Yılmaz, Neşe, Fecir Duran, ve Ugur Fidan. 2021. “Virtual Reality and Augmented Reality in Psychiatric Disorders”. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi Part C: Tasarım ve Teknoloji* 9(3): 516–32. <http://dergipark.org.tr/en/doi/10.29109/gujsc.961331>.
- Peden, Robert G., Rachel Mercer, ve Andrew J. Tatham. 2016. “The use of head-mounted display eyeglasses for teaching surgical skills: A prospective randomised study”. *International Journal of Surgery* 34: 169–73. <https://linkinghub.else->

vier.com/retrieve/pii/S1743919116308500.

- Raborn, Layne N., ve Jeffrey E. Janis. 2021. "Overcoming the Impact of COVID-19 on Surgical Mentorship: A Scoping Review of Long-distance Mentorship in Surgery". *Journal of Surgical Education* 78(6): 1948–64. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931720421001185>.
- Semerci, Remziye, Melahat Akgün Kostak, Tuba Eren, ve Gülcan Avci. 2021. "Effects of Virtual Reality on Pain During Venous Port Access in Pediatric Oncology Patients: A Randomized Controlled Study". *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 38(2): 142–51. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1043454220975702>.
- Shabanian, Julia vd. 2023. "Healthcare providers' promotion of physical activity among child and adolescent cancer survivors: strategies and challenges". *Journal of Cancer Survivorship* 17(6): 1546–60. <https://link.springer.com/10.1007/s11764-022-01218-8>.
- Sönmez, Doğançan, ve Cicek Hocaoglu. 2023. "Metaverse and Psychiatry: A Review". *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar - Current Approaches in Psychiatry* 16(2): 225–38. <https://dergipark.org.tr/en/doi/10.18863/pgy.1283964>.
- Stepan, Katelyn vd. 2017. "Immersive virtual reality as a teaching tool for neuroanatomy". *International Forum of Allergy & Rhinology* 7(10): 1006–13. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alr.21986>.
- Sun, Pengfei vd. 2023. "How do Plastic Surgeons use the Metaverse: A Systematic Review". *Journal of Craniofacial Surgery* 34(2): 548–50. <https://journals.lww.com/10.1097/SCS.00000000000009100>.
- Tan, Ting Fang vd. 2022. "Metaverse and Virtual Health Care in Ophthalmology: Opportunities and Challenges". *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* 11(3): 237–46. <https://journals.lww.com/10.1097/APO.0000000000000537>.
- Thomason, Jane. 2021. "MetaHealth-How will the Metaverse Change Health Care?" *Journal of Metaverse* 1(1): 13–16.
- Yoganathan, S., D.A. Finch, E. Parkin, ve J. Pollard. 2018. "360° virtual reality video for the acquisition of knot tying skills: A randomised controlled trial". *International Journal of Surgery* 54: 24–27. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743919118306800>.



Bölüm 8

ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE KEKEMELİK

Ayşe Sanem ŞAHLI ¹

¹ Prof. Dr, Hacettepe Üniversitesi, ssahli@hacettepe.edu.tr, ORCID iD:0000-0001-5050-8994

Giriş

Kekemelik, konuşma akışının bozulduğu bir akıcılık bozukluğudur ve bir konuşma probleminden daha fazlasıdır. Son literatür incelendiğinde, kekemeliğin çocukların yaşamlarının çeşitli yönlerini etkileme potansiyeline sahip iletişim bozukluğu olarak tanımlandığı görülmektedir. Kekemelik hakkında farklı ve tartışmalı görüşler olmasına rağmen, son yıllarda araştırmacılar arasında kekemeliğin çok faktörlü bir bozukluk olduğu konusunda fikir birliği bulunmaktadır (1).

İnsan sesi, iletişimi destekleyen karmaşık bir nörofizyolojik sistemdir. Kelimelerin verimli ve etkili bir şekilde üretilebilmesi için çeşitli mekanizmaların etkileşime girmesi gerekir. Havanın akciğerlerden ve larenksten geçişi, vokal kordların titreşmesine yol açar. Ortaya çıkan ses titreşimi, dudaklar, dişler, dil ve ağız ve burun boşluklarındaki diğer yapılar tarafından rezonansa sokulur ve şekillendirilir. Konuşmacılar, başkalarıyla etkileşim kurmak ve konuşmak için sesleri ve kelimeleri bir araya getirerek doğru bir konuşma akışı sağlamaktadır. Akıcılık, konuşma üretimi sürecinde yer alan süreklilik, pürüzsüzlük, akış ve çabayı tanımlayan bir terimdir. Bazen çeşitli nedenlerle bu akıcılık bozulabilir. Kekemelik, konuşma akıcılığındaki bozulmalarla ilişkilendirilebilecek durumlarından biridir (1-3).

Tanım

Kekemelik, normalde küçük çocuklarda ortaya çıkan nörogelişimsel bir bozukluk olarak tanımlanabilir. Normal konuşma akıcılığının kesintiye uğraması ile karakterizedir. Bu kesintiler ses, hece ve kelime tekrarlarını; uzatmaları; blokları ve kırık kelimeleri içerebilir. Bu akıcılık bozukluklarına uzuvların, başın, dudakların ve gözlerin istemsiz hareketleri gibi ikincil davranışlar eşlik edebilir (4,5).

Kekemeliğe ilişkili akıcılık bozuklukları genellikle kekemelik benzeri akıcılık bozuklukları olarak adlandırılır. Kekeleyen kişiler genellikle konuşmalarına karşı olumsuz duygu, düşünce ve tutumlar sergilerler, yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etki yaşarlar.

Tereddütler, sessiz duraklamalar, kelime dolguları, kelime olmayan dolgular, tam kelime tekrarları ve cümle tekrarları gibi diğer akıcılık bozuklukları da kekeleyen kişilerde mevcuttur, aynı zamanda kekelemeyen kişilerde de yaygındır. Bu durum özellikle küçük çocuklar için geçerlidir. Bu nedenle, tipik ya da kekemelik dışı akıcılık bozuklukları olarak kabul edilirler (6,7).

Yıllar boyunca, kekemeliği çok boyutlu bir bakış açısıyla tanımlama girişimleri olmuştur; ancak, tanım anlaşmasında hala bazı boşluklar vardır. Bu durum, kekemeliğin doğasında var olan karmaşıklığı pekiştirmektedir. Örneğin, Travis ve meslektaşları tarafından 1930'larda başlayan araştırmalar, kekemeliğin nörofizyolojik temelini vurgulamıştır. Ayrıca, Johnson'ın araştırması

kekemelik alanına önemli bir katkı sağlamıştır. Muhtemelen, kekemeliğin başlangıcının ebeveynlerin çocuğun akıcısızlıklarına aşırı tepki vermesiyle ilişkili olduğunu belirten Diagnosogenic teorisi (1938), çevrenin etkisi üzerine yapılan daha derinlemesine çalışmaların temelini oluşturmuştur. Bununla birlikte, kekemeliğin ilk teorileri, şu anda birçok yazar tarafından savunulan daha dinamik bir yaklaşımdan ziyade neden arayışına dayanıyordu. Bu, Johnson'un (1958) kör adamlar tarafından incelenen bir fil benzetmesi ile uyumludur ve kekemeliğin, onu gören kişiye bağlı olarak farklı görünebileceğini ve hissedilebileceğini göstermektedir. Fili inceleyen her kör adam, hayvanın sadece bir kısmını incelediği için farklı sonuçlara varacaktır (1).

1970 yılında Sheehan, kekemeliğin çok boyutlu doğasını anlamak için bir benzetme önermiştir: “Kekemelik bir buzdağına benzer, sadece küçük bir kısmı su seviyesinin üstünde ve çok daha büyük bir kısmı aşağıdadır” (8).

Tek boyutlu tedavi hala yaygın olarak kullanılmasına rağmen, kekemeliği basit akıcılık kontrolü ile tedavi etme fikri kırılmaya başladı ve yıllar geçtikçe kekemelikte çok boyutluluk kavramı giderek daha fazla kabul görmeye başlamıştır. Bu doğrultuda, bir kişinin deneyiminin farklı yönlerinin kekemelik deneyiminde nasıl bir araya gelebileceğini tanımlamak için çeşitli modeller geliştirilmiştir.

Perkins (1990), kekemeliğin bir dinleyici tarafından gözlemlenebilen özellikleriyle ilgili tanımlardan uzaklaşmış ve bunun yerine konuşmacının kekemeliğin altında yatan deneyimini araştırmıştır. Perkins, kekemeliğin gözlemlenebilir davranışlarla değil, konuşmacının konuşmayı akıcı bir şekilde gerçekleştirme becerisindeki kontrol kaybına ilişkin yargısıyla tanımlanması gerektiğini vurgulamıştır. Kekemelik üzerine yapılan güncel araştırmalar, konuşmacıların kekemeliği nasıl deneyimlediğinin bir parçası olarak kontrol kaybını desteklemiştir (9).

Son yıllarda kekemeliği International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF)/Uluslararası İşlevsellik, Engellilik ve Sağlık Sınıflandırması (ICF) ışığında anlama çabaları olmuştur. Bu durum, kekemeliğe yeni bakış açıları getirmiş ve özellikle bozukluğun insanların yaşamlarındaki etkisine odaklanılmıştır. ICF, sağlıkla ilgili tüm deneyimleri, bağlamsal faktörler de dâhil olmak üzere vücut yapısı ve işlevinin yanı sıra faaliyetler ve katılım açısından tanımlar. Modele göre, kekemelik bileşenlerinin analizi şunları içermelidir: a) etiyoloji; b) vücut fonksiyonlarındaki yetersizlik (kekemeliğin gözlemlenebilir özellikleri); c) konuşmacının kekemeliğe karşı bilişsel, davranışsal ve duygusal tepkileri; d) çevrenin kekemelik üzerindeki etkisi (örn., farklı durumlarda konuşma zorlukları) ve; d) kekemeliğin kişinin yaşamı üzerindeki genel etkisi (iletişim aktivitelerindeki sınırlamalar ve katılım kısıtlamaları ile belirtilir). (10,11).

Kekemeliğin DSM-V tanımı, yukarıda bahsedilen işlevsellik kavramlarından bazılarını dikkate alır. Kekemelik, “çocuklukta başlayan acıcılık bozukluğu” olarak tanımlanmaktadır. DSM-V, kekemeliğin yüzeysel özelliklerini tanımlamanın yanı sıra, bozukluğun akademik veya mesleki başarıyı ya da sosyal iletişimi engelleyebileceğine işaret etmektedir. Kekemeliğin farklı tanımlarında bazı tartışmalar olsa da, mevcut tanımlar ve teoriler giderek yüzeysel özelliklerin ötesine geçen bileşenleri kapsamaktadır. Bu durum, terapötik programların yalnızca yüzeysel özellikleri değil, kekemelik bozukluğunun tamamını ele almasını sağlama ihtiyacını güçlendirmektedir (1,11).

Kekemeliğin çok boyutluluğuna odaklanarak geliştirilen araştırmalara ek olarak, çeşitli çalışmalar kekemeliğin kendiliğinden iyileşmesinin ve kronikleşmesinin altında yatan faktörleri açıklamaya çalışmıştır. Tipik olarak, kekeleyen çocuklar 2½ ile 4 yaşları arasında semptomlar göstermeye başlar. Daha da önemlisi, bu çocukların %50 ila %90'ı kekemelikten kendiliğinden ya da tedavi ile kurtulmaktadır. Kekemelik, kekemeliğin başlangıcını, devamını veya şiddetini etkileyebilen belirli risk faktörlerine sahip çocuklarda devam etme eğilimindedir. Bu risk faktörleri üzerine araştırmalar devam etmektedir (12,13)

Günümüzde kekemelik çok faktörlü bir bozukluk olarak kabul edilmektedir, yani tek bir nedeni olmadığına inanılmaktadır. Bunun yerine, kekemelige neden olan çeşitli faktörlerin benzersiz şekillerde etkileşime girdiğine inanılmaktadır.

Genetik yatkınlığın varlığına dair pek çok kanıt bulunmaktadır. Araştırmalar, kekemeliğe ilişkili genetik mutasyonları tanımlamıştır; ancak, genetik ifadeye dâhil olan aktarım modelleri, kromozomlar, genler veya cinsiyet faktörleri ile ilgili henüz kesin sonuçlar yoktur. Bu genetik yatkınlık, nörofizyolojik faktörler, çevresel, mizaç ve dil gelişimi tarafından tetiklenebilir (14).

Smith ve Weber'e (2017) göre kekemelik, sinir ağlarının dengesizliğinden ve çevreyle olan ilişkilerinden kaynaklanmaktadır. Konuşma akışındaki kesintiler, çocuğun iç ve dış çevresinde tepkilere yol açabilir ve bu da davranışsal ve fizyolojik değişikliklere neden olabilir. Bu süreçler, konuşma motorunda ve gelişimin diğer yönlerinde yer alan genlerin ifadesinde epigenetik etkilere sahip olabilmektedir (4).

Bu görüş, gelişimsel kekemeliğin Dual Diathesis-Stressor model (DD-S)-(İkili Diyatez - Stresör modeli) ile tutarlıdır. DD-S modeli, kekeleyen çocukların içsel yeteneklerinin (diyatezler) dışsal bağlamlarla (stresörler) dinamik bir şekilde etkileşime girdiğini öne süren nispeten yeni bir çerçevedir. Bu model, kekemeliğin konuşma üretimi farklılıklarına ek olarak duygusal ve bilişsel bileşenleri de içerdiği görüşü ile tutarlıdır. İçsel yetenekler, kekemeliğin gelişiminde önemli bir rol oynar ve mizaç ve yürütücü işlevlerin bu süreci nasıl etkileyebileceğine dair artan bir bilimsel ilgi vardır. Bu nedenle,

bu yetenekler kekemelik olgusuna katkıda bulunabilecek diyatezin bir parçası olarak düşünülebilmektedir (1,16,17).

Mizaç çalışmaları, kekeme çocukların kekeme olmayan akranlarına kıyasla daha tepkisel ve hassas oldukları ve dürtüselliğe eğilimli oldukları sonucuna varmıştır. Bazı çalışmalar, kekeme çocukların yeni nesnelere ve durumlara uyum sağlamakta zorlandığını, daha fazla olumsuz etki sergilediğini ve öz düzenlemede zorluklar yaşayabileceğini bildirmiştir (18,1).

Önceki çalışmalar, kekeme çocukların dikkati sürdürme ve duyuşal giridilerden bilgi seçme konusunda daha az başarılı olduklarını belirtmektedir. Bulgular ayrıca kekemeliği olmayan akranlarına kıyasla dürtüsellik eğilimine işaret etmektedir. Buna ek olarak, çalışmalar kekeme çocukların çalışma belleğinde kekeme olmayan akranlarına göre daha az iyi performans gösterdiklerini ortaya koymaktadır. Biliş ve dil arasındaki yakın ilişki göz önünde bulundurulduğunda, çocukların konuşma sesi ve daha ileri dil becerilerindeki farklılıkları bildiren önceki çalışmaları not etmek ilginçtir. Çevresel faktörler, mizaç ve bilişsel yetenekler gibi içsel faktörlerle etkileşim halindedir. Bu durum zaman içinde yetersiz düşüncelerin, olumsuz duyguların ve sonuç olarak anksiyetenin gelişmesine yol açabilir. Bu, anksiyete ve depresyon gibi genetik yatkınlığı olan durumların, olumsuz yaşam stres faktörlerinin varlığında daha olası hale geldiğini vurgulayan çeşitli çalışmalarla uyumludur (19,21).

Anksiyete kekemelik ile ilişkilendirilmiştir, ancak kekemelik ile ilişkisi hala tartışmalıdır. Çeşitli raporlar, kekeme yetişkinlerin yüksek düzeyde kaygı yaşadığını gösterse de, kekeme kişiler mutlaka kaygılı olmak zorunda değildir, ancak konuşmayı içeren sosyal durumlarda kaygı yaşayabilirler (22).

Günümüzde, kekeme çocuklarda anksiyete oluşumu hala güçlü bir tartışma konusudur. Bazı çalışmalar, kekeme çocuklarda daha yüksek düzeyde anksiyete olduğunu gösterse de, diğer çalışmalar anksiyetenin daha büyük çocuklarda daha belirgin bir şekilde ortaya çıkma eğiliminde olduğunu ve zaman içinde artma eğilimi gösterdiğini öne sürmektedir (23,25).

Değerlendirme

Kekemeliğin, her bir çocukta durumun başlangıcını, tezahürünü ve kronikleşmesini etkileyebilecek çeşitli yönleri olan çok faktörlü bir bozukluk olduğu varsayıldığında, değerlendirme süreci de çeşitli bileşenleri içermelidir. Bu, klinisyenlerin tüm bozukluğu anlamasını ve çocuğun günlük yaşamını nasıl etkilediğini görmesini sağlayacaktır (1).

Yıllar boyunca, kekemelik bozukluğunu değerlendirmek için çok sayıda ölçüm geliştirilmiştir. Bu ölçümlerden bazıları, öncelikle kekemeliğin gözlemlenebilir özelliklerine odaklanırken, diğerleri duyguları, tutumları, düşünceleri ve tepkileri ele alır. Örneğin, Stuttering Severity Instrument (SSI4)/Kekemelik Şiddeti Ölçeği (SSI4), çocuklar ve yetişkinler için kekemelik

şiddetini sıklık, kekemelik anlarının süresi, fiziksel eşlikçiler ve doğallık temelinde ölçer. Bu tür ölçümlerin karşılaştığı zorluklardan biri, sonuçlardaki kekemeliğin değişkenliğidir; ancak yine de bilimsel araştırmalarda en çok kullanılan araçlar arasındadır (26).

Communication Attitude Test (CAT)-(İletişim Tutum Testi)(27) ve the Overall Assessment of the Speaker's Experience of Stuttering-Ages 7-12 (OASES-S)-(Konuşmacının Kekemelik Deneyiminin Genel Değerlendirmesi - 7-12 yaş (7), çocukların kekemeliğe nasıl tepki verdikleri gibi kekemeliğin görünür özelliklerinden daha fazlasını değerlendirmeyi amaçlayan ölçümlere iyi örneklerdir. CAT, okul çağındaki kekeme çocukların konuşma ile ilişkili tutumları hakkında 35 doğru/yanlış ifade içeren bir öz bildirim aracıdır. Psiko-metrik ölçümler, CAT'in çocukların kekemelikleri hakkında nasıl düşündüklerini ve hissettiklerini değerlendirmek için araştırma ve klinikte kullanılabilecek güçlü güvenilirliğe sahip geçerli bir araç olduğunu göstermektedir (27).

OASES-S bir başka öz bildirim aracıdır. Yaruss ve Quesal tarafından kekemeliğe uyarlanan WHO'nun ICF'sini temel alır (2,3). OASES'in bölümlerinin her biri ICF'nin belirli yönleri ile ilgilidir. OASES'in üç versiyonu vardır: 18 yaş ve üzeri yetişkinler için OASES-A; 13-17 yaş arası gençler için OASES-T; ve 7-12 yaş arası okul çağı çocukları için OASES-S. OASES araçları, orijinal İngilizce versiyonunun yanı sıra dünya çapında farklı çeviri versiyonlarında da iyi güvenilirlik ve geçerlilik göstermiştir. Bu durum, OASES'in kekemeliği olan çocukların, ergenlerin ve yetişkinlerin yaşamlarında kekemeliğin etkisi hakkında bilgi toplamak için kullanılabilecek hem klinik hem de araştırma kullanımı için uygun bir araç olduğunu göstermektedir (7). Farklı dillerde çeviri ve adaptasyonları olan OASES-A, OASES-T ve OASES-S'in Türkçe çeviri ve adaptasyonu 2023 yılında Prof.Dr Erol Belgin ve Prof. Dr.A. Sanem Şahli tarafından yapılmıştır (28).

Çocuklar, kekemeliğin kendilerini nasıl etkileyebileceğini tam olarak anlayamayabileceğinden, klinisyenlerin ebeveynlerden ve diğer ilgili kişilerden bilgi toplaması da önemlidir. Bu, gayri resmi görüşmeler yoluyla ya da Palin Parent Rating Scales (Palin Ebeveyn Derecelendirme Ölçekleri) gibi resmi ölçekler (29) ve Test of Childhood Stuttering (TOCS)-(Çocukluk Çağı Kekemelik Testi)'nde (30) yer alanlar gibi gözlemsel derecelendirme ölçekleri aracılığıyla yapılabilir. Kapsamlı öykü toplamak için tasarlanmış diğer formlar, kitaplarda ve tedavi programlarında kullanılabilmektedir.

Kekeme Çocuk ve Aile

Kapsamlı bir değerlendirme sağlamak amacıyla, bu alandaki profesyoneller, kekeme çocuklara sunulan terapi türüne ilişkin ebeveynlerin katkılarına da odaklanmıştır. Bozukluğa çok boyutlu bir bakış açısıyla, kekemeliğin bir çocuğun hayatını nasıl etkilediği düşünüldüğünde, ebeveynlerin gözlemlerini ve deneyimlerini profesyonellerin uzmanlığıyla birleştirmek önemlidir. Ebe-

veyn girdisi, kekemeliğin değişkenliği nedeniyle de önemlidir, çünkü klinisyenlerin başka türlü erişemeyeceği durumlarda çocukların konuşma akıcılığı ve iletişimi hakkında ilgili bilgiler verebilirler (31). Ayrıca, aile dinamiklerini ve ebeveynlerin kekemeliğe karşı tutumlarını anlamak, çocuklarda kekemeliğin yönetimini geliştirebilir. Aile ilişkilerinin, çocukların kekemelik ile başa çıkma becerilerini etkilediği bulunmuştur, çünkü aileler çocuklarına destek ve olumlu rehberlik sağlayabilir. Bu nedenle, ev ortamının kekemeliğin gelişimini nasıl etkilediğini anlamak klinisyenler için bir öncelik olmalıdır (31,32).

Ebeveynler tarafından sağlanan bilgiler çocuk tarafından sağlananlardan farklı olabilir ve derecelendirmelerdeki bu tür farklılıklar, deneyime kimin sahip olduğuna ilişkin farklı bakış açılarından kaynaklanabilmektedir. Örneğin, duygusal-davranışsal bozukluklar gibi çeşitli durumlar üzerine yapılan araştırmalar, ebeveynlerin ve çocukların yanıtlarının önemli ölçüde farklı olabileceğini göstermiştir (33). Kekemelik alanında, genel tedavi sürecindeki önemlerine rağmen, ebeveynlerin geçerli bilgilendiriciler olarak görünmediğini iddia eden araştırmacılar vardır. Bununla birlikte, davranışsal ve zihinsel sağlık çalışmaları, ebeveynler ve çocukları ya da klinik gözlemciler arasında sadece küçük farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. Bazı araştırmacılar ebeveynlerin yanıtlarının uzmanı memnun etme veya sosyal olarak kabul edilebilir olduğunu düşündükleri şekilde yanıt verme arzusundan etkilenebileceğine işaret etmektedir. Bazıları ise ebeveynlerin diğer çocuklarıyla kıyaslama yapmasının ya da ebeveynlerin bir bozukluk hakkındaki bilgi eksikliğinin etkisinin altını çizmektedir. Ebeveynin mi yoksa çocuğun mu bakış açısının daha doğru olduğu konusunda belirsizlikle karşılaşıldığında bazı araştırmacılar en iyi uygulamanın daha iyi bir değerlendirme yapmak için her iki katılımcıdan gelen bilgileri birleştirmek olduğunu savunmaktadır (31).

Kekeme çocuklar, kekemeliklerine karşı bazı tepkisel davranışlar geliştirebilir ve olumsuz etkilenebilirler. Bu duygusal tepkiler genellikle oyundan çekilme, konuşmayı azaltma ve bunun yerine başkalarının konuşmasını isteme gibi kaçınma davranışlarıyla ilişkilendirilebilir. Bu nedenle ebeveynler, kekemeliğin çocukların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini, çocuklarının iletişim kurarken yaşadığı zorluklara bağlı olarak algılayabilmektedir.

Etkiler

Kekeme kişi kendisinden ve çevresinden olumsuz duygusal, davranışsal ve bilişsel tepkiler alabilir. Bunlar, bireyin okul ödevleri de dâhil olmak üzere günlük faaliyetlere katılma becerisini engelleyebilir. Ayrıca mesleki seçimlerini, kişiler arası ilişkilerini, ruh sağlığını (artan sosyal kaygı potansiyeli dâhil) ve daha fazlasını etkileyebilir (34).

Kekemelikten kaynaklanan sınırlamalar herkes için aynı değildir. Bu, bireyin kekemelik deneyimleriyle ilgili olabilir. Daha da önemlisi, bir kişinin yaşadığı olumsuz etkinin derecesi, mutlaka bozukluğun gözlemlenebilir şid-

deti ile ilişkili değildir (1).

Toplumun kekemeliği algılama şekli de kekemeliğin insanların hayatlarındaki etkisine katkıda bulunabilir. Toplumda bazı değişiklikler olmasına rağmen, kekemelik hakkında hala güçlü olumsuz kalıp yargılar vardır. Bu olumsuz tutumlar, eğitim ve istihdam fırsatlarından sorumlu kişilerde bile bulunabilmektedir. Bazı stereotipler, inançlar ve tutumlar ülkeler arasında tutarlıyken, diğer inançlar bölgesel veya kültürel olarak spesifiktir. Bu durum özellikle dini nedenlerle ilgili inançlar için geçerlidir. Örneğin, Valente ve meslektaşlarının yapmış olduğu Public Opinion Survey of Human Attributes-Stuttering (POSHA-S)- İnsan Nitelikleri Kamuoyu Araştırması-Keke-melik isimli araştırma, Avrupa'daki ülkeler ve kültürler arasında kayda değer farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır (35).

Çeşitli araştırmalar, çocukların kekemeliklerinin başlangıcından kısa bir süre sonra farkına vardıklarını göstermektedir. Büyüdükçe, bozukluğun etkisi artabilir. Okul çağı ve ergenlik yılları, bilişsel süreçlerin ve bilgi işleme, bilişsel esneklik ve hedef belirlemeden sorumlu yönetici alanların gelişimi için önemlidir. Bu süre zarfında, kekeme çocuklar okulda sıklıkla olumsuz deneyimler yaşarlar. Bu yaştaki çocuklar genellikle kekemeliğe ilgili birkaç yıllık deneyim biriktirmiştir ve bu durum, kaçınma davranışlarının yanı sıra olumsuz düşünce ve duygulara neden olabilir. Bunlar, özellikle ebeveynler ve öğretmenler gibi çocuklara en yakın kişiler olmak üzere başkalarıyla etkileşimleri etkileyebilir ve bunlardan etkilenebilir (36,37). Geçmişteki yaygın inanışlara rağmen, günümüzde duygusal sorunların ve ebeveyn tarzının kekemeliğe neden olmadığı bilinmektedir. Bununla birlikte, çocuğun çevresindeki insanların bozuklukla başa çıkma ve bozukluğa tepki verme biçimleri, çocukların duygusal tepkilerini ve kaçınma davranışlarını etkileyebilir. Ebeveynler ve öğretmenler gibi çocuğun çevresindeki insanların başa çıkma biçimleri ve tarzları, bozukluğu görme biçimlerinden ve kekemeliğin çocukları etkileyebileceği farklı yollardan etkilenebilmektedir (1). Okul çağındaki çocuklar, günlük zamanlarının çoğunu evde ve okulda öğretmenleri ve sınıf arkadaşları ile geçirirler, bu nedenle öğretmenlerin bakış açısı özellikle önemlidir. Bazı çalışmalar, öğretmenlerin kekeme kişilerle ilgili olumsuz algılarını ve kalıp yargılarını, bazı çalışmalar ise genel bir bilgi eksikliğini vurgulamaktadır. Bu tür bulgular, profesyoneller arasında ekip çalışmasını geliştirme ihtiyacını doğurmaktadır.

Sonuç

Kekemelik, çocukluk döneminde çok sayıda faktörü içeren karmaşık bir bozukluktur ve bireysel farklılıklar kekemeliğin gelişiminde önemli bir rol oynar. Kekemelikte kapsamlı bir değerlendirme ile seçilecek müdahale yöntemi kolaylıkla belirlenebilmektedir. Sadece konuşma akıcılığı değil çocuğun bilişsel, duygusal ve sosyal yönleri de dâhil olmak üzere, ilgili tüm alanların değerlendirilmesi başarılı bir terapi programı için gereklidir. Çocuklarda değerlendirme ve müdahale basamaklarında çok boyutlu bir yaklaşım önemlidir. Müdahalede temel amaç, kekemeliğin çocuğun yaşamı üzerindeki olumsuz etkisini azaltmak ve bunun için başta ebeveynlerin ve öğretmenlerin müdahale sürecine aktif katılımını sağlamaktır.

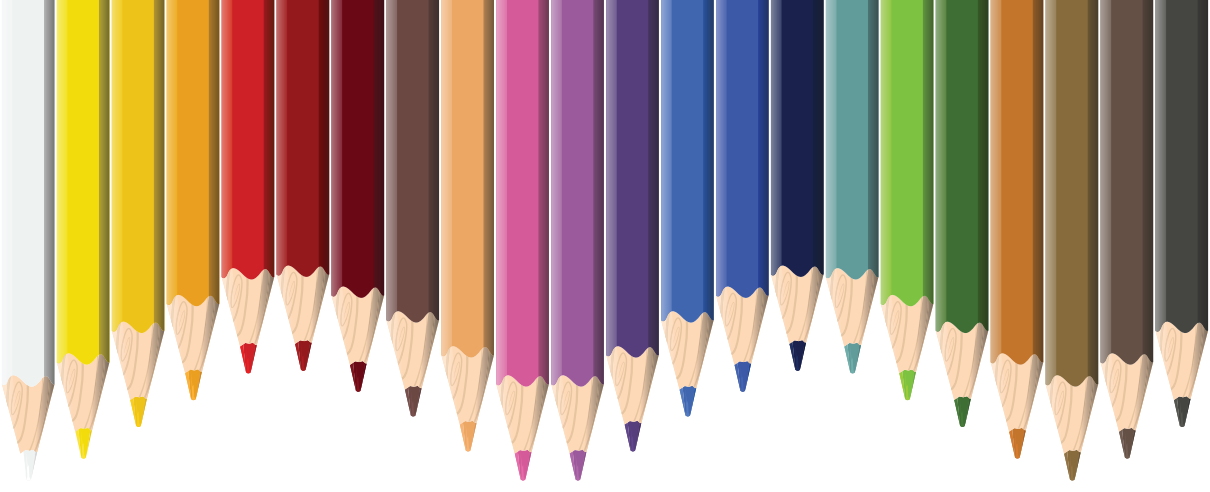
Anahtar Kelimeler: Çocuk, konuşma, kekemelik

KAYNAKÇA

- 1.Rocha MS, Yaruss JS, Rato JR. Stuttering in children: a literature review update. *Cadernos de Saúde*. 2019;11 (2); 12-20. <https://doi.org/10.34632/cadernosde-saude.2019.5950>
- 2.Yaruss JS. Describing the consequences of disorders: stuttering and the International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps. *J Speech Lang Hear Res*. 1998;41(2):249-257. doi:10.1044/jslhr.4102.249
- 3.Yaruss JS, Quesal RW. Stuttering and the International Classification of Functioning, Disability, and Health: an update. *J Commun Disord*. 2004;37(1):35-52. doi:10.1016/S0021-9924(03)00052-2
- 4.Smith A, Weber C. How Stuttering Develops: The Multifactorial Dynamic Pathways Theory. *J Speech Lang Hear Res*. 2017;60(9):2483-2505. doi:10.1044/2017_JSLHR-S-16-0343
- 5.Yairi E. Subtyping stuttering I: a review. *J Fluency Disord*. 2007;32(3):165-196. doi:10.1016/j.jfludis.2007.04.001
- 6.Tumanova V, Conture EG, Lambert EW, Walden TA. Speech disfluencies of preschool-age children who do and do not stutter. *J Commun Disord*. 2014;49:25-41. doi:10.1016/j.jcomdis.2014.01.003
- 7.Yaruss JS, Quesal RW. Overall Assessment of the Speaker's Experience of Stuttering. 2nd ed. USA: Stuttering Therapy Resources, Inc.; 2016.
- 8.Sheehan JG. Stuttering: Research and therapy. New York: Row & Harper; 1970.
- 9.Perkins W. What is Stuttering? *Journal of Speech and Hearing Disorders*. 1990; 55(3):370–82. Available from: <https://doi.org/10.1044/jshd.5503.370>
- 10.World Health Organization. International classification of functioning, disability, and health. Geneva: World Health Organization; 2001.
- 11.American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2013.
- 12.Yairi E, Ambrose NG. Early childhood stuttering: for clinicians by clinicians. Austin, TX: Pro-Ed; 2005.
- 13.Bloodstein O, Ratner NB. A Handbook on Stuttering. New York: Delmar; 2008.
- 14.Kraft SJ, Yairi E. Genetic bases of stuttering: the state of the art, 2011. *Folia Phoniatr Logop*. 2012;64(1):34-47. doi:10.1159/000331073
- 15.Choi D, Conture EG, Walden TA, Jones RM, Kim H. Emotional Diathesis, Emotional Stress, and Childhood Stuttering. *J Speech Lang Hear Res*. 2016;59(4):616-630. doi:10.1044/2015_JSLHR-S-14-0357
- 16.Ambrose NG, Yairi E, Loucks TM, Seery CH, Throneburg R. Relation of motor, linguistic and temperament factors in epidemiologic subtypes of persistent and recovered stuttering: Initial findings. *J Fluency Disord*. 2015;45:12-26. doi:10.1016/j.jfludis.2015.05.004

- 17.Eggers K, De Nil LF, Van den Bergh BR. Inhibitory control in childhood stuttering. *J Fluency Disord.* 2013;38(1):1-13. doi:10.1016/j.jfludis.2012.10.001
- 18.Johnson KN, Walden TA, Conture EG, Karrass J. Spontaneous regulation of emotions in preschool children who stutter: preliminary findings. *J Speech Lang Hear Res.* 2010;53(6):1478-1495. doi:10.1044/1092-4388(2010/08-0150)
- 19.Costelloe S, Davis S, Cavenagh P, Doneva SP. Attention levels in young children who stutter. *Appl Neuropsychol Child.* 2019;8(4):355-365. doi:10.1080/21622965.2018.1493996
- 20.Eggers K, De Nil LF, Van den Bergh BR. The efficiency of attentional networks in children who stutter. *J Speech Lang Hear Res.* 2012;55(3):946-959. doi:10.1044/1092-4388(2011/10-0208)
- 21.Wolfe CD, Bell MA. Working memory and inhibitory control in early childhood: Contributions from physiology, temperament, and language. *Dev Psychobiol.* 2004;44(1):68-83. doi:10.1002/dev.10152
- 22.Craske MG, Rauch SL, Ursano R, Prenoveau J, Pine DS, Zinbarg RE. What is an anxiety disorder?. *Depress Anxiety.* 2009;26(12):1066-1085. doi:10.1002/da.20633
- 23.Iverach L, Rapee RM. Social anxiety disorder and stuttering: current status and future directions. *J Fluency Disord.* 2014;40:69-82. doi:10.1016/j.jfludis.2013.08.003
- 24.Iverach L, Menzies RG, O'Brian S, Packman A, Onslow M. Anxiety and stuttering: continuing to explore a complex relationship. *Am J Speech Lang Pathol.* 2011;20(3):221-232. doi:10.1044/1058-0360(2011/10-0091)
- 25.Messenger M, Packman A, Onslow M, Menzies R, O'Brian S. Children and adolescents who stutter: Further investigation of anxiety. *J Fluency Disord.* 2015;46:15-23. doi:10.1016/j.jfludis.2015.07.006
- 26.Mancinelli JM. The effects of self-disclosure on the communicative interaction between a person who stutters and a normally fluent speaker. *J Fluency Disord.* 2019;59:1-20. doi:10.1016/j.jfludis.2018.11.003
- 27.Bernardini S, Vanryckeghem M, Brutten GJ, Cocco L, Zmarich C. Communication attitude of Italian children who do and do not stutter. *J Commun Disord.* 2009;42(2):155-161. doi:10.1016/j.jcomdis.2008.10.003
- 28.Belgin E, Sahli AS. OASES Turkish. 2023. <https://stutteringtherapyresources.com/products/oasesturkish?variant=4428471720364>
- 29.Gilliam RB, Logan KJ, Pearson NA. *Test of Childhood Stuttering (TOCS)*. Austin, TX: Pro-Ed; 2009.
- 30.Haynes WO, Pindzola RH. Disorders of fluency. In: *Diagnosis and evaluation in Speech Pathology*. 5th ed.. Needham Heights, MA: Allyn & Bacon; 1998.
- 31.Rocha M, Yaruss JS, Rato JR. Stuttering Impact: A Shared Perception for Parents and Children?. *Folia Phoniatri Logop.* 2020;72(6):478-486. doi:10.1159/000504221

32. Millard SK, Zebrowski P, Kelman E. Palin Parent-Child Interaction Therapy: The Bigger Picture. *Am J Speech Lang Pathol.* 2018;27(3S):1211-1223. doi:10.1044/2018_AJSLP-ODC11-17-0199
33. Chesney M, Lindeke L, Johnson L, Jukkala A, Lynch S. Comparison of child and parent satisfaction ratings of ambulatory pediatric subspecialty care. *J Pediatr Health Care.* 2005;19(4):221-229. doi:10.1016/j.pedhc.2005.02.003
34. Craig A, Blumgart E, Tran Y. The impact of stuttering on the quality of life in adults who stutter. *Journal of Fluency Disorders.* 2009;34(2):61–71.
35. Valente ARS, St Louis KO, Leahy M, Hall A, Jesus LMT. A country-wide probability sample of public attitudes toward stuttering in Portugal. *J Fluency Disord.* 2017;52:37-52. doi:10.1016/j.jfludis.2017.03.001
36. Klompas M, Ross E. Life experiences of people who stutter, and the perceived impact of stuttering on quality of life: personal accounts of South African individuals. *J Fluency Disord.* 2004;29(4):275-305. doi:10.1016/j.jfludis.2004.10.001
37. Hugh-Jones S, Smith PK. Self-reports of short- and long-term effects of bullying on children who stammer. *Br J Educ Psychol.* 1999;69 (Pt 2):141-158. doi:10.1348/000709999157626



Bölüm 9

ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ VE KATLANMAMIŞ PROTEİN CEVABI

Meltem ARIKAN MALKOÇ¹

¹ Doç Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Trabzon, ORCID No: 0000-0002-8652-941X

Giriş

Endoplazmik retikulumda (ER) katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin anormal birikiminin neden olduğu hücresel stres, kanser, diyabet, obezite ve nörodejenerasyon dahil olmak üzere pek çok hastalığın olası bir nedeni olarak ortaya çıkmaktadır. ER hemostazına, lümeninde protein katlanmasının doğruluğunu algılayan bir sinyal iletim yolu olan katlanmamış protein tepkisi (UPR) aracılık eder. UPR, ER stresi altında hücre kaderinin (hücre ölümü veya hayatta kalması) belirlenmesinde merkezi olan bir sinyal yoludur. Bununla birlikte, ER stresi altında hücrenin hayatta kalmasından hücre ölümüne geçişin altında yatan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. UPR, hücrenin protein katlama kapasitesini ayarlamak veya kronik hasar durumunda apoptotik hücre ölümünü tetiklemek için protein katlanma durumu hakkındaki bilgileri çekirdeğe ve sitozole iletir. Mevcut kimyasal şaperonlarla tedavi, yaşam tarzı müdahalesi veya UPR'yi hedefleyen küçük moleküllerin geliştirilmesi yoluyla ER stresinin veya UPR aktivasyonunun engellenmesi umut verici bir terapötik stratejiyi temsil eder.

1. Endoplazmik retikulum

Endoplazmik retikulum (ER), olgun kırmızı kan hücreleri dışındaki tüm ökaryotik hücrelerde bulunan salgı ve çoğunlukla zar proteinlerinin sentezi, translasyonu sonrası işlev görecekları bölgelere taşınması süreçlerinin kalite kontrolünü gerçekleştiren önemli bir organeldir (Oakes ve Papa, 2015). ER salgı yolunun protein katlama 'fabrikasıdır'. Plazma zarına, hücre dışı boşluğa veya diğer salgı bölmelerine giden hemen hemen tüm proteinler, ER içinde katlanma ve olgunlaşmaya uğrar (Walter ve Ron., 2011). ER, birçok salgı proteininin doğru katlanması ve işlevi için gerekli olan glikozilasyon ve disülfid bağ oluşumu gibi özel modifikasyonlara izin veren benzersiz bir protein kalite kontrol sistemine sahiptir (McCaffrey ve Braakman., 2016). Çeşitli çalışmalar, ER'nin her biri farklı işlevlerle ilişkili olan birden fazla farklı yapısal alandan oluştuğunu ortaya çıkarmıştır (Liu ve ark., 2017, Almanza ve ark., 2019). Ancak bu işlevsel alanların nasıl organize edildiği ve farklı yapılara dönüştüğü çok açık değildir. Bitki ve hayvan hücrelerinde ER, normal fizyolojik fonksiyonları sürdürmek için golgi cisimcikleri, mitokondri ve proteozomlar gibi çeşitli hücre organelleri ile doğrudan veya dolaylı olarak işbirliği içinde dir. ER, aynı zamanda hücre içi kalsiyum homeostazisini yöneten dinamik bir kalsiyum havuzu görevi de görür (Zhao ve ark., 2018).

ER ribozom taşıyıp taşıymasına göre granüllü ve granülsüz ER olmak üzere iki alt birimden oluşur. Granüllü ER'nin [rough endoplasmic reticulum (RER)] ağısı yapısının üzerine ribozomlar yerleşmiştir. Granülsüz ER ise [smooth endoplasmic reticulum (SER)] ribozomlar bulunmamaktadır. RER ve SER'nin sayısı hücrenin fizyolojik ihtiyaçlarına, morfolojisine ve hücre tipine bağlı olarak değişebilmektedir (Köse ve ark., 2017). SER, protein lipid ve kar-

bonhidrat sentezinin yoğun olduğu, karaciğer hücreleri, steroid sentezleyen hücreler, nöronlar ve kas hücreleri gibi belirli hücre tiplerinde hücrelerde daha fazla bulunur (Schwarz ve Blower.,2016). SER’de en lipit ve steroid hormon sentezi, karbonhidrat metabolizması, ksenobiyotiklerin biyotransformasyonu ve ilaç detoksifikasyonu gibi çok önemli fonksiyonlar gerçekleşmektedir (Jing ve ark.,2011). RER ise proteinlerin üç boyutlu yapılarının oluşturulduğu, ve özel enzimlerle olgunlaştırıldığı organelidir. Protein sentezinin gerçekleştiği bu kısımda yeni sentezlenen katlanmamış polipepit zincirleri daha sonra, çeşitli N-glikozilasyon, hidrosilasyon, disülfid oluşumu ve oligomerizasyon gibi çeşitli modifikasyonlara uğradıktan sonra membran bölmelerine taşınır yada salgılanır. Glikozilasyon işlemi ile proteinin hidrofilik özellik kazandırılarak, çözünürlüğü artırılmakta, oligomerizasyon ile diğer proteinlerle ilişkisi engellenmekte yani oligosakkarit bir anlamda “şaperon” olarak görev yapmış olmaktadır (Jin ve ark.,2017, Mehrtash ve ark.,2019). Bu süreçler, özelleştirilmiş katlanma enzimleri ve şaperon proteinlerin yardımı ile gerçekleşmektedir. ER, proteinlerin translasyonel ve posttranslasyonel modifikasyonları ile tersiyer yapıların oluşumunu kolaylaştırır. Proteinlerin, görevlerine yönelik tanımlanan üç boyutlu yapılara katlanması gerekir (Hartl ve ark.,2011). Lümeninde bol miktarda bulunan moleküler şaperonlar proteinlere bağlanır ve onların toplanmasını önler, bu da ER’yi uygun protein katlanması için ideal ve benzersiz bir ortam haline getirir (Wiseman ve ark.,2022). Protein katlanmasının doğru olup olmadığının denetlenmesi, düzeltilmesi ve düzeltilemeyen yanlış katlanan proteinlerin yıkıma gönderilmesi ER’nin görevleridir (Düzgün ve ark.,2011).

2. Protein katlanmasında rol oynayan moleküller

2.1 Glukozla Düzenlenen Proteinler(GRP78)/BiP

İmmüoglobulin ağır zincir bağlayıcı protein (BiP) olarak bilinen Glukozla Düzenlenmiş Protein 78 (GRP78), Isı Şoku Proteini 70 (HSP70) ailesinin bir üyesidir ve ER aktivitesi ile doğrudan bir korelasyon içindedir (Gopal ve Pizzo 2021). GRP78, ER üzerinde moleküler bir şaperon görevi gören bir sinyal peptid dizisine sahiptir. Proteinlerin uygun şekilde katlanması ve birleştirilmesinde, yanlış katlanmış proteinlerin proteazom bozulmasında, ER ve Ca²⁺ + bağlanmasında ve transmembran ER stres sensörlerinin aktivasyonunda rol oynar (Li ve ark.,2011).Normal fizyolojik koşullarda BiP/GRP78’e bağlı durumdayken inaktiftirler. ER stresi tetiklendiğinde, GRP78/bağlayıcı proteinden (BiP) ayrılarak etkinleştirilir (İbrahim ve ark.2019). GRP78’in hücre yüzeyine translokasyonunun, hücrelerin olumsuz koşullara uyum sağlamasına ve hayatta kalmasına izin veren bir stres tepki mekanizması olduğuna inanılmaktadır (Lee 2014). GRP78 endoplazmik retikulumda ikili bir rol oynar. İlk olarak, uygun protein katlanmasını kolaylaştıran ve protein toplanmasını önleyen yerleşik bir şaperon olarak işlev görür. GRP78’in bu şaperon aktivitesi, yeni sentezlenen polipeptitlerin doğru katlanmasını ve birleştiril-

mesini sağlar. İkinci olarak GRP78, UPR yolunun ana düzenleyicisi olarak görev yapar (Pfaffenbach ve Lee, 2011). ER stresi sırasında, katlanmamış proteinlerin birikmesi GRP78'i PERK, IRE1 ve ATF6'dan ayırır, böylece bu transmembran proteinlerini aktive eder (Hendershot 2004).

GRP78 ve katlanmamış protein tepkisinin (UPR) diğer bileşenlerinin klinik olarak otoimmün ve nörolojik bozukluklarda önemli rol oynamaktadır. GRP78, kanser tümör tedavisi için bir hedef görevi görebilir. Kanser hücrelerinde aşırı ekspresyonu sürekli olarak gözlemlenmiştir ve hücrenin hayatta kalması, apoptoza karşı direnç, anjiyogenez teşviki ve epitelyal-mezenkimal geçişin (EMT) kolaylaştırılması dahil olmak üzere tümör ilerlemesinin çeşitli yönleriyle ilişkilidir (Chen ve ark.,2022). Hücre yüzeyi GRP78'in fonksiyon gösterdiği süreçleri anlamak, yalnızca kansere değil aynı zamanda diğer hastalık alanlarına da önemli bilgiler sağlayacaktır. Kanserde hücre yüzeyi GRP78'in aşırı ekspresyonu, onu tümör tedavisi için potansiyel bir hedef haline getirir. GRP78'in hücre yüzeyine translokasyonunu teşvik eden ilaçları, GRP78'i hedef alan peptitler veya küçük bileşiklerle birleştiren yeni yaklaşımların araştırılması, kanser tedavilerinin etkinliğini önemli ölçüde artırabilir (Farshbaf ve ark., 2020).

2.2. Glukozla Düzenlenen Protein 94 (Grp94)

Protein katlanmasından sorumlu bir diğer protein GRP94, HSP90b1 geni (ısı şoku proteini 90) tarafından kodlanan moleküler bir şaperondur ve ER lümeninde en bol bulunan proteindir. GRP94, ER lümeninde yanlış katlanmış proteinlerin atılması için ERAD (Endoplazmik Retikulum İlişkili Degradasyon) yoluna aracılık etmede baskın bir rol oynar (Eletto ve ark.,2010). Kalسيوم bağlama özelliğiyle birlikte GRP94'ün ER bütünlüğünü ve homeostazisini koruduğu da bilinmektedir. Ayrıca farklı hücresel şaperonlar arasında GRP94, hücrenin protein kalite kontrolünün korunmasındaki düzenleyici rolü nedeniyle en seçici ER şaperonudur (2012). ER stresi altında, ER lümeninde yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi, GRP94'ün ekspresyonunu tetikler (Staron ve ark., 2011).

GRP94, ATPaz aktivitesi dahil olmak üzere diğer HSP90 ailesi üyeleriyle benzer biyokimyasal özellikleri paylaşır, ancak GRP94'ün aynı zamanda kalسيوم bağlama yeteneğine sahip olması bakımından da farklılık gösterir. Ayrıca GRP94'ün yardımcı şaperonlarla etkileşimleri diğer ER şaperonlardan farklıdır (Zhang ve ark.,2015). İmmüoglobulinler, Toll benzeri reseptörler, b1 integrin ve insülin benzeri büyüme faktörleri 1 ve 2 (IGF-1/2) gibi çeşitli salgı ve membrana bağlı proteinlerin biyosentezini etkilediği bilinmektedir (Ghiasi ve ark.,2019). İn vivo aktivitesinin yanı sıra , GRP94'ün peptit bağlayıcı bir protein olduğu uzun zamandır bilinmektedir (Biswas ve ark., 2007). Birçok farklı peptidi bağlama yeteneğinden, bağışıklık tepkilerini arttırmak için yararlanılmıştır. GRP94, birçok ER şaperonundan daha seçicidir

ve bu seçiciliğin temeli belirsizliğini korumaktadır (Eletto ve ark.,2010).

GRP94, çok hücreli organizmaların büyümesi ve gelişmesi için gereklidir ve yoğun salgılama fonksiyonları nedeniyle hem ekzokrin hem de endokrin pankreasta ve bronş epitelinde yüksek düzeyde eksprese edilir. GRP94 ekspresyonu, düşük glukoz konsantrasyonu, kalsiyum düzensizliği, glikosilasyonun inhibisyonu ve hipoksi gibi diğer metabolik streslere yanıt olarak yukarı doğru düzenlenir (Ghiasi ve ark.,2019). GRP94'ün yukarı düzenlenme ifadesi, ER lümeninde mevcut yanlış katlanmış proteinlerin yükünü azaltmada ve ER stresini azaltmak için katlanmamış protein tepkisinin (UPR) aktivasyonunda rol oynadığını gösterir. Aslında ER stresini kontrol edilmezse UPR'ye yol açacaktır (Turpin ve ark., 2020).

3.ER Stresi

ER lümeni içindeki katlanmamış/yanlış katlanmış proteinlerin artan seviyeleri, genellikle Endoplazmik retikulum stresi (ERS) olarak adlandırılan bir duruma yol açar (Guzel ve ark., 2017). ER stresi, inflamasyondaki oksidatif stres, yüksek salgı talebi, kalsiyum homeostazisinin bozulması, değişen lipid ve glukoz homeostazisi, patojenler, farmakolojik ajanlar ve hastalıkla ilişkili mutant proteinlerin ekspresyonu dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçler tarafından indüklenir (Choi ve ark.,2019, Hetz ve ark.,2020). ERS ile savaşmak için hücreler, katlanmamış protein tepkisi (UPR) adı verilen uyarlanabilir bir stres tepkisi geliştirir. UPR'nin işlevi stres seviyesine bağlıdır. ERS derecesi düşük veya süresi kısa olduğunda UPR'nin amacı ER homeostazisini yeniden sağlamaktır, ancak ERS derecesi yüksek veya süresi uzun olduğunda UPR'nin ana amacı apoptoz dur (Karna ve ark., 2020). Prensipte olarak, UPR öncelikle üç ana reaksiyon yoluyla homeostaziye yeniden sağlamayı ve hücreyi canlı tutmayı amaçlar: protein yükünü azaltmak için translasyonun zayıflatılması; protein katlama kapasitesini arttırmak için ER şaperonlarının sentezinin aktivasyonu ve onarılamayacak şekilde yanlış katlanmış proteinleri çıkarmak için ER ile ilişkili bozunma (ERAD) faktörlerinin indüksiyonu (Walter ve Ron., 2011). Bununla birlikte, ERS çözülemezse hasarlı hücrelerde apoptotik yollar aktive olur. ER, hücrel homeostazıyı korumak için yeni sentezlenen proteinlerin translasyon sonrası modifikasyonu, disülfid bağ oluşumu, katlanması, birleştirilmesi ve kalite kontrolünde fizyolojik olarak rol oynayan bir dizi moleküler şaperon içerir (Wang ve ark., 2016). ER stresi üzerine, ER şaperonlarının yukarı regülasyonu, ER proteinlerinin doğru katlanmasını ve birleştirilmesini kolaylaştırarak ve bunların toplanmasını önleyerek hücrenin hayatta kalması için çok önemlidir. Ayrıca spesifik şaperonlar, apoptotik uyarıyı azaltmak için stres sinyali düzenlemesinde ve protein bozunma sürecinde de rol oynar (Lin ve ark., 2007).

ERS ve UPR, diyabet, nörodejenerasyon, kanser, enflamatuar ve fibroz dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda ve ayrıca organ işlevi ve geliş-

mi ile ilişkili fizyolojik olayların sürdürülmesinde kritik roller oynar (Hetz ve Papa., 2018). Yapılan araştırmalar, ER'nin, çevresel değişiklikleri ve hücrel stresleri algılayan, sinyal yollarını koordine eden ve hücre fonksiyonunu ve hücrenin hayatta kalmasını modüle eden ana mekanizmalardan biri olduğunu göstermektedir. Aşırı mutant proteinler, viral enfeksiyon, enerji veya besin yoksunluğu ve redoks durumundaki değişiklikler gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullar, protein katlamadaki ER kapasitesini tehlikeye atabilir ve ER'de katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin lümende birikmesine neden olabilir. Bunun sonucunda, yanlış katlanmış proteinler, hücre için toksik olan, çözünmeyen hücre içi veya hücre dışı birikinti oluşturmak üzere bir araya gelir (Hughes ve Mallucci., 2019). Alzheimer hastalıkları gibi yaşa bağlı bir takım hastalıklar, diyabet gibi inflamatuvar bozukluklar, ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar, yanlış katlanmış veya katlanmamış protein agregatlarının birikmesiyle ilişkilidir (Rajan, ve ark., 2007). Çeşitli patolojik durumlarda ER stresinin aktivasyonunun foliküler ve oosit sağlığını bozduğu polikistik over sendromu dahil olmak üzere birçok yumurtalık hastalığının patogenezeine de katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Hetz ve ark. , 2020). Mevcut kimyasal şaperonlarla tedavi, yaşam tarzı müdahalesi veya UPR'yi hedefleyen küçük moleküllerin geliştirilmesi yoluyla ER stresinin veya UPR aktivasyonunun engellenmesi umut verici bir terapötik stratejiyi temsil eder (Roller ve Maddalo., 2013)

Hücrelerin hipoksi, enfeksiyon, besin eksikliği, genetik mutasyon, gibi ekzojen ya da endojen kaynaklı stresle mücadele etmesi ve hemeostazı sağlaması gerekir. Bu homeostazisiyi yeniden kurmak, ER stres durumunu hafifletmek için UPR sensörü olarak üç ana transmembran protein tanımlanmıştır (Amodio ve ark., 2019).

1. İnositol gerektiren enzim 1 (inositolrequiring enzyme 1, IRE1)
2. Protein kinaz R-benzeri ER kinaz (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum, PERK)
3. Aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (activating transcription factor 6, ATF6),

Bu transmembran proteinler normal şartlarda aktif olmayan bir durumda tutulurlar. ER stresi tetiklendiğinde, yeni oluşan polipeptitlerin uygun şekilde katlanmasına yardımcı olan spesifik şaperonlar, apoptotik uyarınları azaltmak için stres sinyali düzenlemesinde ve protein bozunma sürecinde de rol oynar (Pfaffenbach ve Lee.,2011). ER stresi üzerine, ER şaperonlarının yukarı regülasyonu, ER proteinlerinin doğru katlanmasını ve birleştirilmesini kolaylaştırarak ve bunların toplanmasını önleyerek hücrenin hayatta kalması için çok önemlidir. Ayrıca spesifik şaperonlar, apoptotik uyarınları azaltmak için stres sinyali düzenlemesinde ve protein bozunma sürecinde de rol oynar (Xu ve Wang., 2004).

ER şaperonları üç gruba ayrılabilir: (a) GRP78, GRP94 ve yardımcı şaperonları içeren ısı şoku protein ailesinden şaperonlar; (b) calnexin, calreticulin ve EDEM gibi şaperon lektinleri; ve (c) Hsp47 gibi substrata özgü şaperonlar. En iyi karakterize edileni, PERK, ATF6 ve IRE1 olmak üzere üç ER stres sensörünün tümü ile doğrudan etkileşime giren ve bunları stresli olmayan hücrelerde aktif olmayan formlarda tutan ER şaperonu GRP78' ve GRP94'dir (Schrode ve Kaufman., 2005)

4. Katlanmamış protein cevabı ve sinyal yolları

4.1. IRE1/XBP1 Yolu

IRE1 α , üç alan içeren ama iki işlevli bir tip 1 transmembran protein kinazdır ve ve sitozolik alanda serin/treonin kinaz ve endoribonükleaz (RNaz) aktivitelerine sahiptir. (Calfon ve ark., 2002). Memeli hücrelerinde iki farklı IRE1 proteini vardır ve bunların her ikisi de ER stres tepkisine veya UPR'ye katılır. IRE1 α her yerde eksprese edilirken, IRE1 β dokuya özgüdür. ER stres koşulu altında katlanmamış proteinlerin birikmesine yanıt olarak, IRE1 α dimerize olur ve transito fosforile edilerek sitozolik bölge RNaz alanının aktivasyonuna yol açar, bu da XBP1 transkripsiyon faktörünü kodlayan mRNA'dan 26-nükleotid intronun eksizyonunu aktive eden konformasyonel değişiklikle sonuçlanır (Yoshida ve ark.,2001) (Şekil 1). Bu birleştirme olayı, mRNA'da bir çerçeve kaymasına neden olur ve transkripsiyon faktörü XBP1'in aktif ve stabil bir formunun ekspresyonuna yol açar. XBP1 daha sonra çekirdeğe aktarılır ve burada kalite kontrolü, ER homeostazisinin sürdürülmesi (ER şaperonları GRP78, ERDj4, HEDJ ve PDI-P5 aracılığıyla) ve ERAD gibi hayatta kalma olaylarında yer alan hedef genleri yukarı regüle eder (Acosta-Alvear ve ark.,2007). Bu proteinler, ER homeostazisini yeniden sağlamak ve hücrenin hayatta kalmasını desteklemek için birlikte çalışır. Aslında, XBP1'den yoksun hücreler oksidatif stres ve inflamasyonun neden olduğu hücre ölümüne karşı duyarlıdır. Bu da XBP1 aracılı adaptif UPR'nin, ER stresi sırasında hücreyi apoptozdan koruyan önemli bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir. ER ve Golgi bölmesinde XBP1 ayrıca proteinlerin salgılanma hızını da artırır (Hetz ve ark.,2015). Ek olarak, olarak IRE1/XBP1 yolu da embriyonik gelişim için gereklidir. IRE1 veya XBP1'in genetik silinmesi, fetal karaciğer hiperplazisine bağlı olarak fare embriyosu için öldürücüdür (Lee ve ark.,2002).

IRE1 α aktivasyonu, iltihaplanma, glukoz metabolizması ve apoptozda önemli rollere sahip olan sayısız sitozolik RNA, ribozomal RNA ve mikroRNA seviyelerinin azaltılmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, aktif IRE1 α yalnızca UPR'yi desteklemekle kalmaz, aynı zamanda mitojenle aktive edilen protein (MAPK) kinaz yolu dahil olmak üzere diğer yollara da aracılık eder; burada aktive edilmiş IRE1 α , kompleks IRE1 α -TRAF2'yi oluşturmak için adaptör protein tümör nekroz faktörü (TNF- α) reseptörüne bağlı protein ile etkileşime girer (Bhattacharai ve ark.,2021). Bu kompleks, ER stresiyle tetiklenen c-Jun

N terminal kinazıyla etkileşime giren ve reaktif oksijen türlerinin üretimi ve nükleer faktör- κ B'yi içeren otofaji ve inflamatuvar yolların aktivasyonu ile sonuçlanır (Qi ve Chen., 2019). Ayrıca ER'de kaspaz-12'nin prokaspaz-12'den aktivasyonu, bunun IRE1 α -TRAF2 kompleksi ile etkileşimi yoluyla desteklenir. Prokaspaz-12, ER'de bulunur ve aktivasyonuna ER stresi aracılık ederek apoptozu indükler (Yoneda ve ark, 2001).

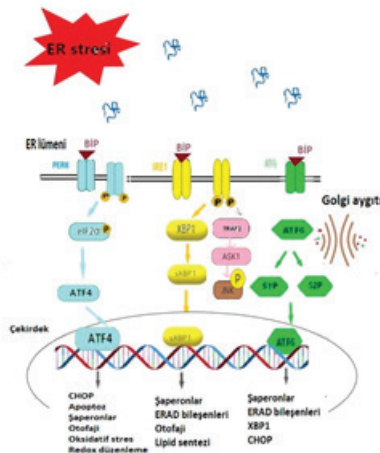
4.2 PERK/eIF2 α /ATF4 Yolu

ER membranında lokalize PERK, bir serin treonin kinazdır. PERK sitoplazmik ve kinaz alanlarından oluşur. Stressiz koşullarda ER şaperonu GRP78 tarafından bağlanarak inaktif formda kalır (Hetz ve ark., 2020). ER stresi oluştuğunda, PERK, Grp78'den ayrıldıktan sonra, IRE1'in aktivasyonuna benzer bir şekilde dimerize olur ve otofosforile olur. Buna karşılık, PERK'nin fosforilasyonu kinaz alanını aktive eder ve bu alan daha sonra kademeyi aktive etmek için substratları hedef alır. En iyi karakterize edilen PERK hedefi ökar-yotik başlama faktörü 2 α (eIF2 α)'nın fosforillenmesidir. Bu şekilde ER strese karşı protein yükünü hafifletmek ve hücrenin hayatta kalımını sağlamak için katlanmamış proteinlerin translasyonu azaltılır ve kısa ömürlü proteinler hücreden temizlenir (Jing ve ark., 2018). Ancak transkripsiyon faktör 4 (activating transcription factor 4, ATF4) gibi spesifik mRNA'ların translasyonu devam eder ve miktarları artar (Düzgün ve ark 2012). ATF4 proteinini, UPR'de yer alan çeşitli genlerin promotörlerini düzenleyen bZIP transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesidir. ATF4 çekirdeğe girdikten sonra CHOP (C/EBP homolog protein), GADD34 (büyümenin durdurulması ve DNA hasarına neden olan protein-34), ATF3 ve amino asit taşınması, glutatyon biyosentezi ve dirençte rol oynayan proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu aktive eder (Hetz ve Papa, 2018). ATF4 tarafından transkripsiyonel olarak aktive olan CHOP, apoptozis sinyali ve apoptozu teşvik etmektedir (Stankov ve ark.,2014, Han ve ark.,2013).

PERK, ayrıca oksidatif stresin etkilerini azaltmak için hücrede glutatyon gibi antioksidan cevap genlerin çalışmasını artırır, immun sinyali, hücre büyümesini kapsayan genleri indükleyen bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör (Nrf2)'yi de fosforiller (Preissler ve Ron, 2019). Nrf2, Kelch benzeri ECH-ilşkili protein 1 (Keap 1) ile birlikte sitoplazmik kompleks oluşturur. Nrf2/Keap 1 kompleksi ER stresinde fosforillenir, Nrf2 kompleksinden ayrılır ve nukleusa giderek antioksidan tepki elementini (ARE) uyarır (Hetz ve ark., 2020). Hücre koruyucu proteinleri kodlayan genlerin çoğu, Nrf2-Keap1-ARE sinyal yolu boyunca ortak transkripsiyonel düzenlemeyi sağlamaktadır (Huang ve ark., 2001).

4.3. ATF6 Yolu

ATF6, hem IRE1 hem de PERK'ten farklı bir mekanizma yoluyla ER stresine yanıt olarak etkinleştirir. ATF6, bir ER stresini algılayan luminal alanı ve bir bZIP transkripsiyon faktörünü kodlayan bir sitozolik alanı içeren bir transmembran proteinidir (Şekil 1). ER stresinde ATF6, ER'de yanlış katlanmış proteinlerin birikimini algılar (Yoshida ve ark., 2000). IRE1 ve PERK gibi ATF6 da Bip'e bağlanır ve normal hücrelerde aktif olmayan bir durumda kalır. ER stresine yanıt olarak Bip/ATF6 kompleksi ayrışır, bu da ATF6'nın ER membranından golgi aygıtına translokasyonu ile sonuçlanır. ER stresinin yokluğunda, ATF6, ER'nin bağlanması içeren bir mekanizma aracılığıyla ER içinde tutulur. Bip'yi luminal alanına ve ER lokalize ATF6'yı stabilize eden molekül içi ve moleküller arası disüflitlere bağlar (Hetz ve ark., 2020; Preissler ve Ron, 2019). Akut bir ER saldırısının ardından BiP, bu luminal alandan ayrışır ve protein disulfide isomeras aktiviteyi aracılığıyla ATF6 disüflürleri azalır Golgi'ye giden ATF6, düzenlenmiş intramembran proteoliz yoluyla golgi'de serin proteaz site-1 proteaz (S1P) ve metaloproteaz site-2 proteaz (S2P) olmak üzere iki proteaz tarafından bölünür (Hughes ve ark., 2019). Aktif ATF6 daha sonra çekirdeğe hareket eder ve promotörlerini bağlayarak ER stres yanıt elemanı (ERSE) ile ilişkili genleri aktive eder ATF6 ayrıca BiP, Grp94, XBP1 ve CHOP gibi diğer UPR genlerini de düzenler (Benedetti ve ark., 2022). Sonuç olarak bu protein katlanmasını güçlendiren proteinlerin sentezi artar ve ER katlama kapasitesi yükselerek strese karşı korunma sağlanmaya çalışılır (Çetinkaya ve Dursun., 2016). Hücresel süreçleri daha geniş bir şekilde etkileyen IRE1 ve PERK'ten farklı olarak ATF6, öncelikle ER kalite kontrol yer alan genlerin ekspresyonunu indükler (Adachi ve ark., 2008).



Şekil1. Katlanmamış protein yanıtı (UPR) sinyali yolu

5. UPR ile Apoptozis Bağlantısı

Apoptoz, güçlü ER stresi ile indüklenir, ancak hafif ER stresine maruz kalan hücreler, bu koşullar altında uzun süreler boyunca bile adapte olabilir ve hayatta kalabilir. Bir hücre kültürü sisteminde, hücre ölümü ile ER stresine adaptasyon arasındaki kararın, aktive edilen spesifik yollardan ziyade öncelikle UPR sensörlerinin aktivasyonunun yoğunluğuna bağlı olduğu gözlemlenmiştir (Rasheva ve ark.,2009). UPR'nin, ER membranına bağlı üç protein, IRE1 α , PERK ve ATF6 α tarafından müdahale edilir ve ER stresi sırasında otofajiye farklı şekillerde düzenler (Lu ve ark., 2014). Genel olarak apoptoz, ekstrinsik (ölüm reseptörü yolu) ve intrinsik (mitokondriyal yol) olmak üzere iki farklı sinyal yolu ile başlatılabilir. Ekstrinsik yola hücre zarı ölüm reseptörleri aracılık eder. Ölüm reseptörünün aktivasyonu adaptör molekülleri toplar ve kaspaz-8 veya kaspaz-10'u aktive eder, bu da aşağı yöndeki substratları, yani kaspaz-3 dahil diğer kaspazları parçalayarak apoptozla sonuçlanır (Güzel ve ark., 2017). İntrinsik yol, mitokondriye sabitlenmiş faktörlerle yakından ilişkilidir. Bu proapoptotik proteinlerin eklenmesi mitokondriyal membran geçirgenliğini değiştirerek sitokrom c'nin mitokondriden sitozole salınmasına neden olur. Daha sonra sitokrom c, Apaf-1'e bağlanarak kaspaz-9'u ve ardından kaspaz-3'ü aktive ederek hücre ölümünün gerçekleşmesine yol açar (Güvenç ve Güvenç, 2017). Buna ek olarak, biriken kanıtlar, ER'den kalsiyum salınımının, ölüm reseptörlerini doğrudan aktive ederek veya mitokondri duyarlılığını değiştirerek hücre ölümü sinyallerini de başlatabildiğini göstermektedir. Son olarak, bu apoptotik yollar kaspaz-3'te birleşerek diğer proteazların bölünmesine ve apoptoza yol açar (Jing ve ark.,2011.)

PERK ve IRE1 α , apoptoz oluşumunda rol oynayan iki önemli UPR kinazdır ve ER stresi çözülemediğinde kaçınılmaz son hücre dejenerasyonu ve ölümdür (Urre ve ark., 2013). Sürekli ve şiddetli ER stresi altında, IRE1 α iki mekanizma yoluyla hücre apoptozisini indükler:

1) IRE1 α , tümör nekroz faktörü α (TNF α) reseptörle ilişkili faktör 2'yi (TRAF2) ve apoptoz sinyalini düzenleyen kinaz 1'i (ASK1), ardından c-Jun N-terminal kinaz (JNK) 'yi aktive ederek apoptozu indükler (Chen ve ark., 2014)

2) IRE1 α , kaspaz-2 ekspresyonunu inhibe etmek için belirli mikroRNA'ları bağlar, ve hücre apoptozunu indükler (Upton ve ark.,2012). Özellikle IRE1 α ile indüklenen JNK'nin aktivasyonu, insan pankreas hücrelerinde apoptozun indüklenmesinde anahtardır (Brozzi ve ark.,2016). Kronik ER stresi sırasında PERK'nin sürekli aktivasyonu, eIF2 α 'nın fosforilasyonuna ve ATF4'ün seçici indüksiyonuna yol açar; bu da proapoptotik CCAAT/güçlendirici bağlayıcı proteinin (CHOP) ekspresyonunu arttırabilir (Bhardwaj ve ark., 2020) . Ayrıca CHOP, transkripsiyonel seviyede anti-apoptotik protein Bcl-2'yi aşağı regüle ederek ve pro-apoptotik proteinleri (BIM ve PUMA) yu-

karı doğru düzenleyerek apoptozu indükleyebilir. Bu pro-apoptotik proteinler, kaspazların aktivasyonu ve sonunda hücre ölümüyle sonuçlanan bir dizi genin transkripsiyonunu aktive etme kapasitesine sahiptir (Jaud ve ark., 2020). Katlanmamış proteinler biriktikçe PERK, IRE1 ve GRP78 çözülür ve otofosforilasyon yoluyla etkinleştirilir; bu arada ATF6, golgi aygıtındaki proteolitik enzimler tarafından aktive edilir (Oakes ve Papa, 2015). Aktive edilmiş ATF6 molekülleri, aşağı yöndeki CHOP moleküllerini yukarı doğru düzenleyerek kaspaz-3'ün transkripsiyonel aktivitesini artırır (Fu ve ark.,2020).

6. Oksidatif stres ve ER stresi

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve hücresel antioksidanların üretimi arasındaki oksidanlar lehine dengesizlik olarak tanımlanır. ROS mitokondride, peroksizomlarda, lizozomlarda ve ER'de oksijenin kısmi indirgenmesiyle doğal olarak üretilir (Small ve ark., 2012). Geleneksel olarak ROS üretimindeki aşırı artış, oksidatif stres ve patolojik süreçlerle ilişkilendirilmiştir (Mieyal ve Chock, 2012). Bununla birlikte, düşük ROS seviyelerinin bazal üretimi, özellikle mitokondri ve ER gibi organellerde, mikro ortamdaki redoks değişikliklerini hızlı bir şekilde algılayan farklı redoks sensörleri nedeniyle ROS seviyelerindeki değişikliklere karşı oldukça hassas olan bu organellerde hücre fonksiyonlarını sıkı bir şekilde düzenler (Ursini ve ark., 2016). Bu redoks sensörlerinin en iyi bilineni ve en hassası, sinyal yolunun düzenlenmesinde yer alan mikroortama güçlü bir şekilde bağlı olan bir dizi redoks translayon sonrası modifikasyona (PTM'ler) tabi olan sisteinlerin tiyol gruplarıdır (Mailloux ve ark.,2014). Bununla birlikte, yalnızca sinyal yolları ROS seviyeleri tarafından düzenlenmez, hem mitokondri hem de ER sahip olduğu çok sayıda proteinlerin aktivitesi, lokalizasyonu ve geri alımı, ROS tarafından indüklenen geri dönüşümlü PTM'ler tarafından düzenlenir (Mailloux ve Treberg, 2016). Bu proteinler, protein katlanması, kalsiyum homeostazisi, Krebs döngüsü , β -oksidasyon, oksidatif fosforilasyon, organel morfolojisi, çözünen madde taşınması ve apoptoz gibi süreçlerde rol oynar. ROS'un aşırı üretimi, proteinin yanlış katlanmasına neden olur, ancak aynı zamanda katlanmamış proteinlerin birikmesi, ROS üretimini artırabilir, bu da UPR aktivasyonunu ve apoptozu indükleyebilen bir kısır döngüye yol açabilir (Malhotra ve ark, 2008). Birçok bulgu ER stresi ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. ER ile ilişkili temel ROS üretim yolu, protein katlanması sırasında ER oksidoredüktin 1 *alfa* (ERO1 α) ve protein disülfür izomeraz (PDI) tarafından disülfür bağlarının oluşmasıdır. Disülfür bağı oluşumu sırasında tiyol grubundan moleküler oksijene elektron transferi , hidrojen peroksit (H_2O_2) üretimini artırarak oksidatif stres oluşturur. Ayrıca PDI'nın geri dönüşümü glutatyonun (GSH) tükenmesine neden olur (Haynes ve ark., 2004).

Öte yandan şaperonlar ve çeşitli ER proteinleri ATP'ye ihtiyaç duyar, dolayısıyla bu proteinlerin aktivitelerindeki artış elektron taşıma sistemini

(ETS) uyarabilir. ETS'nin solunum kompleksleri üzerindeki olumsuz etkiler nedeniyle tehlikeye girdiği ER stresi gibi patolojik durumlarda, mitokondriyal ROS üretiminde ve oksidatif strese artış gözlemlenir (Herst ve ark., 2017). ROS ayrıca, yanlış katlanmış protein birikimini ve apoptozu artıran mitokondriyal ilişki, membranlar yoluyla ER'den mitokondriye aktarılabilir (Yoboue ve ark., 2018). Aynı şekilde ER'de ROS birikimi, sarko-endoplazmik retikulum kalsiyum ATP-azın (SERCA) inaktivasyonunu ve mitokondriye doğru ER-kalsiyum salınımını indükleyen inositol 1,4,5-trisfosfat reseptörünün (IP3R) aktivasyonunu tetikler. Bu, mitokondriyal geçirgenlik geçişini ve ardından sitokrom *c* gibi pro-apoptotik faktörlerin sitozole salınmasını destekleyen aşırı mitokondriyal kalsiyum birikimine yol açar (Szymański ve ark., 2017). ER stresi nedeniyle CHOP'un aşırı ifadesi aynı zamanda Bcl-2 ifadesini ve GSH içeriğini aşağı doğru düzenleyebilir, ROS üretimini artırabilir ve kaspaz-3 aktivasyonunu indükleyebilir (Suganya ve ark., 2014). Ayrıca, ROS aşırı üretimi ve artan protein talebi, ER stres ile ilişkili iltihabı ve hücre ölümü ile ilişkili olan NLRP3 indükler (Ahechu ve ark., 2018, Xu ve ark., 2018). PERK/eIF2 α /ATF4 yolu ayrıca antioksidan enzimlerin ekspresyonunu uyaran Nrf2'yi aktive ederek oksidatif strese yanıt verebilir. Bu arada ATF6 α , katalaz (CAT) gibi antioksidan savunma proteinlerini kodlayan genlerdeki ER stres yanıt elemanlarına kendisini bağlar. Ayrıca XBP1'in yıkılması CAT ifadesini azaltır (Blackwood ve ark., 2019, Jin ve ark., 2017).

Kaynaklar

- Acosta-Alvear, D., Zhou, Y., Blais, A., Tsikitis, M., Lents, N. H., Arias, C., & Dynlacht, B. D. (2007). XBP1 controls diverse cell type-and condition-specific transcriptional regulatory networks. *Molecular cell*, 27(1), 53-66.
- Adachi, Y., Yamamoto, K., Okada, T., Yoshida, H., Harada, A., & Mori, K. (2008). ATF6 is a transcription factor specializing in the regulation of quality control proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell structure and function*, 33(1), 75-89.
- Ahechu, P., Zozaya, G., Marti, P., Hernandez-Lizoain, J. L., Baixauli, J., Unamuno, X., ... & Catalan, V. (2018). NLRP3 inflammasome: a possible link between obesity-associated low-grade chronic inflammation and colorectal cancer development. *Frontiers in Immunology*, 9, 2918.
- Almanza, A., Carlesso, A., Chinthia, C., Creedican, S., Doultisinos, D., Leuzzi, B., ... & Samali, A. (2019). Endoplasmic reticulum stress signalling—from basic mechanisms to clinical applications. *The FEBS journal*, 286(2), 241-278.
- Amodio, G., Moltedo, O., Fasano, D., Zerillo, L., Oliveti, M., Di Pietro, P., & Remondelli, P. (2019). PERK-mediated unfolded protein response activation and oxidative stress in PARK20 fibroblasts. *Frontiers in neuroscience*, 13, 673.
- Benedetti, R., Romeo, M. A., Arena, A., Gilardini Montani, M. S., Di Renzo, L., D'Orazi, G., & Cirone, M. (2022). ATF6 prevents DNA damage and cell death in colon cancer cells undergoing ER stress. *Cell Death Discovery*, 8(1), 295.
- Bhardwaj M, Leli NM, Koumenis C, Amaravadi RK. Regulation of autophagy by canonical and non-canonical ER stress responses. *Semin Cancer Biol*. 2020;66:116–128.
- Bhattarai, K. R., Riaz, T. A., Kim, H. R., & Chae, H. J. (2021). The aftermath of the interplay between the endoplasmic reticulum stress response and redox signaling. *Experimental & molecular medicine*, 53(2), 151-167.
- Biswas, C., Ostrovsky, O., Makarewich, C. A., Wanderling, S., Gidalevitz, T., & Argon, Y. (2007). The peptide-binding activity of GRP94 is regulated by calcium. *Biochemical Journal*, 405(2), 233-241.
- Blackwood, E. A., Azizi, K., Thuerauf, D. J., Paxman, R. J., Plate, L., Kelly, J. W., ... & Glembofski, C. C. (2019). Pharmacologic ATF6 activation confers global protection in widespread disease models by reprogramming cellular proteostasis. *Nature communications*, 10(1), 187.
- Brozzi F, Gerlo S, Grieco FA, Juusola M, Balhuizen A, Lievens S, Gysemans C, Bugliani M, Mathieu C, Marchetti P, et al. Ubiquitin D regulates IRE1 α /JNK-dependent apoptosis in pancreatic beta cells. *J Biol Chem*. 2016;291:12040–12056.
- Calfon, M., Zeng, H., Urano, F., Till, J. H., Hubbard, S. R., Harding, H. P., ... & Ron, D. (2002). IRE1 couples endoplasmic reticulum load to secretory capacity by processing the XBP-1 mRNA. *Nature*, 415(6867), 92-96.

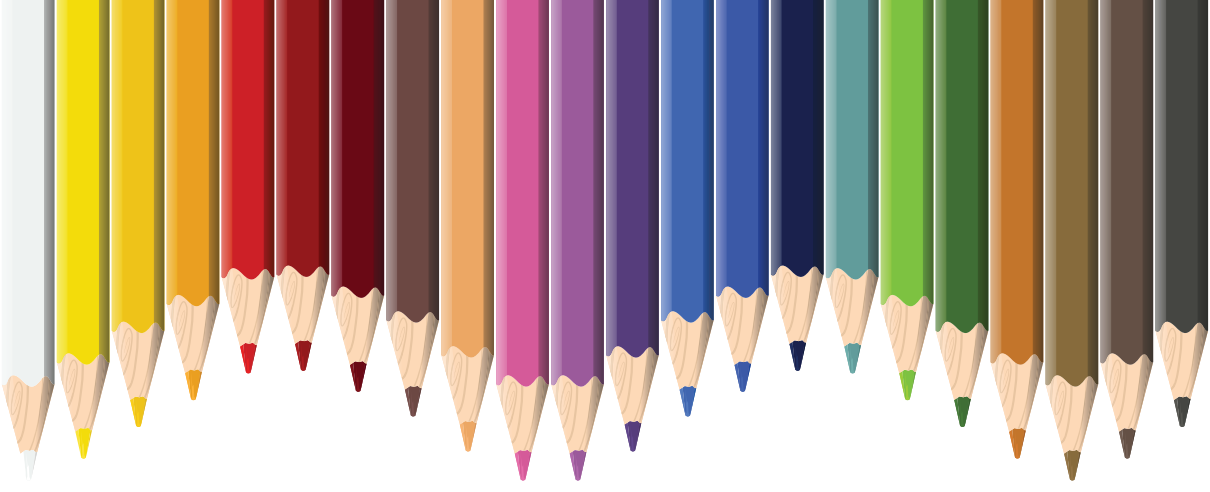
- Chen, J., Lynn, E. G., Yousof, T. R., Sharma, H., MacDonald, M. E., Byun, J. H., ... & Austin, R. C. (2022). Scratching the surface—an overview of the roles of cell surface GRP78 in cancer. *Biomedicines*, 10(5), 1098.
- Choi, J. A., & Song, C. H. (2020). Insights into the role of endoplasmic reticulum stress in infectious diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 3147.
- Çetinkaya, S., & Dursun, H. G. (2016). Endoplazmik Retikulum Stresinde Hücre Sağkalım ve Ölüm Kararı. *Sakarya Tıp Dergisi*, 6(2).
- Düzgün, A., Alaçam, H., & Okuyucu, A. (2012). Endoplazmik retikulum stresi ve katlanmamış protein cevabı. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(2), 95-100.
- Eletto, D., Dersh, D., & Argon, Y. (2010). GRP94 in ER quality control and stress responses. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 21, No. 5, pp. 479-485). Academic Press.
- Farshbaf, M., Khosroushahi, A. Y., Mojarad-Jabali, S., Zarebkohan, A., Valizadeh, H., & Walker, P. R. (2020). Cell surface GRP78: An emerging imaging marker and therapeutic target for cancer. *Journal of Controlled Release*, 328, 932-941.
- Fu, X., Cui, J., Meng, X., Jiang, P., Zheng, Q., Zhao, W., & Chen, X. (2021). Endoplasmic reticulum stress, cell death and tumor: Association between endoplasmic reticulum stress and the apoptosis pathway in tumors. *Oncology reports*, 45(3), 801-808.
- Ghiasi, S. M., Dahlby, T., Hede Andersen, C., Haataja, L., Petersen, S., Omar-Hmeadi, M., & Marzec, M. T. (2019). Endoplasmic reticulum chaperone glucose-regulated protein 94 is essential for proinsulin handling. *Diabetes*, 68(4), 747-760.
- Gopal, U., & Pizzo, S. V. (2021). Cell surface GRP78 signaling: An emerging role as a transcriptional modulator in cancer. *Journal of Cellular Physiology*, 236(4), 2352-2363.
- Guzel, E., Arlier, S., Guzeloglu-Kayisli, O., Tabak, M. S., Ekiz, T., Semerci, N., ... & Kayisli, U. A. (2017). Endoplasmic reticulum stress and homeostasis in reproductive physiology and pathology. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 792.
- Güvenç, D., Güvenç, T. (2017). Apoptotik Hücre Ölümü ve Toksikolojik Yanıtta Önemi. *Animal Health Production and Hygiene*, 6(2), 499-504.
- Hartl, F. U., Bracher, A., & Hayer-Hartl, M. (2011). Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature*, 475(7356), 324-332.
- Haynes, C. M., Titus, E. A., & Cooper, A. A. (2004). Degradation of misfolded proteins prevents ER-derived oxidative stress and cell death. *Molecular cell*, 15(5), 767-776.
- Hendershot, L. M. (2004). The ER chaperone BiP is a master regulator of ER function. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 71(5).
- Herst, P. M., Rowe, M. R., Carson, G. M., & Berridge, M. V. (2017). Functional mitochondria in health and disease. *Frontiers in endocrinology*, 8, 296.

- Hetz C, and Papa FR (2018). The Unfolded Protein Response and Cell Fate Control. *Mol Cell* 69, 169–181.
- Hetz C, Zhang K, and Kaufman RJ. (2020). Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21, 421–438.
- Hetz, C., Chevet, E., & Oakes, S. A. (2015). Proteostasis control by the unfolded protein response. *Nature cell biology*, 17(7), 829-838.
- Hughes, D., & Mallucci, G. R. (2019). The unfolded protein response in neurodegenerative disorders—therapeutic modulation of the PERK pathway. *The FEBS journal*, 286(2), 342-355.
- Ibrahim, I. M., Abdelmalek, D. H., & Elfiky, A. A. (2019). GRP78: A cell's response to stress. *Life sciences*, 226, 156-163.
- Jaud M, Philippe C, Di Bella D, Tang W, Pyronnet S, Laurell H, Mazzolini L, Rouault-Pierre K, Touriol C. (2020). Translational regulations in response to endoplasmic reticulum stress in cancers. *Cells*. 9:540.
- Jin, J. K., Blackwood, E. A., Azizi, K., Thuerauf, D. J., Fahem, A. G., Hofmann, C., & Glembotski, C. C. (2017). ATF6 decreases myocardial ischemia/reperfusion damage and links ER stress and oxidative stress signaling pathways in the heart. *Circulation Research*, 120(5), 862-875.
- Jing, G., Wang, J. J., & Zhang, S. X. (2011). ER stress and apoptosis: a new mechanism for retinal cell death. *Experimental diabetes research*, 2012.
- Karna, K. K., Shin, Y. S., Choi, B. R., Kim, H. K., & Park, J. K. (2020). The role of endoplasmic reticulum stress response in male reproductive physiology and pathology: a review. *The World Journal of Men's Health*, 38(4), 484.
- Köse, Ö., Erkekoğlu, P., Özyurt, B., & Koçer Gümüşel, B. (2017). Endoplazmik retikülüm stresi ve obezite ilişkisine genel bir bakış. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*, 6, 77-93.
- Lee AS. Glucose-regulated proteins in cancer: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:263–76.
- Lee, K., Tirasophon, W., Shen, X., Michalak, M., Prywes, R., Okada, T., & Kaufman, R. J. (2002). IRE1-mediated unconventional mRNA splicing and S2P-mediated ATF6 cleavage merge to regulate XBP1 in signaling the unfolded protein response. *Genes & development*, 16(4), 452-466.
- Li, X., Zhang, K., & Li, Z. (2011). Unfolded protein response in cancer: the physician's perspective. *Journal of hematology & oncology*, 4, 1-10.
- Lin, J. H., Li, H., Yasumura, D., Cohen, H. R., Zhang, C., Panning, B., ... & Walter, P. (2007). IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. *science*, 318(5852), 944-949.
- Liu X, Jin X, Su R, Li Z. (2017). The reproductive toxicology of male SD rats after PM2.5 exposure mediated by the stimulation of endoplasmic reticulum stress. *Chemosphere*. ;189:547–555.

- Lu M, Lawrence DA, Marsters S, Acosta-Alvear D, Kimmig P, Mendez AS, Paton AW, Paton JC, Walter P, Ashkenazi A. (2014). Opposing unfolded-protein-response signals converge on death receptor 5 to control apoptosis. *Science*. ;345:98–101. doi: 10.1126/science.1254312.
- Mailloux, R. J., & Treberg, J. R. (2016). Protein S-glutathionylation links energy metabolism to redox signaling in mitochondria. *Redox biology*, 8, 110-118.
- Mailloux, R. J., Jin, X., & Willmore, W. G. (2014). Redox regulation of mitochondrial function with emphasis on cysteine oxidation reactions. *Redox biology*, 2, 123-139.
- Malhotra, J. D., Miao, H., Zhang, K., Wolfson, A., Pennathur, S., Pipe, S. W., & Kaufman, R. J. (2008). Antioxidants reduce endoplasmic reticulum stress and improve protein secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(47), 18525-18530.
- Marzec, M., Eletto, D., & Argon, Y. (2012). GRP94: An HSP90-like protein specialized for protein folding and quality control in the endoplasmic reticulum. *Biocchimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1823(3), 774-787.
- McCaffrey, K., & Braakman, I. (2016). Protein quality control at the endoplasmic reticulum. *Essays in biochemistry*, 60(2), 227-235.
- Mehrtash, A.B.; Hochstrasser, M. Ubiquitin-dependent protein degradation at the endoplasmic reticulum and nuclear envelope. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2019, 93, 111–124.
- Mieyal, JJ ve Chock, PB. (2012). Redoks sinyallesinde ve oksidatif streste sisteyinin translayon sonrası modifikasyonu: s-glutatiyonilasyona odaklanın. *Antioxidanlar ve redoks sinyali* , 16 (6), 471-475.
- Oakes, S. A., & Papa, F. R. (2015). The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 10, 173-194.
- Pfaffenbach, K. T., & Lee, A. S. (2011). The critical role of GRP78 in physiologic and pathologic stress. *Current opinion in cell biology*, 23(2), 150-156.
- Preissler S, and Ron D (2019). Early Events in the Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 11.
- Qi, Z., & Chen, L. (2019). Endoplasmic reticulum stress and autophagy. *Autophagy: Biology and diseases: Basic science*, 167-177.
- Rajan, S. S., Srinivasan, V., Balasubramanyam, M., & Tatu, U. (2007). Endoplasmic reticulum (ER) stress & diabetes. *Indian Journal of Medical Research*, 125(3), 411-424. *Research*, vol. 125, no. 3, pp. 411–424, 2007.
- Rasheva, V. I., & Domingos, P. M. (2009). Cellular responses to endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Apoptosis*, 14, 996-1007.
- Rizzuto R, Duchen MR, Pozzan T. Flirting in little space: the ER/mitochondria Ca²⁺ liaison [review] *Sci. STKE*. 2004;2004:re1.
- Roller, C., & Maddalo, D. (2013). The molecular chaperone GRP78/BiP in the deve-

- lopment of chemoresistance: mechanism and possible treatment. *Frontiers in pharmacology*, 4, 10.
- Schroder M., Kaufman R.J., The mammalian unfolded protein response. *Annu. Rev. Biochem.*, 74, (2005), 739– 789.
- Schwarz, D. S., & Blower, M. D. (2016). The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cellular and molecular life sciences*, 73, 79-94.
- Small, D. M., Coombes, J. S., Bennett, N., Johnson, D. W., & Gobe, G. C. (2012). Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology*, 17(4), 311-321.
- Stankov, K., Stanimirov, B., & Mikov, M. (2014). Cellular responses to endoplasmic reticulum stress. *Biologia Serbica*, 35(1-2).
- Staron, M., Yang, Y., Liu, B., Li, J., Shen, Y., Zúñiga-Pflücker, J.C. & Li, Z. (2010). gp96, an endoplasmic reticulum master chaperone for integrins and Toll-like receptors, selectively regulates early T and B lymphopoiesis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115(12), 2380-2390.
- Suganya, N., Bhakkiyalakshmi, E., Suriyanarayanan, S., Paulmurugan, R., & Ramkumar, K. M. (2014). Quercetin ameliorates tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress in endothelial cells. *Cell proliferation*, 47(3), 231-240.
- Szymański, J., Janikiewicz, J., Michalska, B., Patalas-Krawczyk, P., Perrone, M., Ziolkowski, W., ... & Więckowski, M. R. (2017). Interaction of mitochondria with the endoplasmic reticulum and plasma membrane in calcium homeostasis, lipid trafficking and mitochondrial structure. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7), 1576.
- Todd DJ, Lee AH, Glimcher LH. (2008). The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 8(9):663-74.
- Turpin, J., Frumence, E., El Safadi, D., Meilhac, O., Krejbich-Trotot, P., & Viranaicken, W. (2020). Improvement of immunodetection of the transcription factor C/EBP homologous protein by western blot. *Analytical biochemistry*, 601, 113775.
- Upton JP, Wang L, Han D, Wang ES, Huskey NE, Lim L, Truitt M, Mcmanus MT, Ruggero D, Goga A, et al. IRE1α cleaves select microRNAs during ER stress to derepress translation of proapoptotic Caspase-2. *Science*. 2012;338:818–822.
- Urrea H, Dufey E, Lisbona F, Rojas-Rivera D, Hetz C. When ER stress reaches a dead end. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833:3507–3517.
- Ursini, F., Maiorino, M. ve Forman, HJ (2016). Redoks homeostazisi: Sağlıklı yaşamın Altın Ortalaması. *Redoks biyolojisi* , 8 , 205-215.
- Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science* 2011;334:1081–1086.
- Wang, M., & Kaufman, R. J. (2016). Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*, 529(7586), 326-335.

- Wiseman, R. L., Mesgarzadeh, J. S., & Hendershot, L. M. (2022). Reshaping endoplasmic reticulum quality control through the unfolded protein response. *Molecular cell*, 82(8), 1477-1491.
- Xu, C., Bailly-Maitre, B., & Reed, J. C. (2005). Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *The Journal of clinical investigation*, 115(10), 2656-2664.
- Xu, Y. E., Wang, C., & Li, Z. (2014). A new strategy of promoting cisplatin chemotherapeutic efficiency by targeting endoplasmic reticulum stress. *Molecular and clinical oncology*, 2(1), 3-7.
- Yoboue, E. D., Sitia, R., & Simmen, T. (2018). Redox crosstalk at endoplasmic reticulum (ER) membrane contact sites (MCS) uses toxic waste to deliver messages. *Cell death & disease*, 9(3), 331.
- Yoneda, T., Imaizumi, K., Oono, K., Yui, D., Gomi, F., Katayama, T., & Tohyama, M. (2001). Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress. *Journal of Biological Chemistry*, 276(17), 13935-13940.
- Yoshida, H., Matsui, T., Yamamoto, A., Okada, T., & Mori, K. (2001). XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell*, 107(7), 881-891.. 2001;107(7):881-891.
- Yoshida, H., Okada, T., Haze, K., Yanagi, H., Yura, T., Negishi, M., & Mori, K. (2000). ATF6 activated by proteolysis binds in the presence of NF-Y (CBF) directly to the cis-acting element responsible for the mammalian unfolded protein response. *Molecular and cellular biology*, 20(18), 6755-6767.
- Zhang, Y., Wu, B. X., Metelli, A., Thaxton, J. E., Hong, F., Rachidi, S., & Li, Z. (2015). GP96 is a GARP chaperone and controls regulatory T cell functions. *The Journal of clinical investigation*, 125(2), 859-869.
- Zhao, S., Liu, Y., Wang, F., Xu, D., & Xie, P. (2018). N-acetylcysteine protects against microcystin-LR-induced endoplasmic reticulum stress and germ cell apoptosis in zebrafish testes. *Chemosphere*, 204, 463-473.



Bölüm 10

EKSOZOM ARACILI KANSER TEDAVİ YAKLAŞIMI: MEVCUT DURUM VE GELECEK BEKLENTİLERİ

Ebru DERİCİ EKER¹

¹ Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp Anabilim Dalı Mersin/TÜRKİYE ORCID: 0000-0002-7094-7625, edeker@mersin.edu.tr

Giriş

Eksozomlar, tüm ökaryotik hücreler tarafından salınan membranla çevrili hücre dışı veziküller (EV) olup hücreler arasındaki iletişimde önemli bir rol oynar. EV'ler, lipoidal çift tabakalı bir zarla kaplı, ana hücrelerden salgılanan küçük organel içermeyen sitozol olarak kabul edilir ve birçok biyolojik ve sentetik terapötik molekül için etkili bir taşıyıcı görevi görür (Zhang ve ark. 2019). EV'ler, başlangıçta sentezlenen ve aslında hücrelere ve hücrel homeostaza zarar verebilecek proteinler, nükleik asitler ve lipidlerden oluşan karmaşık bir kargo taşır. Ayrıca sinyal iletim yollarına katılabilir, doğal ve adaptif bağışıklık tepkilerini düzenleyebilir ve ek olarak RNA ve proteinlerin hücreler arası değişimine katılabilirler (Zhou ve ark. 2020). Diğer biyolojik taşıyıcı sistemlerinin aksine, sitoplazmik membranı ve kan-beyin bariyerini geçebilir, bu da onları ilaç terapötik ve kemoterapötik taşıyıcı moleküller olarak ideal hedefler haline getirir (Pardridge, 2012).

Eksozomlar, hücre dışı matrisin (ECM) yeniden modellenmesinde rol oynar ve sinyallerin ve moleküllerin hücreler arası iletimine aracılık eder (Xu ve ark. 2020). Eksozomların ana kaynakları arasında makrofajlar, B hücreleri, dendritik hücreler, T hücreleri, mezenkimal kök hücreler, epitelyal, endotel-yal, kanser ve bağışıklık hücreleri bulunur (Oves ve ark. 2018). Eksozomların hidrasyon durumu, dehidrate küresel ve hidrate yuvarlak yapılar gibi iki farklı morfolojik kategoride bulunmaktadır (Liao ve ark. 2019). Eksozomların kılcal damarlardan kolayca geçebilme yeteneği, onları önemli ilaç taşıyıcı moleküller haline getirmiştir. Ek olarak biyoyumluluk, yüksek stabilite, düşük toksisite, düşük immünojenite ve biyolojik bariyerler boyunca geçirgenlik özelliklerine sahiptirler (Li ve ark. 2021). EV'ler, anti-fagositik özelliklere sahip olduklarından, fagositoz sürecinden veya makrofajlar tarafından parçalanmadan kaçarak daha uzun süre başarılı bir şekilde kalabilirler. Üstelik ilaçların sitoplazmaya taşınması sırasında endozomal yoldan veya lizozomal parçalanmadan kaçarlara (Ha ve ark. 2016).

Eksozomlarla ilgili dikkate değer bir gerçek, bunların büyük ölçüde çeşitli kanser türlerinde tümör progresyonunun destekleyicileri olarak tanımlanmalarıdır. Vücut sıvılarının çoğunda bulunması prostat, yumurtalık ve meme kanserlerinde tanısal bir kaynak olmasını sağlar. Kanserlerdeki teranostik belirteç bağlamında EV'ler, ana hücrelerinin karmaşıklığını temsil eder ve karmaşık biyolojik fonksiyonları düzenleme yeteneğine sahiptir (Nam ve ark. 2020). Eksozomda bulunan DNA kansere özgü mutasyonlar hakkında da bilgi sağlar ve aynı zamanda nano taşıyıcılar olarak tıpta büyük öneme sahiptir (Batrakova ve Kim, 2015). Klinik uygulamadaki rolü, dokulardaki biyoyumlu doğasına atfedilir ve bu nedenle "mühendislik kolaylığı" olarak ifade edilebilir (Liang ve ark. 2021). Bu veziküllerin proteomik profili, enfeksiyöz hastalıklar, kanser ve kardiyovasküler sistem hastalıklarını tedavi etmek için hedefe yönelik ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabileceğini göstermekte-

dir (Oves ve ark. 2018).

Eksozom temelli terapi bu nedenlerle kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak kabul edilir ve kanser immünoterapisinde ilaç taşıyıcı sistemler olarak uygulanabilir. Eksozomların terapötik değerlerinden faydalanabilmek için sahip oldukları işlevsel heterojenliğin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu nedenle bu bölümde, eksozomların biyolojik fonksiyonları, immüno-biyolojisi, tümör mikroçevresindeki (TME) düzenlenmesi, immünojenisitesi, immüno-toksisitesi, biyodağılımı ve hücre alım mekanizması vurgulanmaktadır. Ayrıca bu bölümde aynı zamanda eksozomların potansiyel bir ilaç taşıyıcısı olarak uygulanması, siRNA, miRNA, proteinler, kanser immünoterapötikleri ile birlikte mevcut durumu ve gelecek perspektifleri ortaya konmaktadır.

Kanser Tedavide İlaç Taşıyıcı Sistemler Olarak Eksozomlar

Son on yılda, eksozom tabanlı kanser terapisi, aşağıdaki iyi belirlenmiş mekanizmalara dayanarak mümkün olmuştur: (1) bağışıklık hücrelerinden doğal olarak elde edilen eksozomlarla kanser hücrelerini bastırmak; (2) kanser kaynaklı eksozomal salımı bastırmak; (3) eksozomları gen taşıyıcıları olarak kullanmak ve (4) anti-kanser ajanları olarak kullanmak. Geniş biyo-dağılım ve biyoyumlu özellikleri nedeniyle, eksozomlar mükemmel bir anti-kanser ilaç taşıyıcı sistem olarak hareket eder ve düşük ilaç toksisitesi ile kanser tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Tümörün ilerlemesini engellemek için genetiği değiştirilmiş eksozomların uygulanmasına yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur. Zebra balıkları üzerinde yapılan bir çalışmada, beyin metastazını hedeflemede ilaç taşıyıcı sistemler olarak EV'lerin yüksek bir fonksiyonel yeteneğe sahip olduğu gösterilmiştir (Yang ve ark. 2015).

Eksozom Üretimi İçin Hücre Kaynakları

Metastatik Kanser Hücresi Kaynaklı Eksozomlar

Eksozomlar, birincil tümörün mikro ortamını değiştirerek tümörün ilerlemesinde hayati bir rol oynar. Kan yoluyla yayılarak metastatik kanserlere yol açabilirler. Eksozomlar tümör büyümesine neden olur ve hücre hareketlilik, hücre oluşumunu teşvik eden anjiyogenez, adezyon ve hücre polaritesi nedeniyle istilaya yardımcı olabilir (Sung ve Weaver, 2017). Bunu göz önünde bulundurarak, çalışmalar yumurtalıktaki metastatik kanser hücrelerinden saf-laştırılmış ve standartlaştırılmış eksozomların, kanser hücrelerinin peritoneal yayılmasına yol açtığını göstermektedir (Yokoi ve ark. 2017). Aynı şekilde, melanom hücrelerinin eksozomları akciğerin pre-metastatik kanserine neden olur (Peinado ve ark. 2012). Tümör progresyonunda eksozomlar, alıcı hücre arasında RhoA/Rock yolu yoluyla trombin eksportuna yardımcı olan hücre içi iletişime aracılık eder ve konakçı stromalin pro-tümörojenik veya anti-tümörojenik ortamlar üretme tepkisini kontrol eder (Schillaci ve ark. 2017). Bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere, eksozomların metastatik tümörlerden türe-

tilebileceği açıktır.

Malign Mezotelyoma (MM) Hücreleri ve Kemik Kaynaklı Eksozomlar

İnsanlardaki malign mezotelyoma hücreleri, kanser progresyonunda immün-regülatör fonksiyona sahiptir. Malign mezotelyoma (MM), serozal dokuları ve özellikle plevrayı içerir ve genellikle tedavi edilemez. Eksozomların immünojenite kapasitesi, MM'den türetilmiş eksozomların aynı zamanda antijene spesifik immün yanıtları indükleyebildiğini ve mezotelyoma tanı ve progresyonunda belirteç olarak görev yapabileceğini gösterir (Greening ve ark. 2016). MM eksozom bileşenleri, bağışıklık düzenleyici bileşenler, tümör kaynaklı antijenler ve kanser sinyal ağlarının bileşenleri açısından zengin oldukları için tümör mikro ortamını düzenleyebilir. Aynı doğrultuda, kemikten türetilen eksozomlar iskelet metabolizmasında önemli bir role sahiptir ve iskelet bozuklukları, prostat kanseri, multipl miyelom ve meme kanseri üzerinde farklı etkiler gösterir. Eksozomlar hem osteoklast öncüllerinden hem de olgun osteoklastlardan türetilir. Mineralize osteoblastlar (MOB'lar) ayrıca eksozom salgılayabilir (Behera ve Tyagi 2018; Lyu ve ark. 2020).

Pankreas Kanseri Hücresi (PCC) Türetilmiş Eksozomlar

Pankreas hücresinden türetilen eksozomal miR27a, pankreas kanserinde mikrovasküler endotel hücrelerinin anjiyogenezinde terapötik role sahiptir (Shang ve ark. 2020). Çalışmalar ayrıca, pankreas kanseri hastalarının serumundan elde edilen eksozomların, pankreas kanseri hastalarında metastaz ile sonuçlandığını göstermektedir (Tang ve ark. 2021). Benzer şekilde, dolaşımdaki mikroveziküller, PANC-1 hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunda rol almıştır (An ve ark. 2018). Pankreatik stellat hücrelerinde yapılan çalışmalar, pankreas kanseri hücrelerinden türetilen eksozomların hücre fonksiyonları üzerindeki etkilerini, profibrojenik fonksiyonları uyardığını ve aktive ettiğini göstermektedir (Masamune ve ark. 2018). Bunlar, pankreas kaynaklı eksozomların bağışıklık modülasyonları ile kanser tedavisi için iyi bir kaynak olabileceğini düşündürmektedir.

Mezenkimal Kök Hücreden (MSC) Türetilmiş Eksozomlar

MSC'ler yetişkin mezodermal katmanlardan türetilir ve son yıllarda insan MSC'leri klinik tıptaki uygulamaları için araştırılmaktadır. MSC'ler, doğal olarak kemik iliği, kordon kanı, amniyotik sıvı, yağ dokusu, dental pulp, plasenta, beyin, böbrek, karaciğer, akciğer, dalak, pankreas ve timustan elde edilebilir ve farklılaşma, kendini yenileme ve biyolojik koloniler oluşturma kapasitesine sahiptir (Lai ve ark. 2015). MSC'lerden türetilen eksozomlar, infüzyon toksisiteleri gibi istenmeyen yan etkileri potansiyel olarak azaltarak ve hedef hücreler arasında parakrin mediyatörler olarak görev yaparak MSC'lerin biyolojik aktivitesini tekrarlayabildikleri için tüm hücre tedavisine bir alternatif olarak hizmet edebilir (Mendt ve ark. 2018).

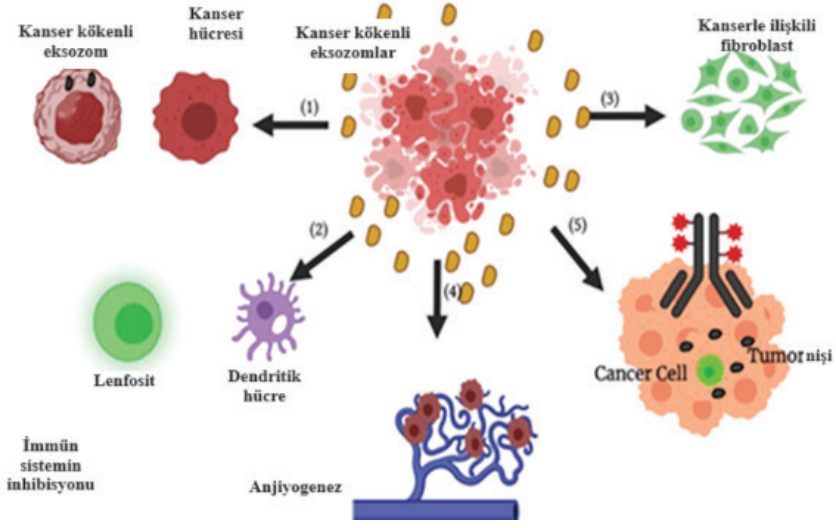
MSC kaynaklı eksozomlar, tümör gelişiminde hücreler arası iletişimlerini yoluyla tümörün farklı tip ve aşamalarında etkilerini gösterebilir ayrıca, güçlü plastisite ve alıcı hücreler için kendi sınırlamaları ile kullanılabilirlik gibi birçok benzersiz avantaja sahiptir. Kanserle ilişkili fibroblastlar ve tümörle ilişkili mezenkimal kök hücreler tümör gelişimini teşvik eder, ancak mezenkimal kök hücrelerden türetilen eksozomlardan tümörlerin büyümesinin inhibisyonu da bildirilmiştir (Zhao ve ark. 2020).

Makrofajdan Türetilmiş Eksozomlar

Farklı hastalık koşullarının seyri sırasında makrofajlardan eksozomlar salınır ve kanser, ateroskleroz, diyabet ve kalp yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunur. Makrofaj kaynaklı eksozomlar, klinik uygulamalarda ilaç, gen ve proteinlerin taşınmasında kullanılır ve dolayısıyla hastalıkların teşhisinde, önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynayabilir. Eksozomlar ayrıca proinflamatuvar M1-makrofaj hücrelerinden ve M2-makrofajlardan da türetilmiştir (Wang ve ark. 2019). Nikotinle muamele edilmiş makrofajlar, aterosklerozdaki rolleri açısından incelenmiştir (Zhu ve ark. 2019). Adipoz doku makrofajlarından türetilen eksozomal miRNA'lar insülin duyarlılığının modifikasyonunda da gösterilmiştir (Ying ve ark. 2017).

Eksozom Kanser Hücrelerinin Regülasyonu ve Mikroçevreleri

Tümör mikro ortamı (TME), tümör oluşumu, gelişimi ve metastazından oluşan iç içe geçmiş ve birbirine bağımlı bir olgudur. TME'nin zorunlu hücrel bileşenleri, fibroblastlar ve bağışıklık hücreleri gibi hayati biyomolekülleri kapsar. Ek olarak eksozomlar, TME'de hayati faktörlerdir ve hipoksi, inflamasyon ve anjiyogenez ile birlikte, daha fazla invazyon ve yayılma ile tümörün büyümesine neden olurlar. (Semenza, 2016). TME, tümör progresyonunda matriks hücreleri ve eksozomlar aracılığıyla kanser hücreleriyle etkileşime girer. Eksozomlar TME'nin ayrılmaz bir parçasıdır ve son zamanlarda nükleik asitler, ısı şoku proteinleri ve eksozomlar tarafından taşınan çeşitli enzimler ile kanser progresyonunun ilerlemesiyle giderek daha fazla ilişkilendirilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Tümör Mikro Ortamının (TME) Gelişimi ve İlerlemesinde Eksozomların Rolü. 1. Eksozom aracılı bağışıklık düzenlemesi, TME'yi modüle ederek bağışıklık sistemini baskılayıcı ve tolerojenik karakterler sergileyen bağışıklıktan kaçınmaya neden olur. 2. TME'deki hücresel unsurlar, yani bağışıklık hücreleri (T lenfositler, B lenfositler, NK hücreleri, doğal öldürücü T hücreleri ve tümörle ilişkili makrofajlar veya TAM'ler) ve endotel hücreleri (EC'ler), tümör-stromal etkileşimlerde kritik rol oynar ve kanser hücrelerinin biyolojik aktivitelerini modüle edebilir. 3. Eksozomlar, fibroblastların (kanserle ilişkili fibroblastlar veya CAF'ler) ve mezenkimal hücrelerin miyofibroblastlara farklılaşmasında rol oynar. 4. Eksozomlar, endotel hücrelerinin biyolojik özelliklerini değiştirerek anjiyogenezi indükler ve pro-anjiyogenik ve pro-geçirgenlik faktörlerini düzenler. 5. Ayrıca, eksozomlar metastatik invazyona, ekstrasellüler matris bozunumuna ve vasküler sızıntıya neden olabilir (Roy ve ark. 2023).

Deneyisel kanıtlar, eksozomların kanser metastazını kolaylaştırabildiğini ve aşağıdaki çeşitli mekanizmalar yoluyla diğer hücreleri etkileyebildiğini kanıtlamaktadır:

1. Tümör tarafından salgılanan eksozomlar epitelyal-mezenkimal dönüşüme ve matris bozulmasına neden olur.
2. Makrofajların uyarılması yoluyla endotel hücrelerinin doğrudan veya dolaylı olarak parçalanmasına neden olur.
3. Salınan eksozomlar, trombositleri tetikleyerek bağışıklık hücrelerini etkiler.
4. Eksozomların tümör dokularına bağlanması aracılığıyla endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerinin up-regülasyonuna neden olur.

5. Dolaşımdaki eksozomlar ile mikro-metastazı oluşturur.

Aynı şekilde eksozomlar, miRNA'nın tümör mikroçevresine salınmasına yardımcı olabilir ve hücrel invazyon/istila ile tümör hücrelerinin çoğalmasını ve hücrel ölümünü indükleyebilir. Ayrıca, tümör eksozomlarındaki mRNA'nın dağılımı, tümör biyobelirteçlerini sınıflandırmak, kanser tahmin ve tedavisi için hassas bir hedef yapar (An ve ark. 2015).

Eksozomların Aracılık Ettiği Hücreler Arası İletişim

Eksozomların hücre içinde dört farklı yolla etkili bir şekilde etkileşime girdiği bilinmektedir: (1) eksozomlar, sinyal kompleksleri olarak işlev görerek hedef hücreleri uyarır; (2) hücreler arasındaki reseptör iletimi sağlar; (3) fonksiyonel proteinleri reseptör hücrelere doğru taşır; ve (4) mRNA ve miRNA aracılığıyla genetik bilgiyi alıcı hücrelere iletir (Camussi ve ark. 2010). Tümör hücreleri, normal hücre eksozomlarına kıyasla normal hücrelerden daha fazla eksozom üretir (Milane ve ark. 2015). Kanser hücresi eksozomlarında miRNA'nın varlığı normal hücre eksozomlarından daha fazladır. Temas, hücre dışı veziküllerin çevredeki mikro çevreyle, stroma veya tümör hücreleriyle iki yönlü bir iletişim yoluyla gerçekleşir ve bu nedenle hastalığın ilerlemesi ve tedavi duyarlılığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir (Han ve ark. 2017).

Çok az eksozom, endotel hücrelerinin sinyal yollarını düzenlemek için epidermal büyüme faktörü reseptörünü taşıyabilir. miRNA'nın (miR-26a/b) up-regülasyonunun baskılanması, hepatosit büyüme faktörünün (HGF) aktivasyonu ile sonuçlanmıştır (Zhang ve ark. 2017). Ayrıca, HGF'nin up-regülasyonu mide kanserinin ve karaciğer metastazının metastazını kolaylaştırırken, karaciğer HGF'sinin up-regülasyonu metastazı baskılamıştır. Bu bağlamda, skuamöz hücreli karsinom (SCC) bazlı eksozomlar, tümör mikroçevresinde TGF sinyalini indükleyebilen TGF tip II reseptörünü (TRII) üretir. Benzer şekilde, ovaryum kanser hücrelerinden elde edilen tümörle ilişkili makrofaj (TAM'ler) bazlı eksozomlar, miR-146b-5p/TRAF6/NF-B/MMP2 yolağını hedef alarak endotel hücre göçünü inhibe etmiştir (Jung ve ark. 2017).

Benzer şekilde, linc-POU3F3 içeren glioma eksozomları TME'deki anjiyogenezi etkiler. VEGF, bFGF gibi hayati biyomoleküllerin ekspresyonu, pro-anjiyogeneze yol açan protein ekspresyonu ile up-regüle edilir. Tümörlerin hipoksik ortamında yüksek miR-210 seviyeleri gözlenir ve bilinen miR-210 hedef genleri olan Ephrin-A3 ve PTP1B'yi inhibe ederler (Jung ve ark. 2017). Aynı şekilde, miR-23a'nın hipoksik koşullardaki akciğer kanseri hücrelerinde, oksijen geriliminin normal dokularına kıyasla up-regülasyonu gösterilmiştir. Hipoksik koşullarla birlikte yakın bağlantı proteini ZO-1 ile protil hidroksilaz 1/2'yi indükleyen akciğer kanseri hücrelerinde vasküler endotelial hücrelerin uyarılması gösterilmiştir (Wang ve ark. 2016). Çeşitli deneylerle kanıtlandığı üzere, hepatoselüler karsinom türevi eksozomlar sorafenibe karşı direnç göstererek hücrel apoptoza yol açmaktadır. M2 makrofaj türevli

eksozomlarda da miR-21 seviyelerinde inaktif makrofajlara göre artış gözlenmiştir (Huang ve ark. 2016). Dolayısıyla, bu spesifik hücresel etkileşimlerin eksozomlar aracılığıyla TME modülasyonunu büyük ölçüde etkileyebileceği açıktır.

Eksozomların İmmünojenisitesi ve İmmünotoksitesitesi

Eksozomlar, immünojenite ve moleküler transfer rollerine sahip nano-veziküller olarak kanser immünoterapisinde büyük umut vaat etmektedir. Eksozomlar son zamanlarda immün yanıtın düzenlenmesindeki rolleri ve immünoterapideki ilerlemeleri ile tanınmaktadır. TME ve bağışıklık hücrelerinden gelen eksozomlar, antikanser immünoterapide doğrudan rol oynayan spesifik biyomoleküllere sahiptir. Eksozomlar, hayati moleküllerini hedeflenen hücrelere ileterek bu hücrelerin fenotipini ve bağışıklık düzenleyici işlevlerini etkiler. Eksozomlar, tümör immünolojisine ve daha ileri terapötik etkilere katkıda bulunan çok sayıda hücresel süreçte önemli bir rol oynamakta ve tümör ilerlemesi ve tümör baskılanmasındaki ikili rollerini göstermektedir (Syn ve ark. 2017). Eksozomlar, terapötik değerleri açısından oldukça ilgi çekmektedir ve bu nedenle kanser progresyonunu engellemek için tedavideki rolünü çözmek çok önemli hale gelmektedir.

Eksozomlar, bağışıklık sistemini güçlendirici özellikleri ve uzun süreli etkileri nedeniyle son on yılda yenilenen bir ilgi uyandırmıştır. Eksozomlar, diğer tümörlerin yanı sıra hem akciğer hem de melanom türü kanserlerde ve böbrek kanserinde umut verici anti-tümör aktiviteye sahiptir. Eksozomlar, kanser ilerlemesine yönelik invaziv bir özelliğe sahip çeşitli stromal hücre türlerini değiştirebilir. Ayrıca, eksozomlar endotel hücrelerinde otokrin VEGF sinyalinin aktivasyonunda etkilidir ve tümör anjiyogenezini teşvik eder (Bebelman ve ark. 2018). İmmünosupresyon, PD-L1 ve TGF- β gibi moleküllerin üretimi ile ifade edilir. Kanser kaynaklı eksozomlar, CD8 + T hücrelerinin çoğalmasını ve aktive olmasını önleyebilirken, T düzenleyici hücrelerin gelişmesini teşvik eder (Sharma ve ark. 2020).

Bununla bağlantılı olarak, çeşitli çalışmalar eksozomal yüzeyde çok sayıda MHC-1 molekülünün ve ısı şoku proteinleri gibi tümör belirteçlerinin anti-tümör yanıtlarına aracılık ettiğini bildirmiştir. Temel olarak, fagositleri ve NK hücrelerini kapsayan çok çeşitli bağışıklık hücreleri, adaptif bağışıklıkta sinerjik bir rol oynayan doğuştan gelen bağışıklıkta zorunludur. T ve B lenfositleri ve inflamatuvar sitokinler, karmaşık ve çeşitli etkiler yaratmak için adaptif edinilmiş bağışıklık yanıtında yer alır (Zech ve ark. 2012) Bu görüşe göre, kanser immünoterapisinde iletim molekülleri olarak düşük toksisiteli ve yüksek biyo-güvenlikli vektörlerin inhibitörlerinin geliştirilmesi ilgi çekicidir.

Tümörler tarafından üretilen eksozomlar ve bunların bağışıklık tepkisi, çeşitli kanser türlerinde ve formlarında kapsamlı olarak incelenmiştir. Sıçan pankreatik adenokarsinomundan elde edilen eksozomlar, dendritik hücrelerle

korelasyon halinde hareket ederek lökositlerin çoğalmasını etkileyen sitotoksik T hücrelerini (CTL) tetiklemiştir (Zech ve ark. 2012). miRNA'daki eksozom proteini tükenmesi agonist olarak hizmet edebilir ve DC/sitokin kaynaklı öldürücü hücreleri (DC/CIK) aktive edebilir (Que ve ark. 2016). *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, Rab27a aşırı eksprese eden tümör hücrelerinden gelen eksozomların MHC sınıf II moleküllerini, ko-stimülatör CD80 ve CD86 moleküllerini up-regüle ederek DC olgunlaşmasını teşvik ettiğini ve CD4+ T hücre proliferasyonunu önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (Li ve ark. 2013).

Böbrek kanserinde glikolipid bazlı tümörle ilişkili antijen MAGE-1'in yanı sıra tümör rejeksiyon antijenleri G250 ve GPI-IL-12 içeren tümör hücrelerinden elde edilen eksozomlar T hücrelerinin çoğalmasını teşvik eder, interferon (IFN)- γ ve FasL/Fas sinyal yolu aracılığıyla sitotoksik T lenfositini etkin bir şekilde aktive edebilir (Zhang ve ark. 2010). Meme kanseri hücreleri, apoptoz ve NK hücre sitotoksitesini kontrol eden yollar aracılığıyla hem efektör T hücre proliferasyonunu baskılar hem de antikanser immün yanıtın baskılanmasına yol açar (Maybruck ve ark. 2017). Baş ve boyun karsinomunda, tümör dokularıyla ilişkili eksozomlar, sinerjik moleküller ve RNA'nın aracılık ettiği T baskılayıcı hücreleri tetikler (Maybruck ve ark. 2017). B16F0 melanoma kaynaklı eksozomlar, sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili proteinlerin transkriptomunu değiştirerek mitokondriyal solunumlarını substratlardan veya hipoksiden bağımsız hale getirir (Bland ve ark. 2018). T hücrelerinin çoğalması ve IFN- γ ve IL-2 salgılanması, tümör antijenine özgü sitotoksik T hücre yanıtını ve NK hücre sitotoksitesini de etkili bir şekilde uyarır (Mirzaei ve ark. 2018). Beyin tümörü hücreleri tarafından salgılanan eksozomlar, V-1 ve V6 integrinleriyle etkileşime girerek ve mTOR sinyal iletimini azaltarak T hücrelerinin çoğalmasını engellediği bilinen hücre dışı matris protein tenascin C'yi üretir (Kibria ve ark. 2013; Du ve ark. 2018). Bu nedenle, çok sayıda çalışma eksozomların immünojenisite ve immüno-toksitesite etkilerini kanıtlamakta ve immüno-terapötik değerlerinin daha iyi anlaşılması için daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir.

Eksozomların Biyo-Dağılımı ve Stabilitesi

Eksozomların klinik uygulamaları için uygunluğu genellikle *in-vivo* biyo-dağılımları ve spesifik tümör hücrelerini veya dokuları hedefleme kabiliyetleri ile belirlenir. Özellikle nanopartiküllerin boyutu ve yüzey gerilimi, sadece dokular arası biyo-dağılımlarını ve stabilitelelerini değil, aynı zamanda doku içi dağılımlarını da belirler (Wiklander ve ark. 2015). Eksozomlar, boyutları, lipid çift katmanlı olmaları, yüzey özellikleri ve ayrıca ilişkili biyo-molekülleri nedeniyle kanser tedavisinde kullanılmak için avantajlı olabilir (Wiklander ve ark. 2015). Atimik nude farelerde, Gaussia lusiferaz (Gluc) etiketli eksozomların en yüksek biyoluminesan sinyallerinin karaciğer ve dalağa olduğu ve 6 saat sonra daha da temizlenebildiği bulunmuştur (Lai ve ark. 2014). Smyth ve arkadaşları yakın zamanda eksozomların, sentetik olarak ve

ekstraktlardan üretilen lipozomların biyo-dağılım profillerini ve klirens oranlarını değerlendirmek için yeterli profillemeye yardımcı olabileceğini bulmuştur (Smyth ve ark. 2015). miRNA yüklü EV'ler intravenöz olarak uygulandığında diğer hayati organlara kıyasla karaciğer hastalığında artış görülmüştür. Bu çalışmalar, sistemik olarak uygulanan eksozomların, özellikle karaciğer ve dalakta bağışıklık sistemi tarafından verimli bir şekilde temizlendiğini ve sistemik dolaşımda nispeten kısa bir ömür sergilediğini göstermektedir (Kamerkar ve ark. 2017).

Öte yandan, modifiye edilmemiş eksozomlar, non-pegile lipozomlar gibi sentetik nanopartiküllere benzer biyo-stabilite ve klirens modellerine sahiptir. Eksozomlar, muhtemelen CD47 tabanlı savunmanın aracılık ettiği gelişmiş dolaşım tutma özelliği göstermiş ve farelerde tümör hedeflemeyi teşvik edebilmiştir. Eksozomların sentetik nanopartiküllere göre stabilite ve tümör hücrelerini hedeflemedeki üstünlüğünün çeşitli modifikasyonlarla optimize edilmesi gerekmektedir. 100'den fazla nm boyutundaki pegillenmiş nanopartiküller, permeasyon ve retansiyon (EPR) etkisini artırdığı bilinen yeni bir mekanizma aracılığıyla tümör dokularına yerleşir (Nakamura ve ark. 2015). Mikro boyutları (100nm aralığı) nedeniyle eksozomların intravenöz olarak uygulandığında EPR mekanizması sergilemesi beklenmektedir. Eksozomlar, yüzeye özgü belirteçler veya pegilasyona ek olarak bağışıklık sisteminden kaçmak için ek içsel mekanizmalara sahiptir. Eksozomların pegilasyonunun dolaşımdaki mevcudiyetlerini daha uzun süre ve daha istikrarlı bir şekilde artırdığı bilinmektedir. Farelerde, non-pegile eksozomlar stabilite süresinde 10-60 dakika arasında değişen farklılıklar gösterir. Hedefe yönelik immüno-terapiyi iyileştirmek için, daha uzun yarı ömürlü ve gelişmiş vasküler geçirgenliğe sahip eksozomlar üretmek üzere daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Son olarak, eksozomların yüzey moleküllerindeki modifikasyonlarıyla birlikte çeşitli hücrelerden köken alması ve uygulama yolu da kanser immünoterapisinde biyo-kararlılığı etkilemektedir.

Eksozomların Hücresel Alım Mekanizması

Eksozomlar, fagositoz, reseptör aracılı endositoz, mikropinositoz veya plazma membranı ile doğrudan füzyon gibi farklı yollarla etkileşime girebilen ve hücreleri istila edebilen karmaşık hücre dışı membran vezikülleridir (Mulcahy ve ark. 2014). Fagositoz, özelleşmiş hücrelerin reseptör-ligand etkileşimi yoluyla yabancı partikülleri yuttuğu ilk sıra bağışıklık savunma mekanizmasıdır. Reseptörler, apoptotik hücrelerin temizlenmesinde önemli bir rol oynayan fagositleri kolaylaştıran spesifik ligandlara bağlanmaya izin verir (Arandjelovic ve Ravichandran, 2015). Eksozomlar, fagositler üzerindeki spesifik ligandlara spesifik olarak bağlanarak onları ideal alıcı hücreler haline getirebilir. Eksozomların ve fagositlerin füzyonunun, fagositlerin yüzeyindeki antijen sunumları yoluyla bağışıklığa karşı yanıtı düzenlemek için gerekli olduğu da açıktır (Gordon, 2016). Benzer şekilde, endositoz, hücrenin dışarı-

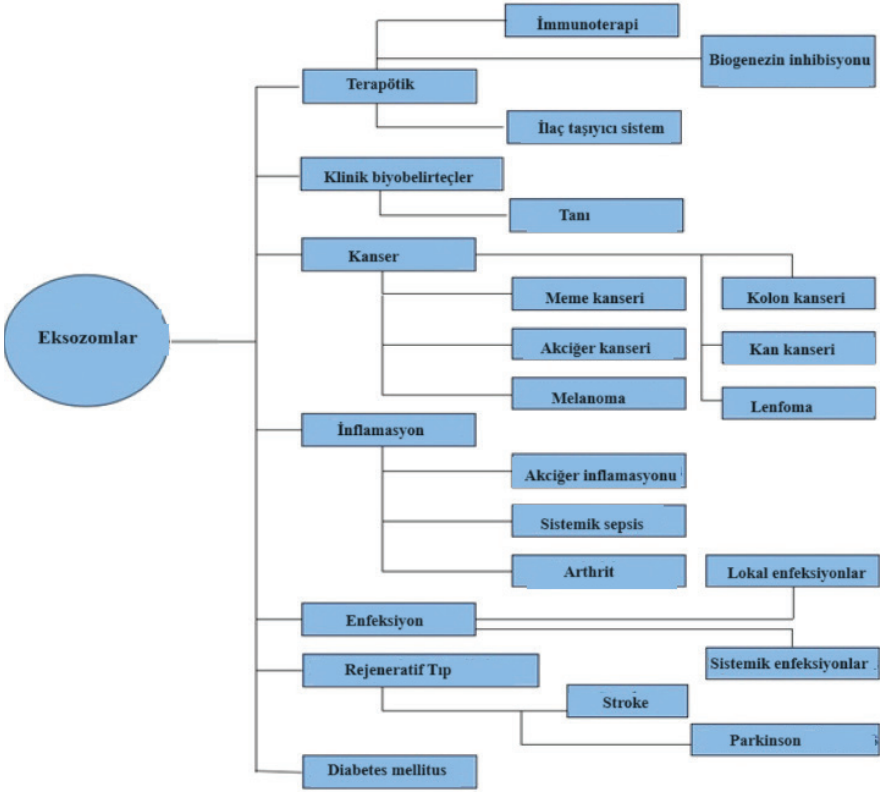
dan gelen tüm maddeleri emdiği ve sonunda hücre içi bir vezikül oluşturarak hücre zarı içine aldığı temel bir hücresel süreçtir. PC12 hücresi kaynaklı eksozomların alımında rol oynayan endositoz yolu, klatrin aracılı endositoz ve mikro-pinositoz ile de belgelenmiştir (Tian ve ark. 2014). Aynı doğrultuda, makro-pinositoz, eksozomların etkili bir şekilde alınmasını sağlayan hücre zarına füzyondan önce hücrelerin yüzeyinde benzersiz çıkıntılarının oluşmasıyla sağlanır (Conner ve Schmid, 2003).

Eksozomlar alıcı hücrelere bağlanarak spesifik hücre içi sinyalleri indüleyebilir veya yüzey reseptörlerine bağlanma ve kargo içeriğinin serbest bırakılması yoluyla patofizyolojik durumlarında değişikliklere yol açan moleküller süreçleri değiştirebilir. Yüzey reseptörüne (alıcı hücre) bağlandıktan sonra, hücre sinyali, yüzeylerindeki proteinler ve hücrelerin reseptörleri üzerindeki spesifik etkileşimler yoluyla aktive olur. Hücre içi sinyalizasyon yoluyla, eksozomlar daha sonra hücresel membran ile füzyona ve biyo-içeriklerinin daha fazla salınmasına ve farklı mekanizmalar yoluyla alıcının sitoplazmasına aktarılmasına yol açan sinyal iletimini (jukstakrin sinyalizasyon) etkili bir şekilde ortaya çıkarır (McKelvey ve ark. 2015).

Eksozomların Mevcut Beklentileri

Kanser Teşhis Biyobelirteçleri Olarak Eksozomlar

Eksozomlardaki biyoaktif moleküller, kaynaklandıkları hücrelerin koşullarını yansıtır ve böylece biyobelirteç görevi görür. Çalışmalar, eksozomların vücut sıvılarında ve ayrıca karın boşluğu sıvısında (ascites) bulunduğunu göstermektedir (Halvaei ve ark. 2018). Eksozomlar miRNA profili ile oldukça ilişkilidir ve dolaşımdaki mikroRNA'ların çoğunun eksozomlarda yoğunlaşması ilginçtir. Eksozomal miRNA'lar, kanser ve metastazın farklı dereceleri ve aşamaları ile doğrudan bağlantılı olduğundan, eksozomal miRNA'lar karinsinom için tanısal ve prognostik göstergeler olarak önerilmektedir. Eksozomlardan elde edilen uzun kodlamayan RNA'lar (LncRNA'lar) klinik uygulamalarıyla bilinmektedir (Takahashi ve ark. 2014). LncRNA'nın ayrıca benzersiz bir biyobelirteç olduğu da gösterilmiştir (Şekil 2) (Li ve ark. 2019).



Şekil 2. Eksozomların kanserlerde, sistemik hastalıkların tedavisinde ve teragnostik marker olarak kullanımı: Umut veren uygulamalar (Roy ve ark. 2023).

Eksozom Aracılı Kanser Tedavisi

Kanser, küresel olarak ölüm oranında aşırı artışa neden olur ve kemoterapi ve/veya radyoterapi, advers reaksiyonlar ve komplikasyonlarla birlikte mevcut rutin tedavi stratejileridir. Kanser immünoterapisi, etkili bir anti-kanser immün yanıtı için bağışıklık sistemi üzerinde tümörleri kontrol eden bir tür tedavidir. Terapötik yaklaşım genellikle adaptif ve aşı stratejilerini içeren terapötik blokajların non-spesifik uyarılmasını içerir (Xu ve ark. 2020). Eksozomlar genellikle hücreler tarafından absorbe edilir ve ilaçları, miRNA'ları ve proteinleri etkili bir şekilde transfer edebilir. Lipozomal, metal ve polimer bazlı nano-malzemelere kıyasla, eksozomlar daha az stabilite, toksisite ve immünojenite sınırlamalarını etkili bir şekilde aşabilir. Ayrıca, eksozomlar biyomoleküllerin etkili bir şekilde taşınmasını teşvik etmek için transmembran tabakalarında özgül çengel proteinlere sahiptir.

miRNA ve siRNA Taşıyıcısı Olarak Eksozomlar

Küçük interfering RNA'lar (siRNA'lar) ve mikroRNA'lar (miRNA'lar), fonksiyonel genlerin düzenlenmesinde hayati bir rol oynar ve aslında kodlamayan RNA'lar olarak kabul edilir. Bunlar, tümörün yayılmasıyla birlikte büyümesini baskılamak için gen susturmada kullanılmaktadır (Lam ve ark. 2015). siRNA, karşılık gelen mRNA dizisini etkili bir şekilde yok edebilir, her spesifik lokusun bir hastalığı indükleyen spesifik bir proteini kodladığı bilinmektedir ve kanser tedavisi için kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Klinik uygulamasının tek sınırlaması, nükleazlar tarafından kolayca parçalanmalarıdır ancak yapılan çalışmalar bunun üstesinden gelmek için benzersiz mekanizmalar önermektedir. Kanser hücrelerinin hayati bir terapötik hedefi olan RAD51'e karşı siRNA'nın eksozomlarla verilmesinin hücresel apoptoz ile RAD51 protein seviyesini etkili bir şekilde azalttığına dair deneysel kanıtlar mevcuttur (Shtam ve ark. 2013). Aynı bağlamda, VEGF siRNA yüklü beyin endotelial bEND.3 hücrelerinden elde edilen eksozomlar, zebra balıklarında kseno-transplante kanser hücrelerinin agregasyonunu etkili bir şekilde inhibe edebilmiştir (Yang ve ark. 2015). Ayrıca eksozomların, meme kanseri hücrelerinde tümör inhibitörü let-7a miRNA'yı iletmek için EGFR'ye özgü peptide (GE11) etkili bir şekilde bağlanabildiği gösterilmiştir (Ohno ve ark. 2013). miRNA yüklü eksozomların uygulanmasıyla hepatoselüler karsinomda tümör hücresi büyümesinin etkili bir şekilde baskılanması da gözlemlenmiştir (Fonsato ve ark. 2012). miR-335-5p içeren eksozomların, özellikle hepatoselüler karsinomda kanser büyümesini ve metastazı önlediği de gösterilmiştir (Wang ve ark. 2018). Eksozom aracılı siRNA taşınması, fonksiyonel analizler ve görüntüleme kullanılarak incelenmiştir ve bulgular umut verici olmuştur (El-Andaloussi ve ark. 2012). Eksozomal miR-204-5p, kanser hücrelerinin duyarlılığını artırarak ve kanser hücresi proliferasyonunu etkili bir şekilde inhibe ederek apoptozu indükleyebilir ve kemo-direncini tersine çevirebilir (Tablo 1) (Yao ve ark. 2020).

Tablo 1. Farklı Organlardan Elde Edilen Eksozomların Kaynağı ve Terapötik Hedefleri (Roy ve ark. 2023).

No	Eksozom	Terapötik Hedefler	Kaynak
1	PCC kökenli eksozomlar	Pankreatik stellat hücreleri	Masamune ve ark. 2018
2	LINCO1133	Pankreatik duktal adenokarsinom	Liu ve ark. 2021
3	Pankreas hücresi kaynaklı eksozomal miR27a	Pankreas kanseri	Shang ve ark. 2020
4	Dolaşımdaki mikroveziküller	PANC-1 hücreleri	An ve ark. 2018
5	Mezenkimal kök hücre kaynaklı eksozomlar	Whole cell terapi	Bagno ve ark. 2018
6	Tümörle ilişkili mezenkimal kök hücreler	Tümör büyümesinin inhibisyonu	Zhao ve ark. 2020
7	Makrofaj kaynaklı eksozomal miRNA	İnsülin duyarlılığı	Ying ve ark. 2017
8	Kemik kaynaklı eksozomlar	İskelet bozuklukları, prostat kanseri, multipl miyelom ve meme kanseri	Lyu ve ark., 2020
9	Malign mezotelyoma eksozomları	Mezotelyoma	Greening ve ark. 2016
10	Metastatik kanser hücresi türevli eksozomlar	Birincil tümör	Yokoi ve ark. 2017

Kemoterapötiklerin Taşınmasında Eksozomların Rolü

Kanser için yaygın olarak kullanılan tedavi stratejisi olan kemoterapötikler, hücre fonksiyonunu bozmak için özel olarak tasarlanmıştır. Kemoterapi, lösemi, Burkitt lenfoması, Hodgkin lenfoması (Perre ve Markman, 2011), küçük hücreli akciğer kanseri, Wilm tümörü ve testis kanseri gibi birçok kanser türünde uygulanmaktadır (Roy ve ark. 2023). Kemoterapötik ilaçlar hem normal hücreleri hem de kanser hücrelerini etkileyerek normal hücreler üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Dolayısıyla alternatif bir strateji olarak, anti-kanser ilaç molekülleri eksozomlara aktarılabilir ve hedeflenen ilacın taşınması için ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilir. Spesifik hedefe yönelik ilaç taşınmasına yönelik bu tür bir yaklaşım, terapötiklerin yerel konsantrasyonunu artırabilir ve yan etkileri en aza indirebilir (Roy ve ark. 2023). *In vivo* bir çalışmada, veziküler sistemdeki miR159 ve Dox taşınmasının, TCF-7 genini herhangi bir olumsuz etki olmaksızın etkili bir şekilde susturabildiğini ve miR159 ve Dox dağıtım sisteminin iyileştirilmiş antikanser etkileri sergilediğini ortaya çıkarılmıştır (Gong ve ark. 2019). Fare modelinde yapılan *in vivo* çalışmada, nano-keseciklerle yüklü kemoterapötik ilacın hiçbir olumsuz etki sağlamadığını, ancak etkili tümör baskılaması sağladığı gösterilmiştir.

Biyomühendislik ürünü nano-kesecikler böylece kötü huylu tümörleri tedavi etmek için yeni eksozom-mimetik ilaç dağıtım molekülleri olarak hizmet eder (Jang ve ark. 2013).

Membranla İlişkili Proteinlerin Eksozom Aracılı İletimi

Membran proteinleri (MP'ler), hücreler arasındaki iletişime aracılık etmek ve hücrelerdeki kimyasal sinyalleri iletmek için gereklidir. Açık okuma çerçevelerinin (Open Reading Frame: ORF) >%30'u tarafından kodlanan membran proteinleri, ilaç ve aşılarda taşınmasında umut verici görünmektedir (Roy ve ark. 2023). Eksozomlar, etkilerini ve daha fazla taşınmasını göstermek için membran iskele proteinleri (MSP'ler) ile etkileşir. Eksozomlara özgü proteinler eksozom membranlarında görüntülenir ve CD37, CD63, CD81 ve CD82 gibi hücresel adezyon ve membran trafiğinde rol oynayan tetraspanin proteinlerini içerir (Théry ve ark. 2009). Tümörden türetilen eksozomlar, membranla ilişkili TGF- β 'den oluşur ve FasL ve TRAIL belirteçlerinin aracılık ettiği T hücresi efektörünü ve sitotoksik fonksiyonları inhibe etme potansiyeline sahiptir. Dendritik hücreden türetilen eksozomlar, tümörlerdeki proteine spesifik olarak bağlanabilen ve anti-tümör bağışıklığı sağlamak için bağışıklık hücrelerini aktive edebilen MHC sınıf I moleküllerine sahiptir. Benzer şekilde, T hücrelerini de aktive edebilir ve endokrin bir mekanizma ile CD4+T hücrelerine aracılık edebilir ve bu kompleks DEX'ler miyokard enfarktüsü sonrası kardiyak fonksiyonu iyileştirebilir (Liu ve ark. 2016). Isı şok proteini 70 (HSP70) içeren eksozomların, hem PIA'ya özgü CD8+ sitotoksik T lenfosit (CTL) hem de PIA'ya özgü olmayan doğal öldürücü (NK) yanıtın aracılık ettiği tümöre karşı bağışıklık yanıtını eksprese edip uyurabileceği gösterilmiştir (Xie ve ark. 2010). Veriler, membrana bağlı HSP70'in dendritik hücrelerin (DC) olgunlaşmasını aktive edip indükleyebildiğini ve aynı anda CD4+ Th1, CD8+ CTL ve NK hücre yanıtlarını uyarak artmış ve etkili antitümör bağışıklığa yol açtığı gösterilmiştir. Sinyal düzenleyici protein alfa (SIRP α) ile modifiye edilmiş eksozomlar, kansere karşı bağışıklık tepkisini artırarak antitümör tepkilerini güçlendirebilir (Koh ve ark. 2017).

Gelecek Beklentileri

Eksozomal biyoloji özellikle kanser immünoterapisinde yeni bir araştırma alanı açmıştır. Kanser tedavisinde eksozomların teragnostik uygulamalarından faydalanabilmek için, eksozomların ilaç taşıyıcı moleküller olarak kullanılmasına yönelik bilimsel teknolojilerin ve deneysel manipülasyonların en kısa zamanda araştırılması gerekmektedir. Eksozomların kanser biyolojisindeki işlevsel heterojenliğini ortaya çıkarmak için izolasyon, saflaştırma ve analitik prosedürlerin standardizasyonu araştırmacılar ve onkologlar için kolay hale getirilmelidir. Eksozomların rolü büyük ölçüde belgelenmiş olsa da tümör mikroçevresindeki gerçek rolünü keşfetmek için çok daha fazla genetik modele ihtiyaç vardır. Buna ek olarak, eksozomların uygulanması sırasında

yaş ve immün-senesans gibi konakçı tarafından belirlenen ilişkili faktörlerin de ortaya çıkarılması gerekmektedir. Eksozomlar ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılırken meydana gelen fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklere ilişkin spekülasyonlar ortaya çıkarılmalı ve önemli ölçüde geliştirilmelidir.

Sonuç olarak bu bölümde, eksozomların kanser tedavisinde alternatif bir strateji olarak potansiyeli ve klinik uygulamaları ortaya konmuştur. Eksozomlar, çeşitli tümör dokularında tümör immün supresyonu ile uyumlu olarak immün yanıt oluşturabilir. Potansiyel biyolojik ajanların doğal kargoları olan eksozomların çeşitli doğal kaynaklardan elde edildiği bilinmektedir ve bu nedenle hem kanser progresyonu hem de tümör supresyonunda uygulamaları oldukça önemlidir. Karmaşık hücre içi yolaklarda uygulanması ve terapötik bir ajan olarak öne çıkan faydası üzerine çalışmalar yoğunlaşmalıdır. Eksozomlar, kanserlerin karmaşık grade ve fazlarını tedavi etmek için minimum yan etkiyle biyoyararlanımını artırarak kullanılabilir. Gelecek vaat eden bir biyobelirteç olarak kullanımı da tespit edilmiştir ve bu nedenle kanserleri tedavi etmek için terapötik ve tanısal çok yönlülüğü için geliştirilebilir.

Kaynaklar

1. Zhang Y, Liu Y, Liu H, et al. (2019). Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell Biosci.*9:1–18.
2. Zhou X, Xie F, Wang L, et al. (2020). The function and clinical application of extracellular vesicles in innate immune regulation. *Cell Mol Immunol.*17:323–34.
3. Pardridge WM. (2012). Drug transport across the blood-brain barrier. *J Cerebral Blood Flow Metabolism.*32:1959–72.
4. Xu Z, Zeng S, Gong Z, Yan Y. (2020). Exosome-based immunotherapy: a promising approach for cancer treatment. *Mol Cancer.*19:160.
5. Oves M, Qari HA, Felemban NM, et al. (2018). Exosomes: A Paradigm in Drug Development against Cancer and Infectious Diseases. *J Nanomat.*2018.
6. Liao W, Du Y, Zhang C, et al. (2019). Exosomes: The next generation of endogenous nanomaterials for advanced drug delivery and therapy. *Acta Biomaterialia.*86:1–14.
7. Li M Y, Liu LZ, Dong M. (2021). Progress on pivotal role and application of exosome in lung cancer carcinogenesis, diagnosis, therapy and prognosis. *Mol Cancer.*20:22.
8. Ha D, Yang N, Nadithe V. (2016). Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B.*287–96.
9. Nam GH, Choi Y, Kim GB, et al. (2020). Emerging Prospects of Exosomes for Cancer Treatment: From Conventional Therapy to Immunotherapy. *Adv Mater.*32:e2002440.
10. Batrakova EV, Kim MS. (2015). Using exosomes, naturally-equipped nano-carriers, for drug delivery. *J Cont Rel.*219:396–05.
11. Liang Y, Duan L, Lu J, et al. (2021). Engineering exosomes for targeted drug delivery. *Theranostics.*11:3183–95
12. Yang T, Martin P, Fogarty B, et al. (2015). Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in Daniorerio. *Pharm Res.*32:2003–14.
13. Sung BH, Weaver AM. (2017). Exosome secretion promotes chemotaxis of cancer cells. *Cell Adhes Migr.*11:187–95.
14. Okoi A, Yoshioka Y, Yamamoto Y, et al. (2017). Malignant extracellular vesicles carrying MMP1 mRNA facilitate peritoneal dissemination in ovarian cancer. *Nat Commun.* 8:14470.
15. Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, et al. (2012). Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med.* 18:883–91.

16. Schillaci O, Fontana S, Monteleone F, et al. (2017). Exosomes from metastatic cancer cells transfer amoeboid phenotype to non-metastatic cells and increase endothelial permeability: their emerging role in tumor heterogeneity. *Sci Rep.* 7:4711.
17. Greening DW, Ji H, Chen M, et al. (2016). Secreted primary human malignant mesothelioma exosome signature reflects oncogenic cargo. *Sci Rep.* 6:32643.
18. Behera J, Tyagi N. (2018). Exosomes: mediators of bone diseases, protection, and therapeutics potential. *Oncoscience.* 5:181–95.
19. Lyu H, Xiao Y, Guo Q, et al. (2020). The Role of Bone-Derived Exosomes in Regulating Skeletal Metabolism and Extrasosseous Diseases. *Front Cell Dev Biol.* 8:89.
20. Shang D, Xie C, Hu J, et al. (2020). Pancreatic cancer cell-derived exosomal microRNA-27a promotes angiogenesis of human microvascular endothelial cells in pancreatic cancer via BTG2. *J Cell Mol Med.* 24:588–04.
21. Tang P, Tao L, Yuan C, et al. (2019). Serum Derived Exosomes From Pancreatic Cancer Patients Promoted Metastasis: An iTRAQ-Based Proteomic Analysis. *Onco Targets Ther.* 12:9329–39.
22. An M, Zhu J, Wu J, et al. (2018). Circulating Microvesicles from Pancreatic Cancer Accelerate the Migration and Proliferation of PANC-1 Cells. *J Proteome Res.* 17:1690–99.
23. Masamune A, Yoshida N, Hamada S, et al. (2018). Exosomes derived from pancreatic cancer cells induce activation and profibrogenic activities in pancreatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 495:71–7.
24. Lai RC, Yeo RW, Lim SK. (2015). Mesenchymal stem cell exosomes. *Semin Cell Develop Biol.* 40:82–8.
25. Mendt M, Kamekar S, Sugimoto H, et al. (2018). Generation and testing of clinical-grade exosomes for pancreatic cancer. *JCI Insight,* e99263.
26. Zhao R, Chen X, Song H, Bie Q, Zhang B. (2020). Dual Role of MSC-Derived Exosomes in Tumor Development. *Stem Cells Int.* 8844730.
27. Wang P, Wang H, Huang Q, et al. (2019). Exosomes from M1-Polarized Macrophages Enhance Paclitaxel Antitumor Activity by Activating Macrophage-Mediated Inflammation. *Theranostics.* 9:1714–27.
28. Zhu J, Liu B, Wang Z, et al. (2019). Exosomes from nicotine-stimulated macrophages accelerate atherosclerosis through miR-21-3p/PTEN-mediated VSMC migration and proliferation. *Theranostics.* 9:6901–19.
29. Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. (2017). Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal miRNAs Can Modulate In Vivo and In Vitro Insulin Sensitivity. *Cell.* 171:372–84.
30. Semenza GL. (2016). The hypoxic tumor microenvironment: A driving force for breast cancer progression. *Biochim Biophys Acta.* 1863, 382-91.

31. Roy A, Giriya As S, Sankar Ganesh P, Saravanan M, Sunny B. (2023). Exosome Mediated Cancer Therapeutic Approach: Present Status and Future Prospectives. *Asian Pac J Cancer Prev.* 1;24(2):363-373.
32. An T, Qin S, Xu Y, et al. (2015). Exosomes serve as tumour markers for personalized diagnostics owing to their important role in cancer metastasis. *J Extracellular Vesicles*, 27522.
33. Camussi G, Deregibus MC, Bruno S, et al. (2010). Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication. *Kidney Int.* 78:838–48.
34. Milane L, Singh A, Mattheolabakis G, et al. (2015). Exosome mediated communication within the tumor microenvironment. *J Control Release.* 10:278–94.
35. Han L, Xu J, Xu Q, et al. (2017). Extracellular vesicles in the tumor microenvironment: Therapeutic resistance, clinical biomarkers, and targeting strategies. *Med Res Rev.* 37:1318–49.
36. Zhang H, Deng T, Liu R, et al. (2017). Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis. *Nat Commun.* 10.
37. Jung KO, Youn H, Lee CH, et al. (2017). Visualization of exosome-mediated miR-210 transfer from hypoxic tumor cells. *Oncotarget.* 9899–910.
38. Wang Y, Yi J, Chen X, et al. (2016). The regulation of cancer cell migration by lung cancer cell-derived exosomes through TGF-beta and IL-10. *Oncol Lett.* 11:1527–30.
39. Huang M, Wang L, Chen J, et al. (2016). Regulation of COX-2 expression and epithelial-to-mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients post TACE surgery. *Int J Oncol.* 48:2144–54.
40. Syn NL, Wang L, Chow EK, et al. (2017). Exosomes in Cancer Nanomedicine and Immunotherapy: Prospects and Challenges. *Trends Biotechnol.* 35:665–76.
41. Bebelman MP, Smit MJ, Pegtel DM, et al. (2018). Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer. *Pharmacol Ther.* 188:1–11.
42. Sharma P, Diergaarde B, Ferrone S, et al. (2020). Melanoma cell-derived exosomes in plasma of melanoma patients suppress functions of immune effector cells. *Sci Rep.* 10:92.
43. Zech D, Rana S, Buchler MW, et al. (2012). Tumor-exosomes and leukocyte activation: an ambivalent crosstalk. *Cell Commun Signal.* 10:37.
44. Que RS, Lin C, Ding GP, et al. (2016). Increasing the immune activity of exosomes: the effect of miRNA-depleted exosome proteins on activating dendritic cell/cytokine-induced killer cells against pancreatic cancer. *J Zhejiang Univ Sci B.* 17:352–60.
45. Li W, Mu D, Tian F, et al. (2013). Exosomes derived from Rab27a overexpressing tumor cells elicit efficient induction of antitumor immunity. *Mol Med*

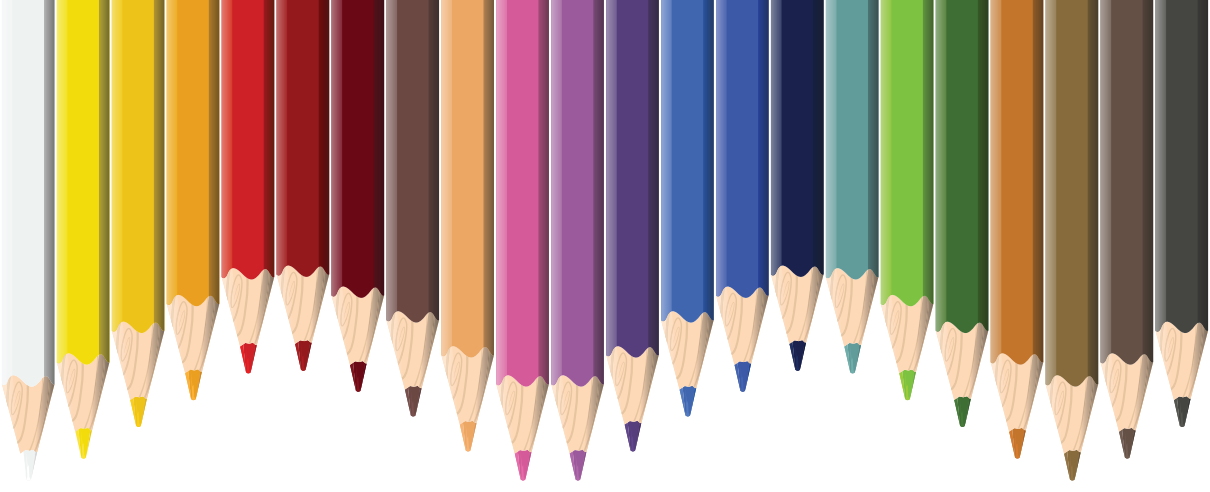
Rep. 8:1876–82.

46. Zhang J, Zhang Y, Luo C, et al. (2010). Glycosyl-phosphatidylinositol-anchored interleukin-2 expressed on tumor-derived exosomes induces antitumor immune response in vitro. *Tumori*.96:452–9.
47. Maybruck BT, Pfannenstiel LW, Diaz-Montero M, et al. (2017). Tumor-derived exosomes induce CD8(+) T cell suppressors. *J Immunother Cancer*; 5:65.
48. Bland CL, Byrne-Hoffman CN, Fernandez A, et al. (2018). Exosomes derived from B16F0 melanoma cells alter the transcriptome of cytotoxic T cells that impacts mitochondrial respiration. *FEBS J.* 285:1033–50.
49. Mirzaei R, Sarkar S, Dzikowski L, et al. (2018). Brain tumor-initiating cells export tenascin-C associated with exosomes to suppress T cell activity. *Onco-immunology*.7:e1478647.
50. Kibria G, Hatakeyama H, Ohga N, et al. (2013). The effect of liposomal size on the targeted delivery of doxorubicin to Integrin $\alpha\beta 3$ -expressing tumor endothelial cells. *Biomaterials*.34:5617–27.
51. Du YM, Zhuansun YX, Chen R, et al. (2018). Mesenchymal stem cell exosomes promote immunosuppression of regulatory T cells in asthma. *Exp Cell Res*.114–20.
52. Wiklander OP, Nordin JZ, O’Loughlin A, et al. (2015). Extracellular vesicle in vivo biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting. *J Extracell Vesicles*.4:26316.
53. Lai CP, Mardini O, Ericsson M, et al. (2014). Dynamic biodistribution of extracellular vesicles in vivo using a multimodal imaging reporter. *ACS Nano*.483–94.
54. Smyth T, Kullberg M, Malik N, et al. (2015). Biodistribution and delivery efficiency of unmodified tumor-derived exosomes. *J Control Release*. 199:145–55.
55. Kamerkar S, LeBleu VS, Sugimoto H, et al. (2017). Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer. *Nature*.546:498–03.
56. Nakamura H, Fang J, Maeda H. (2015). Development of next-generation macromolecular drugs based on the EPR effect: challenges and pitfalls. *Expert Opin Drug Deliv*.12:53–64.
57. Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR. (2014). Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracellular Vesicles*.3:10.
58. Arandjelovic S, Ravichandran KS. (2015). Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis. *Nat Immunol*.16:907–17.
59. Gordon S. (2016). Phagocytosis: An Immunobiologic Process. *Immunity*.44:463–75.
60. Conner SD, Schmid SL. (2003). Regulated portals of entry into the cell. *Nature*. 422:37–44
61. McKelvey KJ, Powell KL, Ashton AW, et al. (2015). Exosomes: Mechanisms

of Uptake. *J Circ Biomark*,4, 7.

62. Halvaei S, Daryani S, Eslami-S Z, et al. (2018). Exosomes in Cancer Liquid Biopsy: A Focus on Breast Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*.10:131–41.
63. Takahashi K, Yan IK, Kogure T, et al. (2014). Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer. *FEBS Open Bio*.4:458–67.
64. Li L, Zhuang Y, Zhao X, Li X. (2019). Long Non-coding RNA in Neuronal Development and Neurological Disorders. *Front Genet*. 9:744.
65. Lam JK, Chow MY, Zhang Y, et al. (2015). siRNA Versus miRNA as Therapeutics for Gene Silencing. *Mol Ther Nucleic Acids*.4:e252.
66. Shtam TA, Kovalev RA, Varfolomeeva EY, et al. (2013). Exosomes are natural carriers of exogenous siRNA to human cells in vitro. *Cell Commun Signal*.11:88.
67. Ohno S, Takanashi M, Sudo K, et al. (2013). Systemically injected exosomes targeted to EGFR deliver antitumor microRNA to breast cancer cells. *Mol Ther*.21:185–91.
68. Fonsato V, Collino F, Herrera MB, et al. (2012). Human liver stem cell-derived microvesicles inhibit hepatoma growth in SCID mice by delivering antitumor microRNAs. *Stem Cells*.30:1985–98.
69. Wang F, Li L, Piontek K, et al. (2018). Exosome miR-335 as a novel therapeutic strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltimore*. 67:940–54.
70. El-Andaloussi S, Lee Y, Lakhal-Littleton S, et al. (2012). Exosome-mediated delivery of siRNA in vitro and in vivo. *Nat Protoc*. 7:2112–26.
71. Yao S, Yin Y, Jin G, et al. (2020). Exosome-mediated delivery of miR-204-5p inhibits tumor growth and chemoresistance. *Cancer Med*. 9:5989–98.
72. Gong C, Tian J, Wang Z, et al. (2019). Functional exosome-mediated co-delivery of doxorubicin and hydrophobically modified microRNA 159 for triple-negative breast cancer therapy. *J Nanobiotechnology*.17:93.
73. Jang SC, Kim OY, Yoon CM, et al. (2013). Bioinspired exosome-mimetic nanovesicles for targeted delivery of chemotherapeutics to malignant tumors. *ACS Nano*.7:7698–710.
74. Théry C, Ostrowski M, Segura E. (2009). Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol*.9:581–93.
75. Liu H, Gao W, Yuan JJ, et al. (2016). Exosomes derived from dendritic cells improve cardiac function via activation of CD4(+) T lymphocytes after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*.91:123–33.
76. Xie Y, Bai O, Zhang H, et al. (2010). Tumor necrosis factor gene-engineered J558 tumor cell-released exosomes stimulate tumor antigen P1A-specific CD8+ CTL responses and antitumor immunity. *Cancer Biother Radiopharm*.25:21–8.

77. Koh E, Lee EJ, Nam GH, et al. (2017). Exosome-SIRP α , a CD47 blockade increases cancer cell phagocytosis. *Biomaterials*.121:121–9.



Bölüm 11

HORMON BİYOKİMYASINA GENEL BAKIŞ

*Senem KAMACI ŞANLI¹
Ayşe ÖZDEMİR²*

1 Doç. Dr. Kimya, Uşak Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO., senem.sanli@usak.edu.tr

2 Doç. Dr. Tıbbi Biyokimya, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi., ayse.ozdemir@usak.edu.tr

1. HORMON BİYOKİMYASINA GENEL BAKIŞ

Hormon (*hormao*^G = uyarmak) terimi ilk kez 1904 yılında Londra Üniversitesi'nden William M. Bayliss ve Ernest H. Starling tarafından kullanılmış ve bağırsaktan gelen kimyasal bir maddenin (sekretin) pankreas salgısının etkisini uyurabildiğini göstermişlerdir. Bu maddeler daha sonra “kimyasal haberciler” olarak adlandırılmıştır. Went ve Thimann (1937) hormonu “bir organizmanın herhangi bir bölümünde üretilen, başka bir bölüme aktarılan ve orada belirli bir fizyolojik süreci etkileyen bir madde” olarak tanımlamıştır. Günümüzde hormon terimi, bir organizmada hücrese düzeyde bir tür değişiklik yaratmak için bir sinyal taşıyan herhangi bir maddeyi ifade etmektedir.

Üretildikleri dokular veya organlar **efektörler** olarak adlandırılır ve etkilerini gösterdikleri dokular veya organlar **hedef** olarak adlandırılır.

Etki alanlarına göre hormonlar, lokal hormonlar ve genel hormonlar olmak üzere iki türdür. Lokal hormonlar, açık bir şekilde, spesifik, bulunduğu bölgeye lokal etkilere sahiptir. Bunlar asetilkolin, sekretin, kolesistokinin vb. ile örneklendirilebilir. Öte yandan, genel hormonlar belirli endokrin bezler tarafından salgılanır ve kaynak yerlerinden uzak noktalarda fizyolojik etkilere neden olmak üzere kan yoluyla taşınırlar. Genel hormonlardan birkaçı vücudun neredeyse tüm hücrelerini etkiler, örneğin büyüme hormonları (GH) ve tiroid hormonları; diğer genel hormonlar ise belirli dokuları diğer dokulardan çok daha fazla etkiler, örneğin adrenokortikotropin (adenohipofizden salgılanan ve adrenal korteksi uyaran bir hormon) ve uterus endometriyumunu etkileyen yumurtalık hormonları.

Hormonlar büyüme, vejetatif ve cinsel gelişim, hücrese oksidasyondan ısı üretimine ve karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasına kadar çok çeşitli işlevleri yerine getirir. Hormonlar tarafından yerine getirilen çeşitli işlevler genel olarak aşağıdaki başlıklar altında ele alınabilir:

1. Düzenleyici veya Homeostatik İşlev:

Hormonların vücut sıvılarının bileşimi, gaz değişim hızı ve damar sistemi ile merkezi sinir sisteminin (MSS) aktivitesi üzerinde düzenleyici etkileri vardır. Normal bir bireyde çeşitli faaliyetlerin yürütülmesi için vücut sıvılarının bileşiminde her zaman yüksek derecede hassasiyet ve oranların sabit olması gereklidir.

2. İzin verici işlev: Her bir endokrin bez sadece bir dizi süreci etkilemekle kalmaz, aynı zamanda bu bezler birbirlerinin işleyişini de etkiler. Bu nedenle bazı hormonlar, faaliyetlerinin ifadesi için başka bir hormonun varlığına (veya “izine”) ihtiyaç duyar. Bu, mükemmel bir hormonal dengenin korunmasına yardımcı olur. Klinik ya da deneysel olarak bu dengenin bozulması çeşitli metabolik bozulmalara yol açmaktadır.

3. Bütünleştirici işlev: Hormonların bütünleştirici işlevi, sinir sisteminin rolünü destekledikleri gerçeğiyle yansıtılır. Ancak endokrin sistemin bütünleştirici özellikleri yavaş ve istikrarlı iken sinir sistemininki hızlıdır. İki sistem arasındaki bu yakın bağ, nöroendokrinoloji adı verilen yeni bir bilim dalının ortaya çıkmasına yol açmıştır.

4. Morfogenetik işlev: Hormonlar, bir bireyin embriyonik durumdan yetişkin durumuna kadar ontogenetik gelişimini yönetir.

HORMONLARIN SINIFLANDIRILMASI

Hormonlar genel olarak,

- Kimyasal yapı ve
- Etki mekanizmasına göre iki grupta sınıflandırılabilir.

Kimyasal olarak bir hormon herhangi bir organik molekül olabilir. Bilinen hormonların çoğu, genellikle yüksek molekül ağırlığına sahip **steroidler** ya da **peptitlerdir**. Daha az yaygın olan üçüncü bir hormon grubu, nispeten düşük moleküler ağırlığa sahip **amino asit türevlerinden** (veya fenolik türevlerden) oluşur. Dolayısıyla, kimyasal olarak üç hormon kategorisi tanımlanabilir: peptit veya protein hormonlar, steroidler ve amino asit türevleri.

1-Peptit veya Protein Hormonlar

Çoğu hormon bu sınıfa girer. Bunlar suda çözünür ve 3 ila 200 amino asit birimine sahip olabilir (hipofiz hormonları, pankreasın insülin ve glukagon hormonları gibi). Bu hormonlar ribozomlar üzerinde daha uzun öncül proteinler (prohormonlar) şeklinde sentezlenir, daha sonra salgı veziküllerine paketlenir ve aktif peptitleri oluşturmak için proteolitik olarak parçalanır. **İnsülin**, iki disülfid bağı ile birleştirilmiş A ve B olmak üzere iki polipeptit zincirine sahip küçük bir proteindir. Pankreasta, salgı veziküllerine geçişini yönlendiren bir amino-terminal "sinyal dizisi" ile inaktif tek zincirli bir öncü, preproinsülin olarak sentezlenir. Sinyal dizisinin proteolitik olarak çıkarılması ve üç disülfid bağının oluşturulması, pankreas hücrelerinde salgı granüllerinde (endoplazmik retikulumda sentezlenen proteinle dolu membran vezikülleri) depolanan proinsülini üretir. Kan glikozu insülin salgılanmasını tetikleyecek kadar yükseldiğinde proinsülin, Ekzositoz yoluyla kana salınan olgun insülin molekülünü ve C peptidini oluşturmak için iki peptid bağına parçalayan spesifik proteazlar tarafından aktif insüline dönüştürülür.

2- Amino Asit Türevleri

Bunlar, amino grupları içeren küçük, suda çözünür bileşiklerdir. Örneğin:

- Adrenal medulla adrenalini
- Tiroid hormonları.

Suda çözünen epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin) bileşikler, yapısal olarak ilgili bileşik olan katekolden adını alan katekolaminlerdir. Tirozinden sentezlenirler. Beyinde ve diğer nöral dokularda üretilen katekolaminler nörotransmitter olarak işlev görür, ancak epinefrin ve norepinefrin aynı zamanda adrenal bezler tarafından sentezlenen ve salgılanan hormonlardır. Peptid hormonlar gibi katekolaminler de salgı veziküllerinde yüksek oranda yoğunlaşır ve ekzositoz yoluyla salınır ve hücre içi ikinci haberciler oluşturmak için yüzey reseptörleri aracılığıyla hareket ederler. Akut strese karşı çok çeşitli fizyolojik tepkilere aracılık ederler.

Tiroid hormonları T4 (tiroksin) ve T3 (triiodotironin), öncü protein tiroglobulinden (Mr 660.000) sentezlenir. Tiroglobulindeki 20 kadar Tyr kalıntısı tiroid bezinde enzimatik olarak iyotlanır, ardından iki iyodotirozin kalıntısı tiroksinin öncüsünü oluşturmak üzere yoğunlaşır. İhtiyaç duyulduğunda tiroksin proteoliz yoluyla serbest bırakılır. Monoiyodotirozinin diiyodotironin ile kondensasyonu, proteoliz yoluyla salınan aktif bir hormon olan T3'ü üretir.

3-Steroid Hormonlar

Bunlar yağda çözünür (lipofilik) ve hepsi kolesterol türevleridir. Örneğin:

- Adrenal kortikal hormonlar
- Androjen (erkek cinsiyet hormonları)
- Östrojenler (kadın cinsiyet hormonları)

Steroid hormonlar (adrenokortikal hormonlar ve cinsiyet hormonları) çeşitli endokrin dokularda kolesterolden sentezlenir. Taşıyıcı proteinlere bağlı olarak kan dolaşımı yoluyla hedef hücrelerine giderler. 50'den fazla kortikosteroid hormon, adrenal kortekste kolesterolün D halkasından yan zinciri çıkaran ve keto ve hidroksil grupları oluşturmak için oksijen ekleyen reaksiyonlarla üretilir. Bu reaksiyonların çoğu sitokrom P-450 enzimlerini içerir. Kortikosteroidler, etkilerine göre tanımlanan iki genel tiptedir. Glukokortikoidler (kortizol gibi) öncelikle karbonhidrat metabolizmasını etkiler; mineralokortikoidler (aldosteron gibi) kandaki elektrolit (K^+ , Na^+ , Ca^{+2} , Cl^-) konsantrasyonlarını düzenler. Androjenler (testosteron gibi) ve östrojenler testislerde ve yumurtalıklarda sentezlenir. Cinsel gelişimi, cinsel davranışı ve çeşitli diğer üreme ve üreme dışı işlevleri etkilerler.

Sentezleri ayrıca kolesterolün yan zincirini parçalayan ve oksijen atomları ekleyen sitokrom P-450 enzimlerini de içerir. Tüm steroid hormonlar, belirli genlerin etki düzeyini değiştirmek için nükleer reseptörler aracılığıyla etki eder. Ayrıca plazma membranındaki reseptörlerin aracılık ettiği daha hızlı etkilere de sahip olabilirler.

Hormon Etki Mekanizmasına Dayalı Sınıflandırma

Hormonlar, hormon etki mekanizmasına göre şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Grup I hormonları

2. Grup II hormonları.

Bu sınıflandırma hormon reseptörlerinin konumuna dayanmaktadır.

1-Grup I hormonlar lipofiliktir ve hedef hücrelerin lipofilik plazma membranından kolayca geçerek hücre içinde ya da çekirdekte bulunan reseptörlerle etkileşime girer. Farklı steroid hormonları için reseptörler esas olarak sitoplazmada ve tiroid hormonları için reseptörler çekirdekte bulunur.

2- Grup II hormonlar suda çözünürler. Lipofilik hücre zarına kolayca nüfuz etmeyen hormonlardır. Bu tür hormonlar için reseptörler hedef hücrenin dış yüzeyinde bulunur (hücre yüzey reseptörleri).

SİNYAL İLETİ SİSTEMLERİ

Kimyasal Sinyalizasyon

Canlı hücreler dünyasında iki tür iletişim vardır. Hücreler arası iletişime hücreler arası sinyalizasyon, hücre içi iletişime ise hücre içi sinyalizasyon denir. Bu ayrımı hatırlamanın kolay bir yolu, örneklerin Latince kökenini anlamaktır: inter- "arasında" anlamına gelir (örneğin, kesişen çizgiler birbirini kesen çizgilerdir) ve intra- "içinde" anlamına gelir (intravenöz gibi).

Kimyasal sinyaller, sinyal hücreleri tarafından ligand adı verilen küçük, genellikle uçucu veya çözünür moleküller şeklinde salınır. Bir ligand, başka bir spesifik molekülü bağlayan ve bazı durumlarda bu süreçte bir sinyal veren bir moleküldür. Ligandlar bu nedenle sinyal molekülleri olarak düşünülebilir. Ligandlar, kimyasal sinyallerden etkilenen hücreler olan hedef hücrelerdeki proteinlerle etkileşime girer; bu proteinlere reseptör de denir. Ligandlar ve reseptörler çeşitli çeşitlerde bulunur; ancak, belirli bir ligandın tipik olarak yalnızca o ligandı bağlayan belirli bir reseptörü olacaktır.

Sinyalizasyon Biçimleri

Çok hücreli organizmalarda bulunan dört kimyasal sinyal kategorisi vardır: parakrin sinyalizasyon, endokrin sinyalizasyon, otokrin sinyalizasyon ve boşluk bağlantıları boyunca doğrudan sinyalizasyon. Farklı sinyal kategorileri arasındaki temel fark, sinyalin hedef hücreye ulaşmak için organizma içinde kat ettiği mesafedir. Tüm hücreler aynı sinyallerden etkilenmez. Kimyasal sinyalizasyonda, bir hücre kendisini (otokrin sinyalizasyon), boşluk bağlantıları ile bağlı bir hücreyi, yakındaki bir hücreyi (parakrin sinyalizasyon) veya uzaktaki bir hücreyi (endokrin sinyalizasyon) hedefleyebilir. Parakrin sinyalizasyon yakındaki hücrelere etki eder, endokrin sinyalizasyon ligandları taşımak için dolaşım sistemini kullanır ve otokrin sinyalizasyon sinyal veren hücreye etki eder. Boşluk bağlantıları yoluyla sinyalizasyon, bitişik hücreler arasında doğrudan hareket eden sinyal moleküllerini içerir.

Parakrin Sinyalizasyon

Birbirine yakın hücreler arasında lokal olarak etki eden sinyallere parakrin sinyaller denir. Parakrin sinyaller hücre dışı matrikste difüzyon yoluyla hareket eder. Bu tür sinyaller genellikle sadece kısa bir süre süren hızlı tepkiler ortaya çıkarır. Yanıtı lokalize tutmak için, parakrin ligand molekülleri normalde enzimler tarafından hızla parçalanır veya komşu hücreler tarafından uzaklaştırılır. Sinyallerin uzaklaştırılması, sinyal için konsantrasyon gradyanını yeniden oluşturacak ve tekrar serbest bırakıldıklarında hücre içi boşlukta hızla yayılmalarını sağlayacaktır.

Parakrin sinyalizasyonun bir örneği, sinir hücreleri arasındaki sinapslar boyunca sinyallerin aktarılmasıdır. Bir sinir hücresi, bir hücre gövdesi, uyarı alan dendrit adı verilen birkaç kısa, dallanmış uzantı ve sinyalleri diğer sinir hücrelerine veya kas hücrelerine ileten akson adı verilen uzun bir uzantıdan oluşur. Sinyal iletiminin gerçekleştiği sinir hücreleri arasındaki bağlantıya sinaps denir. Sinaptik sinyal, sinir hücreleri arasında dolaşan kimyasal bir sinyaldir. Sinir hücreleri içindeki sinyaller hızlı hareket eden elektriksel impulslar tarafından yayılır. Bu uyarılar aksonun sonuna ulaştığında, sinyal presinaptik hücre (sinyali yayan hücre) tarafından nörotransmitter adı verilen kimyasal ligandların salınmasıyla bir sonraki hücrenin dendritine doğru devam eder.

Nörotransmitterler sinir hücreleri arasındaki kimyasal sinaps adı verilen çok küçük mesafeler boyunca taşınır. Sinir hücreleri arasındaki küçük mesafe sinyalin hızlı bir şekilde hareket etmesini sağlar; bu da "Elini sobadan çek!" gibi anında bir tepki verilmesini sağlar.

Nörotransmitter postsinaptik hücrenin yüzeyindeki reseptöre bağlandığında, hedef hücrenin elektrokimyasal potansiyeli değişir ve bir sonraki elektrik impulsu başlatılır. Kimyasal sinapsa salınan nörotransmitterler hızla bozular veya presinaptik hücre tarafından yeniden emilir, böylece alıcı sinir hücresi hızla iyileşebilir ve bir sonraki sinaptik sinyale hızla yanıt vermeye hazırlanabilir. Presinaptik hücre ile postsinaptik hücre arasındaki sinaptik aralık olarak adlandırılan mesafe çok küçüktür ve nörotransmitterin hızlı difüzyonuna izin verir. Sinapatik yarıktaki enzimler, sinyali sonlandırmak için bazı nörotransmitter türlerini bozar.

Endokrin Sinyalizasyon

Uzak hücrelerden gelen sinyallere endokrin sinyaller denir ve endokrin hücrelerden kaynaklanırlar. (Vücutta birçok endokrin hücre tiroid bezi, hipotalamus ve hipofiz b e z i gibi endokrin bezlerde bulunur). Bu tür sinyaller genellikle daha yavaş bir tepki üretir ancak daha uzun süreli bir etkiye sahiptir. Endokrin sinyalizasyonda salınan ligandlara hormon denir, vücudun bir bölümünde üretilen ancak bir miktar uzaktaki diğer vücut bölgelerini etkileyen sinyal molekülleri.

Hormonlar, endokrin hücreler ve hedef hücreleri arasındaki büyük mesafeleri, vücutta hareket etmek için nispeten yavaş bir yol olan kan dolaşımı yoluyla kat ederler. Taşıma biçimleri nedeniyle, hormonlar seyreltilir ve hedef hücrelerine etki ettiklerinde düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. Bu durum, ligandların yerel konsantrasyonlarının çok yüksek olabildiği parakrin sinyalizasyondan farklıdır.

Otokrin Sinyalizasyon

Otokrin sinyaller, salınan liganda da bağlanabilen sinyal hücreleri tarafından üretilir. Bu, sinyal hücresi ve hedef hücrenin aynı veya benzer bir hücre olabileceği anlamına gelir (auto- ön eki, sinyal hücresinin kendisine bir sinyal gönderdiğini hatırlatan self anlamına gelir). Bu tür sinyalizasyon genellikle bir organizmanın erken gelişimi sırasında, hücrelerin doğru dokulara dönüşmesini ve uygun işlevi üstlenmesini sağlamak için gerçekleşir. Otokrin sinyalizasyon ayrıca ağrı hissini ve enflamatuvar tepkileri de düzenler. Ayrıca, bir hücre bir virüsle enfekte olursa, hücre programlanmış hücre ölümüne uğramak için kendi kendine sinyal verebilir ve bu süreçte virüsü öldürebilir. Bazı durumlarda, aynı tipteki komşu hücreler de salınan ligandan etkilenir. Embriyolojik gelişimde, bir grup komşu hücreyi uyarma süreci, aynı hücrelerin aynı hücre tipine farklılaşmasını yönlendirmeye yardımcı olabilir ve böylece uygun gelişimsel sonucu sağlar.

Boşluk Kavşakları Boyunca Doğrudan Sinyalizasyon

Boşluk kavşakları, komşu hücrelerin plazma membranları arasındaki bağlantılardır. Bu su dolu kanallar, hücre içi araçlar olarak adlandırılan küçük sinyal moleküllerinin iki hücre arasında yayılmasına izin verir. Kalsiyum iyonları (Ca^{2+}) gibi küçük moleküller hücreler arasında hareket edebilir, ancak proteinler ve DNA gibi büyük moleküller kanallardan geçemez. Kanalların özgüllüğü, hücrelerin bağımsız kalmasını ancak sinyalleri hızlı ve kolay bir şekilde iletebilmesini sağlar. Sinyal moleküllerinin aktarımı, hedef hücrenin hemen yanındaki hücrenin mevcut durumunu iletir; bu, bir grup hücrenin, yalnızca birinin almış olabileceği bir sinyale yanıtlarını koordine etmelerini sağlar.

ETKİ RESEPTÖRLERİ

Reseptör Türleri

Reseptörler, hedef hücrede veya yüzeyinde ligand bağlayan protein molekülleridir. İç (dahili) reseptörler ve hücre yüzeyi reseptörleri olmak üzere iki tür reseptör vardır.

Dahili Reseptörler

Hücre içi veya sitoplazmik reseptörler olarak da bilinen dâhili reseptörler hücrenin sitoplazmasında bulunur ve plazma membranı boyunca hareket

edebilen hidrofobik ligand moleküllerine yanıt verir. Hücre içine girdikten sonra, bu moleküllerin çoğu gen ifadesine aracılık etmek için mRNA sentezinin (transkripsiyon) düzenleyicileri olarak hareket eden proteinlere bağlanır. Gen ifadesi, bir hücrenin DNA'sındaki bilgiyi, sonuçta bir protein oluşturan bir amino asit dizisine dönüştüren hücresel süreçtir. Ligand dâhili reseptöre bağlandığında, protein üzerinde bir DNA bağlanma bölgesini açığa çıkaran konformasyonel bir değişiklik tetiklenir.

Ligand-reseptör kompleksi çekirdeğe hareket eder, daha sonra kromozomal DNA'nın belirli düzenleyici bölgelerine bağlanır ve transkripsiyonun başlamasını teşvik eder. Transkripsiyon, bir hücrenin DNA'sındaki bilgilerin mesajcı RNA (mRNA) adı verilen özel bir RNA formuna kopyalanması işlemidir; hücre mRNA'daki (sitoplazmaya taşınan ve ribozomlarla birleşen) bilgileri kullanarak belirli amino asitleri doğru sırada bağlar ve bir protein üretir. Dâhili reseptörler, sinyali diğer reseptörlere veya habercilere iletmek zorunda kalmadan gen ifadesini doğrudan etkileyebilir. Hidrofobik sinyal molekülleri tipik olarak plazma membranı boyunca yayılır ve sitoplazmadaki hücre içi reseptörlerle etkileşime girer. Birçok hücre içi reseptör, çekirdekteki DNA ile etkileşime giren ve gen ifadesini düzenleyen transkripsiyon faktörleridir.

Hücre Yüzeyi Reseptörleri

Transmembran reseptörler olarak da bilinen hücre yüzeyi reseptörleri, dış ligand moleküllerine bağlanan hücre yüzeyi, membrana bağlı (integral) proteinlerdir. Bu tip reseptörler plazma membranını kaplar ve hücre dışı bir sinyalin hücreler arası bir sinyale dönüştürüldüğü sinyal iletimini gerçekleştirir. Hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime giren ligandların, etkiledikleri hücreye girmeleri gerekmez. Hücre yüzey reseptörlerine hücreye özgü proteinler veya belirteçler de denir çünkü bunlar tek tek hücre tiplerine özgüdür.

Hücre yüzeyi reseptör proteinleri normal hücre işleyişi için temel olduğundan, bu proteinlerden herhangi birinde meydana gelen bir arızanın ciddi sonuçlar doğurması şaşırtıcı olmamalıdır. Bazı reseptör moleküllerinin protein yapılarındaki hataların hipertansiyon (yüksek tansiyon), astım, kalp hastalığı ve kanserde rol oynadığı gösterilmiştir.

Her hücre yüzeyi reseptörünün üç ana bileşeni vardır: harici bir ligand bağlayıcı alan, hidrofobik bir membran yayılma bölgesi ve hücre içinde bir hücre içi alan. Ligand bağlayıcı alan aynı zamanda hücre dışı alan olarak da adlandırılır. Bu alanların her birinin boyutu ve kapsamı, reseptör tipine bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Hücre yüzeyi reseptörleri çok hücreli organizmalarda sinyalizasyonun çoğunda rol oynar. Hücre yüzeyi reseptörlerinin üç genel kategorisi vardır: iyon kanalına bağlı reseptörler, G proteinine bağlı reseptörler ve enzime bağlı reseptörler.

İyon kanalına bağlı reseptörler bir ligandı bağlar ve zardan belirli iyon-

ların geçmesine izin veren bir kanal açar. Bir kanal oluşturmak için, bu tip hücre yüzeyi reseptörü geniş bir membran yayılma bölgesine sahiptir. Plazma membranının merkezini oluşturan fosfolipid yağ asidi kuyuklarıyla etkileşime girebilmek için membrana yayılan bölgedeki amino asitlerin çoğu doğası gereği hidrofobiktir. Buna karşılık, kanalın iç kısmını kaplayan amino asitler, su veya iyonların geçişine izin vermek için hidrofilitiktir. Bir ligand kanalın hücre dışı bölgesine bağlandığında, protein yapısında sodyum, kalsiyum, magnezyum ve hidrojen gibi iyonların geçmesine izin veren konformasyonel bir değişiklik olur. Kapılı iyon kanalları, sinyal molekülü bağlandığında açılan plazma membranı boyunca bir gözenek oluşturur. Açık gözenek daha sonra iyonların hücre içine veya dışına akmasına izin verir. G-proteinine bağlı reseptörler bir ligandı bağlar ve G-proteini adı verilen bir membran proteinini aktive eder. Aktive olan G-proteini daha sonra bir iyon kanalı ya da zardaki bir enzimle etkileşime girer. Tüm G-protein bağlantılı reseptörler yedi transmembran alana sahiptir, ancak her reseptörün kendine özgü ekstraselüler alanı ve G-protein bağlama bölgesi vardır. G-protein bağlantılı reseptörleri kullanan hücre sinyali, döngüsel bir dizi olay olarak gerçekleşir. Ligand bağlanmadan önce, inaktif G-proteini, reseptör üzerinde bağlanması için spesifik olan yeni ortaya çıkarılmış bir bölgeye bağlanabilir. G-proteini reseptöre bağlandığında, ortaya çıkan şekil değişikliği GDP'yi serbest bırakan ve GTP'yi alan G-proteinini aktive eder. G-proteininin alt birimleri daha sonra α alt birimine ve $\beta\gamma$ alt birimine ayrılır. Bu G-proteini parçalarından biri ya da her ikisi sonuç olarak diğer proteinleri aktive edebilir. Bir süre sonra G-proteininin aktif α alt birimindeki GTP, GDP'ye hidrolize olur ve $\beta\gamma$ alt birimi deaktif olur. Alt birimler inaktif G-proteinini oluşturmak üzere yeniden birleşir ve döngü yeniden başlar. Heterotrimerik G proteinlerinin üç alt birimi vardır: α , β ve γ . Bir sinyal molekülü plazma membranındaki G-proteinine bağlı bir reseptöre bağlandığında, α alt birimiyle ilişkili bir GDP molekülü GTP ile yer değiştirir. β ve γ alt birimleri α alt biriminden ayrılır ve hücresel bir yanıt ya α alt birimi ya da ayrılmış $\beta\gamma$ çifti tarafından tetiklenir. GTP'nin GDP'ye hidrolizi sinyali sonlandırır. G-proteinine bağlı reseptörler kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve sağlığın korunmasındaki rolleri hakkında çok şey öğrenilmiştir. İnsanlar için patojen olan bakteriler, spesifik G-protein bağlantılı reseptör işlevini kesintiye uğratan zehirler salgılayarak boğmaca, botulizm ve kolera gibi hastalıklara yol açabilir. Örneğin kolerada, su yoluyla taşınan bakteri *Vibrio kolera*, ince bağırsağı kaplayan hücrelere bağlanan bir toksin olan koleragen üretir. Toksin daha sonra bu bağırsak hücrelerine girer, burada bir klorür kanalının açılmasını kontrol eden bir G-proteinini değiştirir ve sürekli aktif kalmasına neden olur, bu da vücuttan büyük sıvı kayıplarına ve sonuç olarak potansiyel olarak ölümcül dehidrasyona neden olur. Enzime bağlı reseptörler, bir enzimle ilişkili hücre içi alanlara sahip hücre yüzeyi reseptörleridir. Bazı durumlarda, reseptörün hücre içi alanının kendisi bir enzimdir. Diğer enzime bağlı reseptörler, doğrudan bir enzimle etkileşime giren küçük bir hücre içi alana sahiptir.

Enzime bağlı reseptörler normalde büyük ekstraselüler ve intraselüler alanlara sahiptir, ancak membrana yayılan bölge peptit sarmalının tek bir alfa-helikal bölgesinden oluşur. Bir ligand hücre dışı alana bağlandığında, bir sinyal membran yoluyla aktarılır ve enzimi aktive eder. Enzimin aktivasyonu, hücre içinde sonunda bir tepkiye yol açan bir olaylar zincirini başlatır. Bu tür enzime bağlı reseptörlere bir örnek tirozin kinaz reseptörüdür. Kinaz, fosfat gruplarını ATP'den başka bir proteine aktaran bir enzimdir. Tirozin kinaz reseptörü fosfat gruplarını tirozin moleküllerine (tirozin kalıntıları) aktarır. İlk olarak, sinyal molekülleri yakındaki iki tirozin kinaz reseptörünün hücre dışı alanına bağlanır. İki komşu reseptör daha sonra birbirine bağlanır veya dimerize olur. Daha sonra reseptörlerin hücre içi alanındaki tirozin kalıntılarına fosfatlar eklenir (fosforilasyon). Fosforlanmış kalıntılar daha sonra sinyali sitoplazma içindeki bir sonraki haberciye iletebilir. Bir reseptör tirozin kinaz, tek bir transmembran bölgesi, hücre dışı ve hücre içi alanları olan enzime bağlı bir reseptördür. Bir sinyal molekülünün hücre dışı alana bağlanması reseptörün dimerleşmesine neden olur. Hücre içi alandaki tirozin kalıntıları daha sonra otofosforile olarak aşağı yönde bir hücresel yanıtı tetikler. Sinyal, fosfotirozin kalıntılarından fosfatları uzaklaştıran bir fosfataz tarafından sonlandırılır.

SİNYAL MOLEKÜLLERİ

Sinyal hücreleri tarafından üretilen ve daha sonra hedef hücrelerdeki reseptörlere bağlanan ligandlar, tepkileri koordine etmek için hedef hücrelere giden kimyasal sinyaller olarak işlev görür. Ligand olarak görev yapan molekül türleri inanılmaz derecede çeşitlidir ve küçük proteinlerden kalsiyum (Ca^{2+}) gibi küçük iyonlara kadar uzanır.

Küçük Hidrofobik Ligandlar

Küçük hidrofobik ligandlar plazma membranından doğrudan difüze olabilir ve iç reseptörlerle etkileşime girebilir. Bu ligand sınıfının önemli üyeleri steroid hormonlardır. Steroidler, dört kaynaşmış halkalı bir hidrokarbon iskeletine sahip lipidlerdir; farklı steroidlerin karbon iskeletine bağlı farklı fonksiyonel grupları vardır. Steroid hormonlar arasında bir tür östrojen olan kadın cinsiyet hormonu estradiol, erkek cinsiyet hormonu testosteron ve biyolojik membranların önemli bir yapısal bileşeni ve steroid hormonların öncüsü olan kolesterol bulunur. Diğer hidrofobik hormonlar arasında tiroid hormonları ve D vitamini bulunur. Kanda çözünbilmeleri için hidrofobik ligandların kan dolaşımında taşınırken taşıyıcı proteinlere bağlanması gerekir. Steroid hormonlar, öncülleri olan kolesterole benzer kimyasal yapıya sahiptir. Bu moleküller küçük ve hidrofobik olduklarından, plazma zarından doğrudan hücre içine difüze olabilirler ve burada iç reseptörlerle etkileşime girerler.

Suda Çözünen Ligandlar

Suda çözünen ligandlar polardır ve bu nedenle plazma membranından

yardımsız geçemezler; bazen membrandan hiç geçemeyecek kadar büyüktürler. Bunun yerine, suda çözünen ligandların çoğu hücre yüzeyi reseptörlerinin ekstraselüler alanına bağlanır. Bu ligand grubu oldukça çeşitlidir ve küçük molekülleri, peptidleri ve proteinleri içerir.

Diğer Ligandlar

Nitrik oksit (NO) aynı zamanda ligand görevi de gören bir gazdır. Plazma membranı boyunca doğrudan difüze olabilir ve rollerinden biri düz kastaki reseptörlerle etkileşime girmek ve dokunun gevşemesini sağlamaktır. NO'nun yarı ömrü çok kısadır ve bu nedenle yalnızca kısa mesafelerde işlev görür. Kalp hastalıkları için bir tedavi olan nitrogliserin, NO salınımını tetikleyerek kan damarlarının genişlemesine (genişlemesine) ve böylece kalbe kan akışının yeniden sağlanmasına neden olur. NO son zamanlarda daha iyi bilinmektedir çünkü etkilediği yol, Viagra gibi erektil disfonksiyon için reçeteli ilaçlar tarafından hedeflenmektedir (ereksiyon, genişlemiş kan damarlarını içerir).

Hormonlar

Hormonlar, belirli hormon reseptörlerine bağlanarak hedef hücrelerdeki değişikliklere aracılık eder. Bu şekilde, hormonlar vücutta dolaşsa ve birçok farklı hücre tipiyle temas etse de yalnızca gerekli reseptörlere sahip hücreleri etkilerler. Belirli bir hormon için reseptörler birçok farklı hücrede bulunabilir veya az sayıda özelleşmiş hücre ile sınırlı olabilir. Örneğin, tiroid hormonları birçok farklı doku tipine etki ederek vücuttaki metabolik aktiviteyi uyarır. Hücreler aynı hormon için birçok reseptöre sahip olabilir, ancak genellikle farklı hormon türleri için de reseptörlere sahiptir. Bir hormona yanıt veren reseptörlerin sayısı, hücrenin o hormona olan duyarlılığını ve bunun sonucunda ortaya çıkan hücresel yanıtı belirler. Ayrıca, bir hormona yanıt veren reseptörlerin sayısı zaman içinde değişerek hücre hassasiyetinin artmasına veya azalmasına neden olabilir. Yukarı regülasyonda, yükselen hormon seviyelerine yanıt olarak reseptör sayısı artar, hücreyi hormona karşı daha hassas hale getirir ve daha fazla hücresel aktiviteye izin verir. Aşağı regülasyon olarak adlandırılan, yükselen hormon seviyelerine yanıt olarak reseptör sayısı azaldığında, hücresel aktivite azalır. Reseptör bağlanması hücresel aktiviteyi değiştirir ve normal vücut süreçlerinde bir artış veya azalma ile sonuçlanır. Protein reseptörünün hedef hücre üzerindeki konumuna ve hormonun kimyasal yapısına bağlı olarak, hormonlar hücre içi hormon reseptörlerine bağlanarak ve gen transkripsiyonunu modüle ederek doğrudan veya hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak ve sinyal yollarını uyararak dolaylı olarak değişikliklere aracılık edebilir.

Steroid hormonlar gibi lipit türevi (çözünebilir) hormonlar endokrin hücrenin zarları boyunca yayılır. Hücre dışına çıktıklarında, kan dolaşımında çözünür kalmalarını sağlayan taşıyıcı proteinlere bağlanırlar. Hedef hücrede, hormonlar taşıyıcı proteinden salınır ve hücrelerin plazma zarının lipid çift

tabakası boyunca yayılır. Steroid hormonlar hedef hücrenin plazma zarından geçer ve sitoplazmada veya çekirdekte bulunan hücre içi reseptörlere yapışır. Steroid hormonlar tarafından indüklenen hücre sinyal yolları, hücrenin DNA'sındaki spesifik genleri düzenler. Hormonlar ve reseptör kompleksi, belirli genlerin mRNA moleküllerinin sentezini artırarak veya azaltarak transkripsiyon düzenleyicileri olarak hareket eder. Bu da gen ifadesini değiştirerek sentezlenen ilgili protein miktarını belirler. Bu protein ya hücrenin yapısını değiştirmek ya da kimyasal reaksiyonları katalize eden enzimleri üretmek için kullanılabilir. Bu şekilde, steroid hormonu belirli hücre süreçlerini düzenler. Isı şoku proteinleri (HSP), yanlış katlanmış proteinlerin yeniden katlanmasına yardımcı oldukları için bu şekilde adlandırılmıştır. Artan sıcaklığa (“ısı şoku”) yanıt olarak, ısı şoku proteinleri NR/HSP kompleksinden salınarak aktive olur. Aynı zamanda HSP genlerinin transkripsiyonu da aktive olur. D vitamini ve tiroksin gibi steroid hormon olmayan diğer lipitte çözünen hormonların çekirdekte bulunan reseptörleri vardır. Hormonlar hem plazma membranı hem de nükleer zarf boyunca yayılır, daha sonra çekirdekteki reseptörlere bağlanır. Hormon- reseptör kompleksi belirli genlerin transkripsiyonunu uyarır.

Plazma Membranı Hormon Reseptörleri

Amino asit türevi hormonlar ve polipeptit hormonlar lipit türevi değildir (lipitte çözünür) ve bu nedenle hücrelerin plazma zarından difüze olamazlar. Lipitte çözünmeyen hormonlar, **plazma membranı hormon reseptörleri** aracılığıyla plazma membranının dış yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. Steroid hormonların aksine, lipidde çözünmeyen hormonlar hedef hücreyi doğrudan etkilemezler çünkü hücre içine giremezler ve doğrudan DNA üzerinde etki gösteremezler. Bu hormonların bir hücre yüzeyi reseptörüne bağlanması bir sinyal yolunun aktivasyonu ile sonuçlanır; bu hücre içi aktiviteyi tetikler ve hormonla ilişkili spesifik etkileri gerçekleştirir. Bu şekilde hücre zarından hiçbir şey geçmez; yüzeyde bağlanan hormon hücrenin yüzeyinde kalırken, hücre içi ürün hücrenin içinde kalır. Sinyal yolunu başlatan hormona **birinci haberci** denir ve sitoplazmada ikinci bir haberciyi aktive eder.

Çok önemli bir ikinci haberci siklik AMP'dir (cAMP). Bir hormon membran reseptörüne bağlandığında, reseptörle ilişkili bir G- proteini aktive olur; G-proteinleri hücre membranında bulunan reseptörlerden ayrı proteinlerdir. Bir hormon reseptöre bağlı olmadığında, G-proteini inaktiftir ve guanozin difosfat veya GDP'ye bağlıdır. Ne zaman bir hormonu reseptöre bağlandığında, G-proteini GDP yerine guanozin trifosfat veya GTP bağlayarak aktive olur. Bağlandıktan sonra GTP, G-proteini tarafından GDP'ye hidrolize edilir ve inaktif hale gelir. Aktive olan G-proteini de adenil siklaz adı verilen membrana bağlı bir enzimi aktive eder. Adenil siklaz ATP'nin cAMP'ye dönüşümünü katalize eder. cAMP de protein kinaz adı verilen ve fosforilasyon adı verilen bir süreçte ATP'den bir fosfat grubunu bir substrat molekülüne aktaran bir grup proteini aktive eder. Bir substrat molekülünün fosforilasyonu, yapısal

yönelimini değiştirir ve böylece onu aktive eder. Aktive olan bu moleküller daha sonra hücresel süreçlerdeki değişikliklere aracılık edebilir. Sinyal yolu ilerledikçe bir hormonun etkisi artar. Bir hormonun tek bir reseptöre bağlanması, adenil siklazı aktive eden birçok G-proteininin aktivasyonuna neden olur. Her bir adenil siklaz molekülü daha sonra birçok cAMP molekülünün oluşumunu tetikler. Protein kinazlar bir kez cAMP tarafından aktive edildikten sonra birçok reaksiyonu katalize edebildiği için daha fazla amplifikasyon meydana gelir. Bu şekilde, az miktarda hormon büyük miktarda hücresel ürünün oluşumunu tetikleyebilir. Hormon aktivitesini durdurmak için cAMP, sitoplazmik fosfodiesteraz veya PDE enzimi tarafından devre dışı bırakılır. PDE her zaman hücrede bulunur ve hormon aktivitesini kontrol etmek için cAMP'yi parçalayarak hücresel ürünlerin aşırı üretimini önler. Bir hücrenin lipitte çözünmeyen bir hormona verdiği spesifik yanıt, hücre zarında bulunan reseptörlerin türüne ve hücre sitoplazmasında bulunan substrat molekülleri-ne bağlıdır. Bir reseptörün hormona bağlanmasına verilen hücresel tepkiler, membran geçirgenliğini ve metabolik yolları değiştirmeyi, proteinlerin ve enzimlerin sentezini uyarmayı ve hormon salınımını aktive etmeyi içerir.

İkincil Mesajcı (Haberci) Sistemleri

Hücre yüzeyindeki veya bazı durumlarda hücre içindeki reseptörler tarafından alınan sinyaller, genellikle ikinci haberciler olarak adlandırılan küçük, hızlı yayılan moleküllerin üretilmesi yoluyla hücre boyunca iletilir. Bu ikinci haberciler, bir ligand belirli bir hücresel reseptöre bağlandığında ortaya çıkan ilk sinyali ("ilk mesaj") yayınlamaya yardımcı olur; ligand bağlanması reseptörün protein konformasyonunu değiştirir, böylece ikinci habercinin üretimini veya iyonlar söz konusu olduğunda salınımını veya akışını katalize eden yakındaki efektör proteinleri uyarır. İkinci haberci daha sonra hücre içinde başka yerlerdeki protein hedeflerine hızla yayılır ve reseptör tarafından alınan yeni bilgiye bir yanıt olarak faaliyetleri değiştirir. Üç klasik ikinci haberci yolu gösterilmektedir: (1) siklik nükleotid ikinci haberci 3'-5'-siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretmek için G-protein-bağlı reseptörler (GPCR'ler) tarafından adenil siklazın aktivasyonu; (2) lipid ikinci haberci fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfat (PIP3) üretmek için büyüme faktörü reseptörleri tarafından fosfoinositid 3-kinazın (PI3K) uyarılması; ve (3) GPCR'ler tarafından fosfolipaz C'nin etkinleştirilerek iki ikinci haberci membrana bağlı haberci diacylglycerol (DAG) ve çözünebilir haberci inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3) üretilmesi ve bunların hücre altı organellerdeki reseptörlere bağlanarak sitozole kalsiyum salması. Tek bir plazma membran reseptörü tarafından birden fazla efektör yolunun etkinleştirilmesi ve her bir efektör tarafından birden fazla ikinci habercinin üretilmesi, sinyal iletiminde yüksek derecede amplifikasyon oluşturabilir ve hücre tipine bağlı olarak çeşitli, pleiotropik yanıtları uyarabilir.

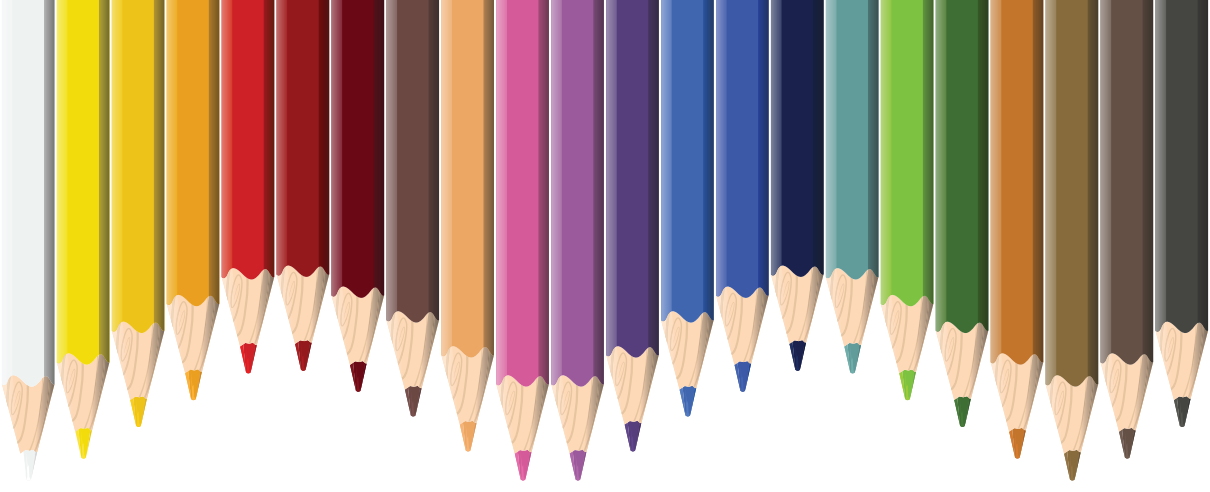
İkinci haberciler dört ana sınıfa ayrılır:

1. cAMP gibi siklik nükleotidler ve sitozol içinde sinyal veren diğer çözünen moleküller
2. Hücre zarları içinde sinyal veren lipid haberciler
3. Hücresel bölmeler içinde ve arasında sinyal veren iyonlar
4. Hücre boyunca ve hatta komşu hücrelere sinyal verebilen gazlar ve serbest radikaller

Bu sınıfların her birinden ikinci haberciler belirli protein hedeflerine bağlanır ve aşağı akış sinyallerini iletmek için aktivitelerini değiştirir. Çoğu durumda bu hedefler, katalitik aktivitesi ikinci habercilerin doğrudan bağlanmasıyla değiştirilen enzimlerdir. Birden fazla hedef enzimin tek bir ikinci haberci molekül tarafından etkinleştirilmesi sinyali daha da güçlendirir. İkinci haberciler sadece hücre dışı uyaranlara yanıt olarak değil, aynı zamanda hücre içinden gelen uyaranlara yanıt olarak da üretilirler. Dahası, hücre sinyalizasyonunda hassasiyeti sağlamak için seviyeleri çeşitli homeostatik mekanizmalar tarafından hassas bir şekilde kontrol edilir. Gerçekten de, belirli bir agoniste yanıt olarak ikinci haberci çıktısının düzensizliği, hücre/organ işlev bozukluğu ve hastalıkla sonuçlanabilir. Örneğin, kalpte cAMP'ye kronik maruziyet, patolojik hipertrofi adı verilen kalp kası hücrelerinin kontrolsüz ve asenkron büyümesiyle sonuçlanır. Bu erken evre kalp hastalığı, kalp kasının (miyokard) kalınlaşması, kalp odacıklarının boyutunun küçülmesi ve kasılma kabiliyetinde değişiklikler şeklinde kendini gösterir. İkinci habercilere bu kadar uzun süre maruz kalmanın zararlı etkileri olduğundan, ikinci habercileri ya metabolize ederek ya da hedef moleküllerden ayırarak hızla uzaklaştırmak için spesifik enzimler, kanallar ve tampon proteinler mevcuttur.

Referanslar

1. Newton AC, Bootman MD, Scott JD. Second Messengers. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016 Aug 1;8(8):a005926. doi: 10.1101/cshperspect.a005926. PMID: 27481708; PMCID: PMC4968160.
2. [https://med.libretexts.org/Bookshelves/Veterinary_Medicine/Book%3A_Introductory_Animal_Physiology_\(HinichFrlog\)/9%3A_Maintaining_Internal_Balance/9.2%3A_Signaling_Pathways_Hormones_and_Endocrine_System](https://med.libretexts.org/Bookshelves/Veterinary_Medicine/Book%3A_Introductory_Animal_Physiology_(HinichFrlog)/9%3A_Maintaining_Internal_Balance/9.2%3A_Signaling_Pathways_Hormones_and_Endocrine_System)
3. Heldin C-H, Lu B, Evans R, Gutkind JS. 2014. Signals and receptors. Cold Spring Harb Perspect Biol 10.1101/cshperspect.a005900.
4. Harper's Illustrated Biochemistry / R K. Murray et. al. – 26th ed., international ed. – LANGE medical books, 2006. – 868 p.
5. Satyanarayana U. Biochemistry : textbook / U. Satyanarayana, U. Chakra Pani. - 4th ed. – India : Elsevier, 2013. – 812 p.
6. Jain J. L. Fundamental Biochemistry / J. L. Jain, S. Jain, N. Jain. – 1st ed. – S Chand & Co Ltd, 2004. – 1232 p.
7. Lieberman M. Marks' Essential Medical Biochemistry / M. Lieberman, M. Allan; S. Colleen. – 2nd ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 540 p.



Bölüm 12

NADİR HASTALIKLAR VE YETİM İLAÇLAR

Uğur KARAGÖZ¹

Melisa ERGÜL GÖREL²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoteknoloji AD. ORCID:0000-0002-3983-0410

² Ecz., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi. ORCID:0000-0002-3659-503X

GİRİŞ

İnsan olarak var olmanın getirdiği hakların en önemlisi yaşama hakkıdır. Bireylerin bu hakkını koruyabilmesi için beden ve ruh sağlığının yerinde olması ve işlevlerini yerine getirmesi gerekmektedir (KÖKEN, HAYIRLIDAĞ, & BÜKEN, 2018). DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) sağlığı, yalnızca sakat ya da hasta olmama durumu değil fiziksel, ruhsal ve sosyal olarak tam bir iyilik hali olarak tanımlamaktadır. Sağlığın korunması ve devamlılığı modern devletler için temel bir ilke olmakla beraber vatandaşların bu hizmeti talep etme hakkı vardır (Lavandeira, 2002). İnsan sağlığını koruyacak ve devamlılığını sağlayacak otorite devlet otoritesidir ve insan sağlığını korumak devletin görevidir (KÖKEN et al., 2018). 1948 tarihli İnsan Hakları Beyannamesi'nin 25. maddesinde de insanların sağlık ve esenlik hakkına, tıbbi bakım ve gerekli görülen sosyal hizmetlere hakkı olduğu beyan edilir (Lavandeira, 2002). Söz konusu sağlık hizmeti olduğunda sağlık kurumları ve çalışanlarının hastalar için eşitliği sağlayıcı bir rol üstlenmeleri gerekmektedir ve her hasta sağlık hakkını eşit olarak almak zorundadır. 1998 yılında yayınlanan Hasta Hakları Yönetmeliği'nde de hasta hakları, 'temel insan haklarının sağlık hizmetleri sahasında yansması' olarak açıklanmıştır (KÖKEN et al., 2018). Yetim ilaçlar olarak tanımlanan ilaçlar, nadir hastalıkların tedavisinde kullanılan özel ilaçlar olarak bilinir; çünkü bu ilaçlar, nadir hastalıkları tedavi etmek amacıyla geliştirilen ve genellikle sınırlı hasta gruplarına yönelik olan farmasötik ürünlerdir. Hastaların yetim ilaçlara erişimi genellikle sınırlıdır ve bu ilaçlara ulaşmak genellikle karmaşık süreçlere tabidir; ancak bu ilaçlar, nadir hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynayarak, ilgili hastaların yaşam kalitesini artırma potansiyeline sahiptir.

NADİR HASTALIKLAR

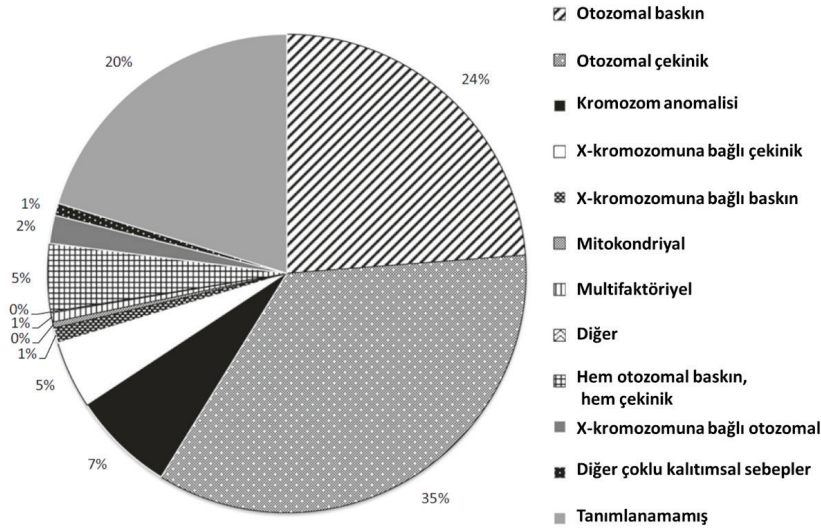
Literatürde nadir hastalıklar için birden çok tanım bulunmaktadır. Bazı Avrupa Birliği ülkelerinin nadir hastalıklar için kullandığı tanımlar Tablo 1'de ifade edilmiştir. Nadir hastalıklar, Amerikan Nadir Bozukluklar İçin Ulusal Organizasyonu'nun (NORD) (2011) tanımıyla genel nüfusa oranla az sayıda insanda görülen hastalıklar olarak tanımlanmıştır (Pak, 2017). Tanımsal olarak geniş bir kavramdır ve ABD'de 200.000'den az kişiyi etkileyen hastalıklar olarak tanımlanırken AB'de 10.000'de 5'ten daha düşük prevalanslı hastalıklar olarak tanımlanır (Drummond & Towse, 2014). DSÖ'ye göre nadir hastalıklar, hastalıktan etkilenenin veya semptomların görülme sıklığının % 0,1'in altında olduğu hastalıklardır (KÖKEN et al., 2018). Bu tanımlardan çıkarılabilecek ortak bir nokta ise hastalığın düşük prevalansa sahip olmasıdır (ÜREK & KARAMAN, 2019). Günümüzde dünya nüfusunun %6-8'ini etkileyen 6000-8000 kadar nadir hastalık olduğu tahmin edilmektedir (Gammie, Lu, & Ud-Din Babar, 2015). Hastaların yaklaşık %50'sini çocuklar oluşturmaktadır ve bu çocukların %30'u 5 yaşını görememektedir. Bu durumun en temel sebebi; nadir hastalıkların %95'inin tedavisinin olmamasıdır (<https://>

www.nadirhastaliklaragi.org.tr/nadir-hastalik-nedir).

Tablo 1. Bazı Avrupa Birliği Üye Devletlerine Göre Nadir Hastalıklar (ATALAY, 2020)

FİNLANDİYA	Her 2000 kişiden 1'ini etkileyen ciddi veya zayıflatıcı hastalıklardır.
İSVEÇ	Prevalansı 1 milyon kişide 100'den az, kapsamlı bir sakatlıkla sonuçlanan hastalıklar veya bozukluklar
BELÇİKA	Her 10.000 kişide 5'ten az yaygınlığı olan, yaşamı tehdit eden, kronik ve zayıflatıcı hastalıklardır.
DANİMARKA	Resmi bir tanım olmamakla beraber Danimarka sağlık yetkilileri nadir hastalıkları, dünyada 500-1000 kişiyi etkileyen hastalıklar olarak tanımlamaktadır.

Nadir hastalıklar; genetik, bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, alerjiler, otoimmün hastalıklar ve nadir görülen kanserler gibi farklı etiyolojilere sahip bozukluklardır (KÖKEN et al., 2018; Lavandeira, 2002; Sharma, Jacob, Tandon, & Kumar, 2010). Tanımlanan nadir hastalıkların %80'inin genetik kökenli olduğu bildirilmiştir (ATALAY, 2020). Nadir hastalıkların kalıtımlarına göre dağılım grafiği Şekil 1'de belirtilmiştir. Nadir hastalıklar genellikle kronik ve progresiftir (KÖKEN et al., 2018). Hastalığın ilk ortaya çıktığı yaşın çeşitlilik göstermesiyle beraber, hastalıkların yarısı doğumda veya çocukluk döneminde, diğer yarısı ise yetişkinlikte ilk semptomlarını göstermektedir (ÜREK & KARAMAN, 2019). Örneğin Proksimal Spinal Musküler Atrofi, Cam Kemik Hastalığı, Nörofibromatoz, Kondrodizplazi veya Rett sendromu gibi nadir hastalıkların belirtileri doğumda veya çocukluk döneminde ortaya çıkmaktayken; Crohn hastalığı, Huntingon hastalığı, Charcot-Marie-Tooth hastalığı, Amiyotrofik Lateral Skleroz gibi hastalıklarda erişkinlikte ortaya çıkmaktadır. Bazı nadir hastalıkların prevalansları Tablo 2'de ifade edilmiştir.



Şekil 1. Genetik hastalıkların kalıtım dağılımı (Nguengang Wakap et al., 2020)

Rett Sendromu; akrabalık ilişkisi bulunmayan çiftlerin kız çocuklarında görülen bir hastalıktır ve yaklaşık olarak on bin canlı doğumdan birinde görülür. Çocuklarda doğumdan bir yaşına kadar motor ve mental olarak normal gelişim özellikleri varken bu çocuklarda bir yaşından sonra gelişimsel gerilikler görülür. Hastalığın bilinen bir tedavisi yoktur.

Fenilketonüri (PKU); fenilalanin adlı aminoasidin metabolize olmasını sağlayan enzimin eksikliği sonucu oluşan hastalığın prevalansı Türkiye’de 4.500 kişide 1’dir. Ömür boyu tedavi, diyet ve takip gerektiren ve uygun tedavi uygulanmadığında ağır zihinsel engele neden olabilen hastalığın tekrarlama riski %25’tir.

Kistik Fibrozis; genetik bir hastalık olup, solunum ve sindirim sistemlerini etkileyen kalıtsal bir bozukluktur; genellikle mukus ve sindirim sıvılarının viskoz hale gelmesine neden olarak solunum yollarında tıkanıklığa ve sindirim problemlerine yol açar. Kalıcı bir tedavisi yoktur. İvakaftor (Kalydeco®) ve lumakaftor/ivakaftor (Orkambi®) gibi ilaçlar, kistik fibrozis tedavisinde kullanılan yetim ilaçlara örnektir.

Spinal Müsküleratrofi (SMA); sıklığı on binde birdir ve hastalığın başlıca belirtisi ilerleyici kas güçsüzlüğüdür. Süt çocukluğu döneminde yaşamı tehdit edebilecek kadar ağır olabilen hastalığın nedeni omurilik hücrelerinin ilerleyici kaybıdır. SMA’nın tedavisi için geliştirilen nusinersen® gibi ilaçlar, hastalığın seyrini yavaşlatma potansiyeline sahip olabilir. Ayrıca, gen tedavisi yöntemleri de SMA tedavisinde umut vadetmektedir. Ancak hastalığın bilinen kalıcı bir tedavisi yoktur. Günümüzde SMA tedavisi için kullanılan Nusiner-

sen (Spinraza®) ve onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) gibi ilaçlar, yetim ilaçlara örnek olarak sayılabilir.

Crohn hastalığı; sindirim sisteminin herhangi bir bölgesini etkileyebilen, kronik ve iltihabi bir bağırsak hastalığıdır; genellikle karın ağrısı, ishal, kilo kaybı ve yorgunluk gibi semptomlarla kendini gösterir. Ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin tüm bölümlerini tutabilir ve sıklıkla ince bağırsağın son kısımlarını veya kalın bağırsağı etkiler. Bağırsaklarda gelişen iltihabın sonucunda salgılanan maddeler diğer organları da etkiler ve buna bağlı olarak ateş, kilo kaybı, güçsüzlük ve iştah azalması gibi belirti ve bulgular gelişebilir.

Behçet hastalığı; tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler, göz ve deri bulguları, vasküler, nörolojik ve sindirim sisteminde lezyonlar gösteren bir hastalıktır. Dünya çapında en sık Türkiye’de görülmektedir. Behçet hastalığının tedavisi genellikle semptomlara ve hastalığın şiddetine bağlı olarak değişir. İlaçlar, inflamasyonu azaltmaya ve belirtileri kontrol altında tutmaya yönelik olarak kullanılır. Kolşisin, adalimumab ya da methotrexate gibi immünsüpresif ilaçlar Behçet hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır.

Cam kemik sendromu; kemiğin temel maddesini oluşturan bağ dokusundaki kalıtsal bir bozukluğa bağlı gelişen anormal derecede kırılğan kemikler ile karakterize olan bir durumdur. Bu hastalık yeni doğan döneminden yetişkinliğe dek sürer ve tedavisi yoktur (Pak, 2017).

Mukopolisakkaridoz Tip I (Hurler Sendromu); lizozomal depo hastalıkları arasında yer alır ve genellikle çeşitli enzim eksikliklerine bağlı olarak ortaya çıkar. Görülme sıklığı 100.000 doğumda 1’dir. Elaprased (İdraparin®), Mukopolisakkaridoz Tip I tedavisinde kullanılan bir yetim ilaçtır.

Tablo 2. Nadir Hastalıkların Prevalansları (KARABULUT & DÜNDAR, 2010)

Hastalıklar	Tahmini Prevalans (Her 100.000 kişi için)
Spina Bifida	50
Noonan Sendromu	50
Familial Melanoma	46,8
Fallot Tetralojisi	45
Otizm	45
Triple-X Sendromu	42,5
Non-Hodgkin Malign Lenfoma	36
Marfan Sendromu	30
Retinitis Pigmentoza	27,5
Sindaktili Tip 1	25
Familial Uzun QT Sendromu	25
Nörofibromatosis Tip 1	25
Preaxial Polidaktili	25
VATER Sendromu	23
Prader-Willi Sendromu	10,7
Sirenomelia	1 (doğumda)

Nadir hastalıkların morbidite ve mortalitesinin azaltılması için gerekli ilaçların bulunabilmesi ve erişilebilmesi büyük önem arz etmektedir. Örneğin pifrenidon®'un yakın zamanda üretilmesine kadar, hayatta kalma ihtimali %50 olan nadir bir hastalık idiopatik pulmoner fibrozlu hastalar için akciğer nakli tek tedavi seçeneği olmaktaydı. Yetim ilaçlara erişimin kolaylaştırılma gerekliliğine rağmen, nadir hastalıklara yönelik mevcut tedaviler yetersiz kalmaktadır. İstatistiksel olarak, nadir hastalıklardan muzdarip olan hastaların %10'undan azı hastalığa özgü tedavi alabilmektedir (Gammie et al., 2015).

Nadir hastalıkların teşhisleri ve tedavileri zordur ve bu zorluğun temel sebeplerinden birisi de doktorların bu hastalıklarla ilgili deneyim ve bilgi eksikliğidir. Hastaların ve hasta yakınlarının da bu hastalıkla ilgili farkındalığı düşük seviyede olduğundan hastaların doğru zamanda doğru tanıyı almaları ve tedaviye başlamaları zorlaşmaktadır (GÜLHAN, 2018; ÜREK & KARAMAN, 2019). Aynı zamanda bu hastalıkların tedavilerinin maliyet yüksekliği sebebiyle nadir hastalıkların araştırılması, tedavisi ve hastaları ihmal edilmiştir (ÜREK & KARAMAN, 2019). Şu anda ABD'de 7000'den fazla nadir hastalık bulunmasına rağmen FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi)'den onaylı 500'den az tedavi bulunması bu ihmali gösterir niteliktedir (Attwood, Rask-Andersen, & Schiöth, 2018). Bazı ülkelerde nadir hastalıkların görülme sıklıkları Tablo 3'de ifade edilmiştir.

Tablo 3. Ülkelere göre nadir hastalıkların görülme sıklıkları (Schouten, 2020)

Ülke	Bilinen Prevalans
Avrupa Birliği	10.000'de 5
Amerika Birleşik Devletleri	Popülasyona oranla 200.000'den az
Birleşik Krallık	2.000'de 1
Arjantin	2.000'de 1
Brezilya	100.000'de 65
Norveç	10.000'de 5
İsviçre	10.000'de 5
Avustralya	10.000'de 5
Japonya	Popülasyona oranla 50.000'den az
Rusya	10.000'de 1

TÜRKİYE' DE NADİR HASTALIKLAR

Nadir hastalıklar Türkiye'de her 16 kişiden 1'inde görülürken; Türkiye'de 5 milyon, dünyada yaklaşık 350 milyon kişi nadir bir hastalığa sahiptir. Bu hastalıkların Türkiye'de görülmesindeki en büyük sebebin akraba evlilikleri olduğu düşünülmektedir (ÜREK & KARAMAN, 2019). Türkiye'de 1970- 1987 yılları arasında 55.175 evlilikte yapılan bir çalışmada akraba evliliği oranı %21,21 olarak bulunmuştur. Bu evliliklerin büyük bir kısmının ise birinci kuzenle olduğu saptanmıştır. Avrupa Birliği ülkelerinde akraba evlilikleri oranı binde 3 ila 10 iken, Türkiye'de bu oranın çok daha yüksek olması, nadir hastalıkların ülkemizde daha yoğun görülmesini açıklamaktadır. Türkiye'de akraba evliliği, bölgelere göre oransal olarak %20-25 arasında değişmektedir. Akraba evliliklerinden doğan çocuklardaki otozomal çekinik hastalıkların görülme olasılığı Türkiye ortalamasından yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre Türkiye'de yaklaşık 5-7 milyon kişinin nadir hastalıklardan etkilenmiş olduğu düşünülmektedir (KARABULUT & DÜNDAR, 2010). Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB)'e bağlı Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü (TÜHKE) kurumu bu konuda çalışmalarını hızlandırmış ve yakın zamanda *nadir hastalıklar raporu*'nu yayınlamıştır (SATMAN, GÜDÜK, & ERTÜRK, 2019). Ülkemizde nadir hastalıklar konusuna verilen önem, bu alanda yapılacak daha fazla araştırma ve destekle daha etkili çözümler bulunması gerektiği gerçeğini vurgular.

YETİM İLAÇLAR

Nadir hastalıkların tedavi süreçlerinin maliyetli olması ve bu hastalıklarda kullanılan ilaçların satışının az olması, ilaç firmalarını ilaç araştırma ve geliştirmesi açısından çekimser bırakmış ve yetim ilaç kavramını ortaya çıkarmıştır. Tanım olarak yetim ilaçlar, nadir hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar anlamına gelmektedir. Yetim ilaçların geliştirilmesindeki sorunlarla

beraber ilacın ticarileştirilmesiyle alakalı güçlükler de bulunmaktadır. Bunlardan bazıları klinik çalışmalarla ilgili zorluklar, klinik bulguların değerlendirilmesi, maliyet ve pazar imkânı gibi güçlüklerdir. Bu ilaçların yetim ilaç şeklinde adlandırılmasının nedeni hastalıktan etkilenen kişi sayısının az olmasıyla beraber tedavideki ilaçların üretiminin şirketler tarafından kısıtlanmasıdır. Yetim ilaçlara olan yatırımların kısıtlı olmasının sebebi olarak gösterilen bazı hastalıklar şöyledir; kanser, kardiyovasküler hastalıklar, genetik hastalıklar, göz hastalıkları, otoimmün hastalıkları, kan hastalıkları, nörolojik hastalıklar ve organ nakilleri (KÖKEN et al., 2018; ÜREK & KARAMAN, 2019).

Tablo 4. *Avrupa’da nadir hastalıklar için onaylanan ilaçlar (Kontoghiorghe, 2014)*

Nadir Hastalıklar	Onaylanan İlaçlar
Lösemiler, lenfomalar ve ilgili hastalıklar	-Ofatumumab (Kronik lenfositik lösemi) -Nilotinib (Kronik miyoleid lösemi) -Kladribin (Tüylü hücreli lösemi)
Pulmoner hipertansiyon	-İloprost (Birincil pulmoner hipertansiyon) -Ambrisentan ve Sildenafil sitrar (Pulmoner arteriyel hipertansiyon)
Karsinomlar ve ilgili hastalıklar	-Sorafenib tosilat (Hepatoselüler karsinom, renal hücreli karsinom) -Mitotan (Adrenal kortikal karsinom) -Mifamurtid (Osteosarkom)
Şelatlayıcı ilaçlar ve hemoglobinopati ile ilişkili hastalıklar	- Deksrazoksan (Antrasiklin ekstrevasyonu) -Hidroksikarbamid (Orak hücreli anemi) -Çinko asetat dihidrat (Wilson hastalığı)

Yetim ilaçlar genellikle diğer farmasötik ürünlerle aynı düzenleyici gelişim yolunu takip eder; farmakokinetik ve farmakodinamik, dozaj, stabilite, güvenlik ve etkinlik. Ancak, gelişim momentumunu sürdürebilmek için bazı istatistiksel yükler azaltılmıştır. Örneğin, yetim ilaç düzenlemeleri genellikle hastalıktan etkilenen kişi sayısı 1.000’den azsa faz III klinik denemesinde 1.000 hastayı test etmenin mümkün olmayabileceğini kabul eder.

Yetim ilaç geliştirmeye yönelik hükümet müdahalesi çeşitli şekillerde gerçekleşir:

- Vergi teşvikleri
- Tekel hakları (geliştirilmiş patent koruması ve pazarlama hakları)
- Araştırma teşvikleri
- Araştırma ve geliştirmeye destek veren bir devlet işletmesi oluşturma

(Gibson, Raziee, & Lemmens, 2015).

Japonya

Bir ilacın Japonya’da nadir ilaç olarak isimlendirilebilmesi için üç koşulu sağlaması gerekmektedir. Bunlardan biri hastalığın 50.000’den az prevalansa sahip olmasıdır. Bir diğer koşul ilacın Japonya’da başka bir tedavisi olmayan hastalığı ya da durumu tedavi etmesi, ayrıca önerilen ilacın Japonya piyasasındaki diğer ilaçlardan üstün özellikte olması gerekmektedir. Ayrıca, ilacın başvuru sahibinin bu ilacın gerekliliğini desteklemesi için bilimsel dayanaklara ve net bir ürün geliştirme planına sahip olması gerekmektedir. Klinik denetlemelerin tamamlanması ardından Yeni İlaç Başvurusu sunulabilmektedir. Japonya’da yakın tarihte onaylanan yetim ilaçlara; HIV enfeksiyonu için Glaxo firmasının üretmiş olduğu Lexiva® (Fosamprenavir®), Fabry hastalığı için Genzyme’nin piyasaya sürmüş olduğu Fabrazyme® (Agalsidase® beta) ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu için Novartis’in geliştirdiği Visudyen® (Verteporfin®) ilaçları örnek verilebilir (Sharma et al., 2010).

Avustralya

Avusturalya’da yetim ilaç, herhangi bir zamanda 2.000 kişiden az kişiyi etkileyen hastalıkları veya durumları tedavi etmek amacıyla kullanılan ilaçlardır. Bir ilacın Avustralya’da yetim ilaç statüsü kazanabilmesi için başvurunun neden yetim ilaç olduğunu göstermesi gerekir (Sharma et al., 2010).

Kanada

Kanada’da, yetim ilaçlar için spesifik bir mevzuat bulunmaktadır. Kanada Sağlık Kanunu’nda ve Gıda ve İlaç Kanunu’nda yetim ilaçlara dair belirli düzenlemeler yer almaktadır. Bu düzenlemeler, nadir hastalıkları olan bireylerin tedavilerine erişimlerini kolaylaştırmayı amaçlamaktadır. Yetim ilaçların ülkede kullanım için onay sürecini Health Canada yürütmektedir.

Tayvan

Tayvan’da resmi tanıma göre her 10.000 kişide 1 olan hastalıklara nadir hastalıklar denmektedir. 9 Şubat 2000’de Tayvan Yasama Meclisi, Tayvan’daki nadir hastalıkların teşhis ve tedavisi için ‘Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar’ yasasını uygulamaya sokmuştur. Bu kanunla, ürünlerin tedarik, üretim ve AR-GE’sini teşvik ederek hastaların tedavileri için ilaçlara daha kolay erişmelerinin sağlanması amaçlanmıştır. Çıkarılan kanunun uygulanması için Tayvan Sağlık Bakanlığı, Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçları İnceleme komitesi kurmuştur. 2006 yılının Nisan ayı sonundan beri Tayvan hükümeti 159 hastalığı nadir hastalık kategorisinde sınıflandırmıştır ve böylece hastalarını ‘Nadir Hastalık Kontrolü ve Yetim İlaç’ kapsamında korumuştur. Tayvan Nadir Hastalıklar Vakfı 2.252 kişiyi etkileyen 191 nadir hastalığa sahip hastalara hizmet vermektedir. Bugüne kadar 77 yetim ilaca devlet tarafından onay verilmiştir.

Yasaya göre bu ilaçlar ithal edilebilmekte ve Ulusal Sağlık Sigortası 77 yetim ilacın 56'sına geri ödemede bulunmaktadır (Sharma et al., 2010).

Kore

Kore'ye göre yetim ilaç, 20.000'den az kişinin sahip olduğu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlardır. İlaçların piyasaya sürülebilmesi için Kore'de üretiliyorsa toplam üretim maliyetinin 5 milyar Won'dan (5 milyon ABD Doları) az, Kore dışında üretiliyor ithal ediliyorsa ilacın toplam ithalat değeri 5 milyon ABD dolarından az olması gerekmektedir. Kore'de yetim ilaçlar hastalara ilaç şirketleri ya da Kore Yetim İlaç Merkezi tarafından sağlanmaktadır. 2002 Ekim ayından bugüne 130'dan fazla yetim ilaç onaylanmıştır. Kore'de yetim ilaç başvuru sürecinin onaylanması yaklaşık 6-9 ay sürmektedir. Kore'de yakın zamanda onaylanmış olan bazı yetim ilaçlara, Abbott'ın HIV enfeksiyonuna yönelik üretmekte olduğu Kaletra® (Lopinavir + Ritonavir) kapsülleri ve çözeltileri, maligniteye bağlı hiperkalsemi ve osteoliz tedavisine yönelik Schering Plough'un piyasaya sürdüğü Bonafos® (Disodyum Klodronat) kapsülleri ve çözeltileri örnek olarak verilebilir (Sharma et al., 2010).

Yetim ilaçların araştırma ve geliştirmesi üzerine katkı sağlamak amacıyla birçok ülkede yasal düzenlemeler yapılmıştır. İlk olarak 1983 yılında ABD'de yasal düzenlemeler yapılmış ve sırasıyla 1993 yılında Japonya, 1996 yılında Kanada, 1998 yılında Avustralya, 1999 yılında Çin, 2000'de Avrupa Birliği, 2010'da Kolombiya, 2011'de Şili ve Arjantin, 2012'de ise Meksika'da düzenlemeler gerçekleştirilmiştir. Türkiye'de ise yetim ilaçlar 2008'de çıkarılan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik içerisinde yer almaktadır. Yönetmeliğin tanımlayan kısmında yer alan dördüncü maddesinde yetim hastalık, yetim ilaç veya durumların tamamında kullanılan ilaçların tamamı olarak tanımlanmıştır. Araştırma başvurusu ve izni kısmında 17'nci maddesinin 4'üncü fıkrasında "Bakanlık, etik kurul onayı olmayan hiçbir çalışmaya izin vermez. Ancak kuş gribi, ağır akut solunum yetersizliği sendromu (SARS) ve kırım-kongo kanamalı ateşi hastalığı gibi tedavisi henüz yeterince bilinmeyen ve üzerinde klinik araştırma yapılması elzem olan hastalıklar ile yetim ilaçlar üzerinde yapılacak araştırmalar için başvuru doğrudan bakanlığa yapılır" ifadesi yer almaktadır (KÖKEN et al., 2018).

Nadir hastalıklarla ilgili dünya genelinde birçok çalışma yürütülmektedir. Bunlardan birisi de Orphanet veri tabanıdır. Orphanet, 1997 yılında Fransa'da kurulmuş AB tarafından desteklenen bir veri tabanıdır. 6 dilde hizmet vermekte olan bu veri tabanında Nisan 2019'dan bu yana 5.856 nadir hastalık yerini almıştır. Hükümetlerin yanı sıra toplum tarafından da nadir hastalıklara karşı farkındalık son yıllarda oldukça artmıştır (ÜREK & KARAMAN, 2019).

Orphanet'in sunduğu hizmetlerden bazıları şunlardır:

- Yetim ilaçların envanterleri,

- İngilizce, İspanyolca, Fransızca, Almanca, Portekizce ve İtalyanca olmak üzere 6 dilde nadir hastalıklar ansiklopedisi,
- Nadir hastalıkların güncel uzman görüşlerine göre ayrıntılı envanterleri,
- İki haftada bir olmak üzere yayımlanan ‘OrphaNews’ haber bülteni,
- Sitede bulunmakta olan ‘tanı aracı’ (semptomlar yoluyla arama) ve bunun kullanımı konusundaki açıklamalar,
- Her yıl yıllık olarak yayımlanan faaliyet raporları (Çalık, 2020).

Hükümetlerin yanında toplumun da nadir hastalıklara karşı farkındalığı artmıştır. Dünya çapındaki milyonlarca insana ulaşabilme, insanları eğitebilme ve onları örgütleyebilmesi açısından internet faydalı bir aracı olmuş ve toplumda farkındalık oluşturmuştur. Bu kapsamda oluşturulan hasta savunuculuğunun başında ABD’de 1983 yılında kurulmuş olan Nadir Hastalıklar Ulusal Örgütü (National Organisation of Rare Disorders-NORD) ile Avrupa’da 1997 yılında kurulan Avrupa Nadir Hastalıklar Örgütü (European Organization on for Rare Diseases-EURORDIS) başı çekmektedir (ÜREK & KARAMAN, 2019).

NORD (2019), nadir hastalıkları olan kişiler ve bu kişilere hizmet eden kuruluşlar için çalışan bir örgüt olarak çalışmalarını sürdürmektedir. Nadir hastalıklar için temel araştırmaları ve yeni tedavileri teşvik etmek için finansal teşvikler sunmaktadır. EURORDIS (2019) ise, Avrupa’da nadir görülen bir hastalıkla yaşayan 30 milyonu aşkın insanın hayatını iyileştirmek için birlikte çalışan 70 ülkeden 851 hasta organizasyonunun benzersiz ve kâr amacı gütmeyen bir organizasyonudur. Bu kuruluşun koordine etmesiyle her yıl şubat ayının son gününde Nadir Hastalık Günü düzenlenmektedir. Nadir Hastalık Günü’nün temel amacı, halk ve karar vericiler arasında nadir görülen hastalıklar ve bunların hasta yaşamı üzerindeki etkileri konusunda farkındalık oluşturmaktır (ÜREK & KARAMAN, 2019).

Türkiye’de yakın zamanda 9 farklı Nadir Hastalık Derneği’nin (Albinizm Derneği, Kistik Fibrozis Aile Yardımlaşma Derneği, Mukopolisakkaridoz Lizozomal Depo hastalıkları Derneği, NCL Hastalığı ile Mücadele ve Dayanışma Derneği, PKU Aile Derneği, Pulmoner Hipertansiyon ve Skleroderma Hasta Derneği, Sistinozis hastaları Derneği, SMA Hastalığı ile Mücadele Derneği ve Yüzümle Mutluyum Derneği) bir araya gelmesiyle birlikte Nadir Hastalıklar Ağı kurulmuştur. Nadir Hastalıklar Ağı; nadir hastalar ve hastaların yakınları tarafından, Türkiye’de ve Dünya’da bilinmeyen nadir yaşamlara dikkat çekmek amacıyla ve sorunlara beraber pratik, akılcı, kalıcı çözümler üretmek ve bu çözümlerin hayata geçirilmesini sağlamak için oluşturulmuştur (ÜREK & KARAMAN, 2019).

Türk Sağlık Bakanlığı'nda, belirli teşvikler için yasal altyapıyı belirleme ve rehberlik belgelerini sağlama çalışmaları devam etmektedir. Yerli ilaç endüstrisinin büyümesini teşvik etmek ve yabancı yatırım çekmek, Türkiye ve Ortadoğu için her zaman cazip seçenekler olmuştur. Bu bağlamda, 1990 yılından itibaren Türkiye'de Bilimsel ve Biyoteknolojik Araştırma Parkları kurulmuştur; bunlardan 32'si üniversiteler, araştırma enstitüleri ve endüstri için ortak bir araştırma ortamı sağlama, bilgi ve teknoloji alışverişini mümkün kılma amacını gerçekleştirmek üzere etkin bir şekilde faaliyet göstermektedir. Hastaların, henüz lisanslanmamış olan yetim ilaçlara erişimi Türkiye'de belirli yollarla mümkündür. Bunlardan biri, Türk Sağlık Bakanlığı resmi web sitesinde bulunan kılavuzlarda tanımlanan 'off-label kullanım'dır. Bu süreç, belirli bir hastanın başlangıç doktoru tarafından başlatılan hasta özel bir başvurudur. Nadir hastalık hastalarının yetim ilaçlara erişim sağlamak için başka bir yol, Türk Sağlık Bakanlığı tarafından çok iyi tanımlanmış olan ve hastaya ücretsiz erişim sağlayan bir insanî program olan "şefkatli kullanım programı"dır. Şefkatli kullanım programı, mevcut lisanslı ilaçlarla başarıyla tedavi edilemeyen ve Türkiye'de lisanslanmamış bir ilaca erişim imkânı olmayan hastalıklardan muzdarip hastaları kapsar. Şefkatli kullanım programı başvurusu, teşhisi onaylayan ve hasta bakımından sorumlu olan doktor tarafından hastanın başına yapılmaktadır. Klinik denemeler de, lisanssız yetim ilaçlara hastaların erişimi açısından çok önemlidir. Türk Sağlık Bakanlığı'na bağlı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun son verilerine göre, 2012 yılında 162 klinik deneme başvurusu yapılmış olup, bu denemelerin 24'ü (%14,8) yetim ilaç araştırması ve/veya hastalığın nadir hastalık olarak belirtildiği denemelerdir (Lbars, İrmak, & Akan, 2014).

SONUÇ

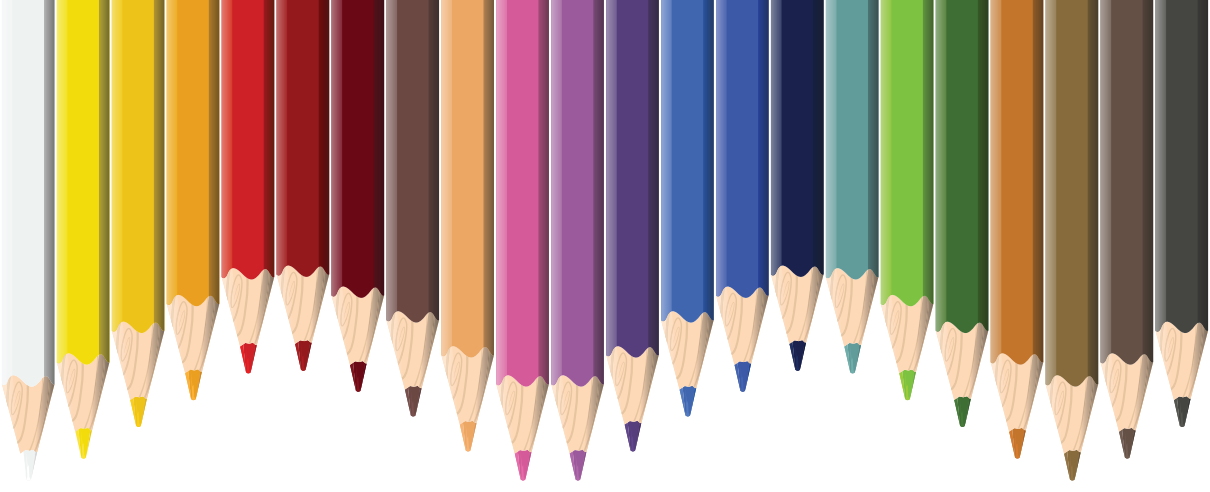
İlaç şirketlerine nadir hastalıkları tedavi eden ilaçlar üretmeleri için verilen çok büyük teşvikler, istismara da yol açabilmektedir (Simoens, 2011). İlaçlar birden çok durumu tedavi etmek için kullanılabildiği için, şirketler, hükümet kurumlarına nadir ilaçlar olarak başvuru alan ilaçları mali yardım almak için kullanabilmekte ve ardından kârlarını artırmak amacıyla geniş bir nüfusa pazarlayabilmektedirler. Örneğin, AstraZeneca'nın kolesterol ilacı Crestor®, nadir bir hastalık olan pediatrik familial hiperkolesterolemiyi tedavi etmek amacıyla dosyalanmıştı. İlaç nadir ilaç statüsü için onaylandıktan ve AstraZeneca vergi indirimleri ve diğer avantajları elde ettikten sonra, AstraZeneca daha sonra ilacın diyabetiklerde kolesterol tedavisi için FDA onayı alması için başvuruda bulunmuş ve onay almıştır.

Nadir hastalıkların teşhisi ve tedavisinin zor ve maliyetli olması dünya çapında bir sorun olmaya devam etmektedir. Günümüzde 6000-8000 nadir hastalığın varlığının, dünya nüfusunun %6-8'ini etkilediği tahmin edilmektedir (Gammie et al., 2015). Nadir hastalıkların zorluklarından biri tedavi sağlanması için gerekli ilaca ulaşım problemidir. Yetim ilaçların geliştirilmesinde ve ticarileştirilmesinde birçok sorun bulunmaktadır. Klinik çalışmalar, ilacın maliyeti ve pazarlamasıyla alakalı problemler bunlardan bazılarıdır. Dolayısıyla bu hastalıklardan mustarip hastaların gerekli tedaviye ulaşmaları sık görülen hastalıkların tedavilerinden geri kalmıştır. Ancak son zamanlarda nadir hastalıklarla ve yetim ilaçlarla ilgili araştırmalar ve geliştirmeler hızlanmıştır. Bu ilaçların araştırılma ve geliştirilmesiyle ilgili yasal düzenlemeler de ilk defa 1983 yılında ABD'de başlamış olup diğer ülkelerin de katılımıyla hızlanarak devam etmektedir (KÖKEN et al., 2018). Devletlerin yanında toplumun da bu konu hakkındaki duyarlılığı arttığından, insanlar örgütlü olarak çalışmaya başlamışlar ve bu yolda nadir hastalıkları olan hastalara destek olmuşlardır (ÜREK & KARAMAN, 2019). Böylece bu gelişmelerle nadir hastalıklara sahip insanların da diğer hastalar gibi tedaviye ulaşabilmeleri her geçen gün umut verici şekilde artmaktadır.

KAYNAKLAR

- ATALAY, S. (2020). Recent Issues on Accessibility To Orphan Drugs and Policy Implications, 3.
- Attwood, M. M., Rask-Andersen, M., & Schiöth, H. B. (2018). Orphan Drugs and Their Impact on Pharmaceutical Development. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(6), 525–535. Retrieved 5 December 2023 from <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.03.003>
- Çalık, F. Y. (2020). Avrupa Referans Ağları ve Nadir Hastalıklar Konusunda Türkiye'deki Durum.
- Drummond, M., & Towse, A. (2014). Orphan drugs policies: A suitable case for treatment. *European Journal of Health Economics*, 15(4), 335–340. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0560-1>
- Gammie, T., Lu, C. Y., & Ud-Din Babar, Z. (2015). Access to orphan drugs: A comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS ONE*, 10(10), 1–24. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140002>
- Gibson, S., Raziee, H. R., & Lemmens, T. (2015). Why the Shift? Taking a Closer Look at the Growing Interest in Niche Markets and Personalized Medicine. *World Medical & Health Policy*, 7(1), 3–27. Retrieved 6 December 2023 from <https://doi.org/10.1002/WMH3.131>
- GÜLHAN, İ. (2018). Nadir Hastalıklar ve Avrupa Birliği Sağlık Politikasında Derinleşme: Avrupa Referans Ağları. *Çalışma ve Toplum*, 3(58), 1287–1306. Retrieved 5 December 2023 from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ct/issue/71821/1155389>
- KARABULUT, S. Y., & DÜNDAR, M. (2010). Türkiye'de nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar; medikal ve sosyal problemler. *Erciyes Tıp Dergisi*, 32(3), 195–200. Retrieved 5 December 2023 from <http://search/yayin/detay/109446>
- KÖKEN, A. H., HAYIRLIDAĞ, M., & BÜKEN, N. Ö. (2018). Sağlık Hakkı Bağlamında Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar. *Türkiye Klinikleri Medical Ethics, Law and History - Special Topics*, 4(1), 91–98. Retrieved 5 December 2023 from <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-saglik-hakki-baglaminda-nadir-hastaliklar-ve-yetim-ilacilar-81297.html>
- Kontoghiorghis, C. N. (2014). World health dilemmas: Orphan and rare diseases, orphan drugs and orphan patients. *World Journal of Methodology*, 4(3), 163. Retrieved from <https://doi.org/10.5662/wjm.v4.i3.163>
- Lavandeira, A. (2002). Orphan drugs: legal aspects, current situation. *Haemophilia*, 8(3), 194–198. Retrieved 5 December 2023 from <https://doi.org/10.1046/J.1365-2516.2002.00643.X>
- Lbars, H., Irmak, D. K., & Akan, H. (2014). Orphan Drugs : R & D Challenges with Updates from Turkey and Middle East Countries. *Journal for Clinical Studies*, 6(2). Retrieved from <https://www.incresearch.com/sites/default/files/articles/AT0045 INC Research article - rare disease March 2014.pdf>

- Nguengang Wakap, S., Lambert, D. M., Olry, A., Rodwell, C., Gueydan, C., Lanneau, V., ... Rath, A. (2020). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, 28(2), 165–173. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
- Pak, M. D. (2017). Nadir Hastalıklarda Sosyal Hizmetin Rolü. *Sağlık ve Toplum*, 27(3), 3–13. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/331876099>
- SATMAN, İ., GÜDÜK, Ö., & ERTÜRK, M. Y. N. (2019). NADİR Hastalıklar Raporu. *Tuseb.Gov.Tr*. Retrieved from http://www.tuseb.gov.tr/tuhke/uploads/genel/files/haberler/nadir_hastaliklar_raporu.pdf
- Schouten, A. (2020). Selected Government Definitions of Orphan or Rare Diseases. *Knowledge Ecology International*, 1–13. Retrieved from <https://www.keionline.org/wp-content/uploads/KEI-Briefing-Note-2020-4-Defining-Rare-Diseases.pdf>
- Sharma, A., Jacob, A., Tandon, M., & Kumar, D. (2010). Orphan drug: Development trends and strategies. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2(4), 290. Retrieved 5 December 2023 from <https://doi.org/10.4103/0975-7406.72128>
- Simoens, S. (2011). Pricing and reimbursement of orphan drugs: The need for more transparency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(1), 1–8. Retrieved 6 December 2023 from <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-42/FIGURES/1>
- ÜREK, D., & KARAMAN, S. (2019). ÖNEMLİ BİR HALK SAĞLIĞI SORUNU OLARAK NADİR HASTALIKLAR VE YETİM İLAÇLAR. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 22(4), 863–878. Retrieved 5 December 2023 from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hacettepesid/issue/51008/665470>



Bölüm 13

VERTİGOYA KLİNİK YAKLAŞIM-TANI VE AYRICI TANI

Selen İLHAN ALP¹

1 Doç. Dr, TC Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Orchid ID:
0000-0003-2146-4712

Giriş ve Tanım:

Vertigo poliklinik ve acil servislerde sıklıkla karşılaştığımız, hastanın kendini veya etrafını dönüyormuş gibi hissettiği bir hareket illüzyon halidir. Klinik olarak sendromik özellikler taşıyan bir belirtidir. Hastalar baş dönmesi şeklindeki belirtilerini genellikle vertigo hastalığı olarak ifade etse de bu durum, birçok nedenden veya anatomik bölgenin etkilenmesinden dolayı ortaya çıkmaktadır. Metabolik, enfeksiyon veya nörolojik kaynaklı olabileceği gibi psikiyatrik nedenlerden de kaynaklanabilir. İç kulak, orta kulak, serebellar, beyin sapı, vizüel-vestibüler çekirdekler, talamus ve kortekse giden tüm yolların lezyonlarında gözlenebilir (Brandt, Dieterich, ve Sturpp, 2014).

Baş dönmesinin prevalansının toplumda %15-35 oranında olduğu ve her 5 yaş artımında da %10 artışı bildirilmiştir (Parnes, Agrawal ve Atlas, 2003). Multidisipliner nedenleri olması nedeniyle ayrıntılı inceleme gerektirmekte ve bazen tedavi süreci de zor olmaktadır. Hastalar değerlendirildiğinde baş dönmesinin çok geniş bir yelpaze şeklinde tarif edildiği görülmektedir. Gerçek vertigo tablosundan, sersemlik, denge bozukluğu, başta sersemlik hissi, başta hafiflik hissi gibi birçok tanımlama ifade edilmektedir. Bu nedenle şikayetin tanımlanması çok önemlidir. Baş dönmesi şeklinde tarif edilen belirtiler %40 periferik vestibüler, %15 psikiyatrik, %25 presenkop/denge bozukluğu, %10 sersemlik, %10 santral sinir sistemi lezyonlarına bağlıdır. Hastanın hikayesi ve nörolojik muayenesi ile tanı kabaca konmakta fakat etyopatogenez için ileri tetkikler gerekebilmektedir (Bayındır ve Kalaycıoğlu, 2010; Nauhauser, 2016; Parnes, 2003).

Baş dönmesi ve dengesizlik birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetinde polikliniklere başvuru şikayetleri arasında ilk 10 sırada ve oldukça yaygındır (Zwergal, Feil, Schniepp ve Strupp, 2020).

Patofizyoloji

Vertigonun patofizyolojiyi anlamak için anatomik yapıyı değerlendirmek gerekir. Denge sistemi santral ve periferik olmak üzere iki bölümde değerlendirilir. Periferik sistemi oluşturan yapılar vestibüler labirent ve vestibüler sinir iken vestibüler çekirdekler, serebellum, beyin sapı, medulla spinalis, vestibüler korteks santral kısmı oluşturmurlar. Santral sinir sistemi, periferik organlar aracılığıyla aldığı bilgiyi işler ve refleksler ile dengeyi düzenler (Bayındır, 2010).

Vestibüler labirent iki farklı yapıdan oluşur. Bunlar kemik ve membranöz yapıdır ve temporal kemiğin pars petrozusunda yer alır. Fonksiyonel bölüm olan membranöz labirent, kemik labirent içerisinde bulunur ve endolenf sıvısı ile doludur. Vestibüler labirent doğrusal ve açısız baş hareketlerini algılayan farklı üç semisirküler kanal ve iki otolitik organdan yapılmıştır. Semisirküler kanallar (lateral, süperior ve posterior) birbirlerine dik açıyla yerleşmiş olup

rotasyonel hareketlerin saptanmasından sorumludur. Semisirküler kanallardaki tüy hücreleri kupula adı verilen jelatin tabakanın altında sonlanırlar. Açışal hızlanma kupula ve tüy hücrelerinin defleksiyonuna, hareketin yönüne göre birbirini takip eden hiper-depolarizasyonuna neden olur. Utrikulus ve sakculus otolitik organlardır ve doğrusal hızlanmayı tespit etmekte görevlidir. Bunların içinde makula adı verilen küçük duysal alan, birçok kalsiyum karbonat kristallerinin gömülü bulunduğu ve statokonia adı verilen jelatin tabakası ile örtülüdür ve bunlardan tüy hücreleri şeklinde siliyalar uzanır. Hücreler vestibüler sinirin duysal aksonlarıyla sinaps yaparlar. Başın hareketleri ile tüy hücrelerinde stimölasyon ve defleksiyon olur.

Vestibüler sistemin denge sistemi kompleksi içinde görevleri şöyle sıralanabilir (Bayındır, 2010):

- a. Baş pozisyonu ile dengenin sağlanması için elektriksel uyarılarla merkezi sinir sistemine aktarmak;
- b. Baş hareketleri esnasında görüşü sağlamak amacıyla cisimlerin görüntülerini retinada sabitlemek;
- c. Vücudu dengede tutmak için iskelet kaslarının tonusunda etkili olmaktır.

Merkezi sinir sisteminin network çalışması göz önüne alındığında; vestibüler sistemin talamus, görme merkezi, işitme sistemi, serebellum ve beyin sapı ile bağlantıları nedeniyle, bu merkezlerin etkilendiği bozukluk ve hastalıklarda vertigo, sersemlik hissi, fenalık hissi, baş dönmesi ve dengesizlik şeklinde semptomlar gözlenebilir. Epileptik nöbetten-migrenöz baş ağrısına, demiyelizan hastalıktan serbrovasküler hastalığa kadar birçok neden tespit edilebilir (Baydan ve Yılmaz, 2018; Zwergal, 2020).

Vestibüler bozukluğu olan hastalarda tanı ve tedaviyi belirlemede hikaye, fizik, nörolojik değerlendirme, denge sistem muayenesi ve radyolojik incelemeler yol göstericidir.

Hikaye

Periferik vertigoların klinik tabloları şiddetli vertigo, bulantı, kusma, düşme hissi gibi oldukça gürültülü olmasına rağmen selim gidişlidir. Santral baş dönmelerinde ise klinik bulgular genellikle daha hafif ve yavaş yerleşimlidir. Dikkatlice alınacak bir öykü ile semptomun çıkış yeri ve etyolojisi hakkında bilgi sahibi olmak mümkündür. İleri tetkik ve testler öyküden daha sonra yapılmalıdır.

Hastadan alınan anamnezde dikkat edilmesi gereken konu gerçek bir baş dönmesini mi yoksa diğer denge bozukluklarını mı ifade ettiğinin tespitidir. Bununla beraber son zamanlarda geçirilen bir solunum yolu enfeksiyonunun varlığı, kronik hastalıkları, geçirilmiş travmalar, operasyon öyküsü, kullandığı

muhtemel ototoksik ilaçlar, alkol ve sigara gibi alışkanlıkları, uzun süren araç veya uçak yolculuğu, uzun süren yatak istirahati, anksiyete veya yorgunluk gibi baş dönmesine neden olabilecek faktörler araştırılmalıdır (Moulin, 2003).

Diğer bir hususta vertigonun süresidir. Saniyeler süren bir atak BPPV'yi (benign paroksizmal pozisyonel vertigo), dakikalar vasküler sebepleri, saatlerce sürmesi Meniere hastalığını, günlerce devam etmesi vestibüler nöriti, haftalar veya aylarca devam etmesi ise nörolojik ve psikiyatrik nedenleri gösterir. Anamnezde ayrıca otolojik ve diğer nörolojik eşlik eden belirtiler irdelenmelidir. Ek olarak vertigoyu tetikleyen nedenler de sorgulanmalıdır.

Değerlendirme

Sistemik Fiziksel Değerlendirme: Hastanın genel sistem muayenesi dikkatlice yapılmalıdır.

1. Ayrıntılı olarak inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon yöntemleri ile tüm sistemlerin değerlendirilmesi gerekir.

2. Otoskopik muayene: Kulak zarlarının görünümü değerlendirilerek perforasyon veya akıntı olup olmadığı araştırılır.

Nörolojik Sistem Değerlendirilmesi

a. Kafa çiftleri: Kranial sinirlerin fonksiyonları değerlendirilerek ek nörolojik patolojik bulgu araştırılır.

b. Serebellar testler: Bu testler ile ardı sıra hareketler ile disdiadokinezi, parmak burun testi ile dismetri, rebound veya asinerji gibi belirtilerin varlığı araştırılır. Göz hareketleri takibi ile nistagmus değerlendirilir. Spontan nistagmuslu hastadan gözlerini kapatıp kollarını öne uzatması istendiğinde kısa bir süre sonra kollarının spontan nistagmusun aksi yönüne kayması (past pointing) genellikle periferik vestibüler lezyonu destekler. Hastada spontan nistagmus olmadan serebellar testleri pozitif ise bu durum santral yerleşimli lezyonu düşündürür. Ayrıca nistagmusun tipi de belirleyicidir. Nistagmus vertikal özellikte ise genellikle santral patolojileri işaret ederken rotatuvar ya da horizontal nistagmus santral veya periferik kökenli olabilir.

c. Postural testler: Vücut postürünü değerlendiren testlerdir. Periferik kökenli vertigoda lezyon tarafına belirginleşme özellikle optik fiksasyonda daha belirgindir (Labuguen, 2006).

-Romberg testi: Hasta sabit ve ayakları bitişik vaziyette ayakta dururken, kolları yanda ve hasta emniyette olmak şartıyla gözleri kapatılır. Periferik vestibüler patoloji varlığında lezyon tarafına doğru düşme gözlenir.

-Unterberger testi: Gözleri kapalı ayakta duran hastadan kollarını öne doğru uzatması istendikten sonra yerinde sayması istenir. Hastada bir tarafa sapma olması periferik lezyonlarda patoloji yönünü gösterir.

-Tandem yürüyüş testi: Hasta bir çizgi üzerinde önce gözler açık olarak 5-6 metre yürümesi istenir sonrasında da işlem gözler kapalı olacak şekilde tekrarlanır. Gözler kapalı şekilde lezyon yönüne doğru sapma periferik sistemdeki lezyonu gösterir. Test yürüyüş arkaya veya geri geri olacak şekilde tekrarlandığında lezyon tarafına sapma oluşacaktır.

Vertigo tipini tespit etmek için ek manevralar yapılması gerekebilir. Bunlardan en önemlisi Dix-Hallpike manevrasıdır.

Dix-Hallpike testi: Hasta test konusunda bilgilendirilmelidir. Test ile vertigonun gözlenebileceği ve test süresince gözünün açık şekilde sabit bir noktaya bakması gerektiği ifade edilmelidir. Hasta sedyeye oturtulmalı fakat yattığı zaman başını sedyeden aşağı sarkıtılabileceği mesafe ayarlanmalıdır. Hasta, başını test edilen tarafa en az 45 derece çevirir. Akabinde hastanın başı desteklenerek hızlıca yatırılır. Baş muayene masasından 30 derece daha aşağıya sarkıtılmalıdır. Nistagmus izlenir ve bu kaybolduktan sonra kişi oturtulur (Dix ve Hallpike, 1952). Baş dönmesi ile başvuran bireylerde yapılması zorunlu olan testlerdendir. BPPV tanısı için yüksek oranda belirleyicidir. Aynı zamanda periferik vertigoda Dix-Hallpike testi birkaç kez arka arkaya tekrarlandığı zaman semptomların şiddeti azalır. Tedavi için de kullanılabilir. Merkezi sinir sistemi hastalıklarında ise genellikle klinikte değişiklik gözlenmez. Periferik vertigoda test başlangıcından nistagmus ortaya çıkışına kadar belli bir latans süre var iken santral vertigo da yoktur. Santral vertigoda test sırasında azalma yokken periferik vertigoda nistagmusun şiddeti giderek azalır (Singh ve Bhardwaj,2020).

Tetkik Yöntemleri:

Vertigo ve baş dönmesi nedenleri açısından rutin biyokimya, vitamin ve mineral tetkikleri, enfeksiyon şüphesi var ise enfeksiyon parametrelerinin bakılması uygun olur.

Santral vertigo nedenlerini ekarte etmek için, kranial manyetik rezonans (MR), karotis ve vertebral doppler USG gerekir.

Hastada aşağıdaki durumlar varsa MR inceleme yapılması önerilir:

- ✓ Hızlı ve akut gelişen baş dönmesi (serebellar inme)
- ✓ İlk kez ortaya çıkan baş ağrısı ile eşlik eden baş dönmesi (intrakranyal kanama)
- ✓ Nörolojik bulguların veya ataksinin eşlik ettiği akut vertigo tabloları (inme)
- ✓ Meniere hastalığını düşündürmeyen işitme kaybı ile izlenen dönmesinin varlığı (serebellopontin köşe tümörü)

Vertigo ve denge bozukluklarında ayrıca yapılabilecek tetkikler şöyle sıralanabilir (Bayındır, 2010).

a) Kalorik testler: Dış kulak yolundan verilerek horizontal semisirküler kanalı değerlendiren bir testtir. Endolenfte oluşan ısı değişikliği ve dağılımına verilen cevap esasına dayanır. Genelde vücut sıcaklığından 7-8 santigrat derece daha altında veya üstünde soğuk veya sıcak su enjeksiyonu yapılarak değerlendirilir. Soğuk su ile kupulanın utrikulustan uzaklaşması sonucu karşı tarafa vuran nistagmus, sıcak uyaran ile endolenfin yükselmesi ile aynı tarafa doğru nistagmus izlenir. Her iki kulağa uygulama sonrasında gözlenen nistagmusların büyüklükleri değerlendirilir.

b) Elektronistagmografi ve videonistagmografi: Vestibüler veya görsel uyaranlara karşı oluşan göz hareket ve pozisyonlarını ölçer. Videonistagmografi nistagmusu görsel olarak tespit eder.

c) Rotasyon sandalyesi: Santral vestibüler bozukluğu araştırmak veya sebat eden vestibüler patolojinin takibinde vestibülo-oküler refleksi değerlendirmede kullanılır.

d) Posturografi: Dengenin stabilitesini ölçmek için farklı vizüel ve somatosensörial uyaranların kullanıldığı testtir.

Ayrııcı Tanı:

Vertigo ön tanısıyla başvuran bir bireyde en önemli konu santral ve periferik vertigo tespitinin yapılması için eşlik eden belirtilerin değerlendirilmesidir. Böyle bir olguda baş dönmesinin ne kadar sürdüğü, özelliği, etrafın dönüp dönmediği, kişinin dönüyor hissinin olup olmadığı vertigoyu provoke eden faktörlerin mevcudiyeti, ek nörolojik belirtilerin varlığı, ataksi veya denge­sizliğin olup olmadığı, bulantı-kusmanı eşlik edip etmemesi, işitme kaybı ya da tinnitusun varlığı, provakatif tanısal manevrada tespit edilen nistagmus latansı ve süresi önemli, ayırt edici faktörlerdir (Bayındır, 2010; Brandt, 2014; Neuhauser, 2016; Parnes, 2003).

Periferik vertigodaki nistagmus rotatuar ya da horizontal tarzdadır ve hasta bakış yönünü sabitlediği zaman değişen karakterdedir. Santral nistagmus genellikle vertikal, horizontal veya rotatuar olup hasta bakışı ile değişiklik olmaz, nistagmus daha uzun süreli olur.

Santral vertigoda yürümeyi zorlaştıran dengesizlik daha belirgindir. Periferik vertigoda ise dengesizlik daha hafif olup, yürümeyi engellemez. Tinnitus ve işitme kaybı ise periferik vertigoda daha sık görülür. Nistagmus latansı (tanısal manevralarda izlenen) periferik vertigoda uzun iken santral vertigoda ya olmaz veya çok kısa sürelidir.

Periferik vertigonun ayırıcında yardımcı olan en önemli unsur provoke eden faktörlerin dikkatlice değerlendirilmesidir. Yataktan doğrulurken, kal-

karken, yukarıya doğru uzanma ya da boynun aşırı derecede ekstansiyonu gibi pozisyon değişikliği ile başlayan veya şiddetlenen baş dönmesi BPPV’i akla getirirken, kısa zaman önce geçirilmiş olan üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün varlığı ise akut vestibüler nörit veya labirentiti düşündürür (Baydan, 2018; Bayındır, 2010; Moulin, 2003; Neuhauser 2016; Zwergal, 2020).

Tablo 1: Periferik ve Santral vertigo ayırımı

	Periferik vertigo	Santral vertigo
Vertigo şiddeti	Şiddetli	Daha hafif
Vertigo süresi	Kısa	Uzun süreli
Nistagmus	Horizontal veya rotatuar	Horizontal, rotatuar, vertikal
Dengesizlik	Hafif	Şiddetli
İşitme kaybı ve çınlama	Daha sık	Nadir
Posizyonla ilişkisi	Şiddetli	Çok nadir

Klinik Tablolar

Periferik ve santral parçalardan kaynaklanan baş dönmeleri etioloji ve tedavi açısından farklılıklar gösterir. En sık karşılaşılan periferik ve santral tip vertigo nedenleri ve klinik özelliklerinden söz edilecektir.

A. Periferik vertigo nedenleri:

1. BPPV: Bireyin başının hareketi ile ortaya çıkan, en sık görülen, vücudun döndüğü hissi ile karakterize periferik vertigo tipidir. Dix ve Hallpike tarafından tanımlanan belirtiler ve manevralarla klinik özellikleri belirlenmiştir. Hastaların çoğunda BPPV’nun nedeni saptanamaz. Fakat özellikle geçirilmiş kafa travması, ileri yaş, vestibüler nörit, üst solunum yolu enfeksiyonu, stapedektomi ve kulak ile ilişkili cerrahi işlemler, migren, uzun yatak istirahati, stres ve anksiyete, uzun süren taşıt yolculukları tetikleyici olabilirler (Cole ve Honaker, 2022; Dix, 1952).

BPPV’nun oluşmasını tanımlayan en önemli teori kanalolitiazis teorisidir. Buna göre utrikul makulasından kopan kanalitler veya otokonyaların semisirküler kanal içinde endolenfin kanal kupulasını uyarması sonucu saçlı hücrelerde sitümlasyon oluşturarak semptomların ortaya çıkması şeklinde açıklanır. Herhangi bir tarafa hızlı olacak şekilde baş hareketi ile saniyeler içinde oluşan stümlasyon ile baş dönmesi oluşur. Genellikle patoloji posterior semisirküler kanalda iken daha az olguda horizontal kanal, yaklaşık %1 vaka da ise anterior kanal BPPV’su gözlenir (Bayındır, 2010; Cole, 2022).

Tedavide Epley manevrası önerilmektedir. 1992 yılında Epley tarafından tanımlanan bu manevrada Dix-Halpike manevrası ile nistagmus gözlenen taraftan başlanır (Parnes, 2003). Hasta masaya oturtulur, baş 45 derece nistag-

mus gözlenen tarafa çevrilir, hekim hastayı tutarak yatırır ve baş 30 derecede yataktan aşağı sarkıtılır, nistagmus varsa bitimine kadar bekletilir veya 2 dk bekletilir sonra 90 derece karşı tarafa döndürülür ve 2 dk dakika daha bekletilir ve sonrasında hasta oturtulur ve baş 30 derecede öne eğik olacak şekilde manevra sonlandırılır. Başarı şansı yüksektir, tekrarlayan Epley manevrası ile başarı oranı %90-100 seviyelerine çıkmaktadır (Epley, 1992; Haynes vd., 2002).

Son zamanlarda viral patojenlerin etken olabileceği antiviral tedavi ile tedavi oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (Gacek, 2008).

Bazı olgularda semptomatik tedavi verilmekte fakat uzun süreli ilaç tedavisi tercih edilmemelidir. Hastaların bir kısmında tetikleyici faktörler semptomları tekrarlamakta ve şiddetini artırmaktadır. Şiddetli ve tedaviye cevap alınmayan vakalarda cerrahi tedaviler önerilebilmektedir.

2. Menier Hastalığı: Periferik kısa süreli yaklaşık 20 dk süren vertigo atakları nedenleri arasında sık görülen, fluktuasyon gösteren sensörinöral tip duyma kaybı, kulakta dolgunluk hissi, çınlama ve basınç hissi ile karakterize bir hastalıktır. Tanısı uzun yıllar atlanabilir. BPPV'den en önemli ayırt edici özelliği fluktuasyon gösteren ve progresif gidişi olan işitme kaybıdır. Endolenfatik hidrops nedeniyle ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bunun da endolenfatik emilimin bozulmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda daha sık izlenmektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin tetiklediği immünolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik olarak bazı mutasyonlar suçlanmış ve 6. kromozomun kısa kolunun mutasyonları ilişki bulunmuştur. Ayrıca HLA-A2, DR13, B44 ve CW4 gibi antijenler suçlanmıştır. Tanı anamnez, otoskopik muayene ve işitme testi ile konur. Kesin tedavisi olmamakla birlikte semptomatik tedaviler ve cerrahi girişimler yapılabilir. Sigara, alkol, kafeinli içecekler, çikolata gibi yiyeceklerin kısıtlanması semptomları rahatlatır. Tuz kısıtlayıcı diyet ve furosemid veya hidroklortiazid gibi diüretik tedavileri faydalı olur. Histamin analogu olan betahistidin semptomlarda belirgin düzelme sağlar. İntratimpanik steroid enjeksiyonu uygulanabilir. 46 viral etyoloji düşünülen olgularda antiviral tedavinin başarılı olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (Coelho ve Lalwani, 2008; Saeed, 1998).

3. Vestibüler nöritis: Vestibüler sinirin akut inflamasyonu sonucu gözlenen ve 24 saatten daha uzun süren, şiddetli vertigo atağına yol açan bir klinik tablodur. Genellikle genç ve orta yaşlı bireylerde gözlenir, işitme ile ilgili ve tinnitus gibi şikayetler yoktur. Genellikle horizontal-rotatuar tarzda nistagmus eşlik eder. Nistagmusun yönü sağlam kulağa doğru izlenir. Genellikle olguların çoğunun hikayelerinde üst solunum yolu enfeksiyon öyküsü mevcuttur ve etken viral kabul edilmektedir. Tedavide semptomatik ajanlar kullanılır. Kortikosteroid kullanımı tartışmalı olmakla birlikte iyileşme üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (Coelho, 2008; Gacek, 2008).

B. Santral vertigo nedenleri:

1. Serebrovasküler hastalıklar: Vertebro-baziler sistem, denge için önemli anatomik yapılardan olan iç kulak, beyin sapı ve serebellumun beslenmesini sağlar. Posterior sistemi besleyen vertebral arterler, baziler arter ve tüm serebellar arter oklüzyonları sonucunda baş dönmesi gelişebilir. Posterior inferior serebellar arter tıkanmasında görülen Wallenberg sendromu en sık vertigo nedenlerindendir. Beyin sapını etkileyen bu hastalıklara vertigonun yanı sıra çift görme, bulantı, kusma, yutma bozukluğu, dengersizlik, Horner sendromu, kas gücü kaybı gibi belirtiler eşlik edebilir. Klinik tablo hafiften komaya kadar değişebilir (Choi, Lee ve Kim, 2018; Feil, Strobl ve Schindler, 2019; Kim ve Lee, 2013).
2. Migren: Ataklar şeklinde migren kriterlerini karşılayan baş ağrısına vertigonun eşlik etmesi durumudur ve sıklıkla birlikte gözlenebilir. Nörolojik muayenenin normal olması ve migren hikayesi tanı için önemlidir. Uluslararası baş ağrısı sınıflandırmasına göre tanımlanmıştır (Headache, 2018; Swaminathan, Smith, 2015).

A- Hastanın C ve D tanı kriterlerini tamamlayan en az 5 atak geçirmesi,

B- Yeni veya eski auralı ya da aurasız migren hikayesinin olması,

C- Tarif edilen orta ya da şiddetli derecedeki vestibüler semptomların, 5 dakika ile 72 saat arasında sürmesi

D- Atakların en az yarısında baş ağrısının aşağıdaki üç özellikten en az bir tanesinin eşlik etmesi,

1- Baş ağrısının aşağıdaki 4 özellikten en az 2 tanesini karşılaması

a- Tek taraflı yerleşim olması

b- Zonklayıcı tarzda olması,

c- Orta ya da şiddetli ağrının varlığı

d- Günlük fiziksel aktivite ile kötüleşmesi

2- Fonofobi ve fotofobi

3- Görsel aura

E- Bu durumu açıklayan başka bir Uluslararası Baş Ağrısı Hastalıkları Sınıflaması tanısı ya da vestibüler hastalık olmaması.

Vertiginöz migren patofizyolojisi tam net değildir. Genetik veya çevresel faktörlerle ortaya çıkan nöronal aktivitenin trigeminovasküler yollar üzerinden atağı başlattığı kabul edilmektedir. Aynı şekilde

- kortikal depresyon yayılımı şeklinde diğer bir teori de mevcuttur. Tedavisi migren profilaksisi şeklinde düzenlenir. Migren atağını başlatan faktörlerden uzak durmak, yaşam tarzı değişiklikleri tedaviyi destekler (von Brevern ve Lempert, 2020).
3. Santral pozisyonel vertigo: Pozisyonel vertigonun eşlik ettiği santral kökenli vertigo kliniği sıklıkla serebrovasküler hastalıklar, spinoserebellar ataksiler, multipl skleroz, kranioservikal bileşke anomalileri, arka sistem tümörleri ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Periferik pozisyonel vertigodan ayırımı genellikle eşlik eden nistagmus ve ileri tetkikler ile olmaktadır (Lemos ve Strupp, 2022).
 4. Multiple skleroz (MS) ve demiyelizan hastalıklar: Santral sinir sisteminin demiyelizan hastalıklarında vertigo sık rastlanan bir klinik tablodur ve başlangıç semptomu olabilir. Beraberinde nistagmus eşlik edebilir. Periferik vertigo şeklinde de semptomlar gözlenebilir. MS'te vestibüler belirtiler atak süresince, günler-haftalarca devam edebilir. Paroksizmal ya da pozisyonel olabilir. Eğer demiyelinizan plak vestibüler sinir ya da nukleusun giriş bölgesinde yerleşmişse uzamış spontan vertigo atakları gözlenebilir (Alpini, Caputo, Pugnetti, Giuliano ve Cesarani, 2001; Frohman, Kramer, Dewey, Kramer ve Frohman 2003).
 5. Epilepsi: Epilepsi atağı vertigo atağı şeklinde kendini gösterebilir. Özellikle temporal ve pariyetal loblardan kaynaklanan fokal nöbetlerde vestibüler semptomlar görülebilir. Epilepsiye ilişkin bulguların araştırılması ve EEG incelemesi ile tanı konur. Tedavi epilepsi tedavisi şeklindedir (Tarnutzer, Lee, Robinson, Kaplan ve Newman-Toker, 2015).
 6. Kranioservikal bileşke anomalileri: Posterior fossadaki herhangi bir lezyon baş dönmesi yapabilir. Atlantoaksial dislokasyon, pilatibazi ve baziler invaginasyon, Arnold Chiari malformasyonu, posterior fossadaki tümörler ve vasküler patolojiler sayılabilir (Solomon, 2000).
 7. Neoplastik (primer, metastatik, paraneoplastik) nedenli vertigo: Özellikle posterior fossa tümörleri vertigo ile karşımıza gelebilir. Schwann hücrelerinden kaynaklanan ve benign karakterde olan vestibüler schwannoma ya da akustik nörinoma, bütün intrakranial tümörler içinde %5-10 oranında ve serebello-pontin bölgede ise en sık görülen tümör tipidir. Vertigo dışında erken belirtisi işitme kaybı olabilir. Paraneoplastik nörolojik sendromlar, kanserlerin yol açtığı otoimmün bozukluklardır (Hammami vd., 2021; Henderson vd., 2019; Ogawa vd., 2011; Sahyouni vd., 2017).
 8. Herediter ataksiler: Spinoserebellar bulgular yanında vertigo sık gözlenir. Klinik tablonun yavaş progresif seyirli olması, aile anamnezi, piramidal bulguların varlığı ve genetik incelemelerle tanı konur (Yu-Wai-Man, Gorman, Bateman, Leigh ve Chinnery, 2009).

9. Psikofizyolojik: İleri tetkikler sonucunda organik patolojinin saptanmadığı fakat psikolojik nedenlerin tespit edildiği ve ilişkilendirildiği tablolardır. Yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk veya depresyon tanısı ile vertigo gözlenebilir (Lahmann vd., 2015; Shu vd., 2023).
10. Nörodejeneratif (Parkinson, normal basınçlı hidrosefali): İleri yaşlarda daha belirgin olmak üzere nörodejeneratif süreçlerde vertigo, denge sızlık sıklıkla izlenebilir. Parkinsonizm semptomları ortaya çıkmadan önce hastalar yürürken denge sızlık hissinden yakınırılar. Kas tonusu değışiklikleri, postural reflekslerin bozulması, harekete başlama ve sürdürme bozuklukları ve ortostatik hipotansiyon Parkinson hastalarındaki denge sızlığın önemli nedenlerindendir. Ayrıca sadece santral tip vertigo değil periferik tip ve çoğunlukla BPPV şeklinde vertigo atakları izlenebilir. Son zamanlarda BPPV yaşayanların demans tablosu açısından daha yüksek bir risk grubu içinde oldukları bildirilmiştir (Kim, Yoo, Min ve Choi, 2021; Scarpa 2020).
11. Postravmatik baş dönmesi: Kafa veya servikal bölge travması sonucu baş dönmesi gözlenebilir (Rutka, 2019).
12. Toksik (Alkol, Cu, Pb, Li, Tl, Hg, organik çözücüler, ilaçlar (hidantoin, barbitürat, primidone, karbamazepin, piperazine, 5-flurourasil, metotreksat, nitrofurantoin): Akut ve kronik toksisitelerinde vertigo, denge sızlık, nistagmus izlenebilir. Temas öyküsü ve intoksikasyon şüphesinde araştırılır (Szczipak, Hoffer, Murphy ve Balaban, 2016; Zamyslowska-Szmytko ve Sliwiska-Kowalska, 2011).

Sonuç ve öneriler

Polikliniklere sıklıkla başvuru nedenleri arasında bulunan vertigo semptomlarının ayrıntılı anamnezi ve uygun fizik ve nörolojik muayenesi ile periferik veya santral kökenli olup olmadığının tespit edilmesi tedavi ve gereksiz tetkik ve incelemeleri azaltacaktır. Belirtilerin altında yatan sebeplerin tespiti ve önlemlerin alınması hastalıkların ilerlemesini engelleyecektir. Vertigo alt tiplerinin tespiti ve rehabilitasyonun kişinin yaşam kalitesine olumlu katkıları olacaktır.

KAYNAKLAR

- Alpini, D., Caputo, D., Pugnetti, L., Giuliano, D. A., & Cesarani, A. (2001). Vertigo and multiple sclerosis: aspects of differential diagnosis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 22 Suppl 2, S84–S87. <https://doi.org/10.1007/s100720100041>
- Baydan M, Yılmaz S. (2018). Denge testleri. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2, 70-76.
- Bayındır T, Kalaycıoğlu MT. (2010). Periferik Vertigo. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 17(2), 155-163.
- Brandt T, Dieterich M, Strupp M. (2014). *Vertigo and Dizziness: Common Complaints*. 2nd ed. London: Springer-Verlag;
- Choi, J. Y., Lee, S. H., & Kim, J. S. (2018). Central vertigo. *Current opinion in neurology*, 31(1), 81–89. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000511>.
- Coelho DH, Lalwani AK. (2008). Medical management of Ménière's disease. *Laryngoscope* 118:1099-1106.
- Cole, S. R., & Honaker, J. A. (2022). Benign paroxysmal positional vertigo: Effective diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 89(11), 653–662. <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21057>.
- Dix MR, Hallpike CS. (1952). The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 61(4), 987–1016. doi:10.1177/000348945206100403.
- Epley JM. The canalith repositioning procedure: for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107(3):399–404. doi:10.1177/019459989210700310.
- Feil K, Strobl R, Schindler A, et al. (2019). What is behind cerebellar vertigo and dizziness? *Cerebellum* 18(03):320–332.
- Fife, T. D., & Giza, C. (2013). Posttraumatic vertigo and dizziness. *Seminars in neurology*, 33(3), 238–243. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1354599>
- Frohman, E. M., Kramer, P. D., Dewey, R. B., Kramer, L., & Frohman, T. C. (2003). Benign paroxysmal positioning vertigo in multiple sclerosis: diagnosis, pathophysiology and therapeutic techniques. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 9(3), 250–255. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms901oa>.
- Gacek R. R. (2008). Evidence for a viral neuropathy in recurrent vertigo. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*, 70(1), 6–15. <https://doi.org/10.1159/000111042>.
- Hammami, M. B., Eggers, S. D. Z., Madhavan, A., Montalvo, M. J., Pittock, S. J., & Dubey, D. (2021). Paraneoplastic cochleovestibulopathy: clinical presentati-

- ons, oncological and serological associations. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 92(11), 1181–1185. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326775>.
- Haynes DS, Resser JR, Labadie RF, et al. (2002). Treatment of benign positional vertigo using the Semont maneuver: efficacy in patients presenting without nystagmus. *Laryngoscope* 112(5), 796–801. doi:10.1097/00005537-200205000-00006.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2018). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*; 38:1-211.
- Henderson, F. C., Sr, Francomano, C. A., Koby, M., Tuchman, K., Adcock, J., & Patel, S. (2019). Cervical medullary syndrome secondary to craniocervical instability and ventral brainstem compression in hereditary hypermobility connective tissue disorders: 5-year follow-up after craniocervical reduction, fusion, and stabilization. *Neurosurgical review*, 42(4), 915–936. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-01070-4>.
- Kim, J. S., & Lee, H. (2013). Vertigo due to posterior circulation stroke. *Seminars in neurology*, 33(3), 179–184. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1354600>.
- Kim, S. Y., Yoo, D. M., Min, C., & Choi, H. G. (2021). Increased Risk of Neurodegenerative Dementia after Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *International journal of environmental research and public health*, 18(19), 10553. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910553>.
- Labuguen R. H. (2006). Initial evaluation of vertigo. *American family physician*, 73(2), 244–251.
- Lahmann, C., Henningsen, P., Brandt, T., Strupp, M., Jahn, K., Dieterich, M., Eckhardt-Henn, A., Feuerecker, R., Dinkel, A., & Schmid, G. (2015). Psychiatric comorbidity and psychosocial impairment among patients with vertigo and dizziness. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(3), 302–308. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307601>
- Lemos, J., & Strupp, M. (2022). Central positional nystagmus: an update. *Journal of neurology*, 269(4), 1851–1860. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10852-8>.
- Moulin, T., Sablot, D., Vidry, E., Belahsen, F., Berger, E., Lemounaud, P., Tatu, L., Vuillier, F., Cosson, A., Revenco, E., Capellier, G., & Rumbach, L. (2003). Impact of emergency room neurologists on patient management and outcome. *European neurology*, 50(4), 207–214. <https://doi.org/10.1159/000073861>.
- Neuhauser HK. (2016). The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol*; 137: 67-82.
- Ogawa, E., Sakakibara, R., Kawashima, K., Yoshida, T., Kishi, M., Tateno, F., Kataoka, M., Kawashima, T., & Yamamoto, M. (2011). VGCC antibody-positive paraneoplastic cerebellar degeneration presenting with positioning vertigo. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 32(6), 1209–1212. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.05.031>.

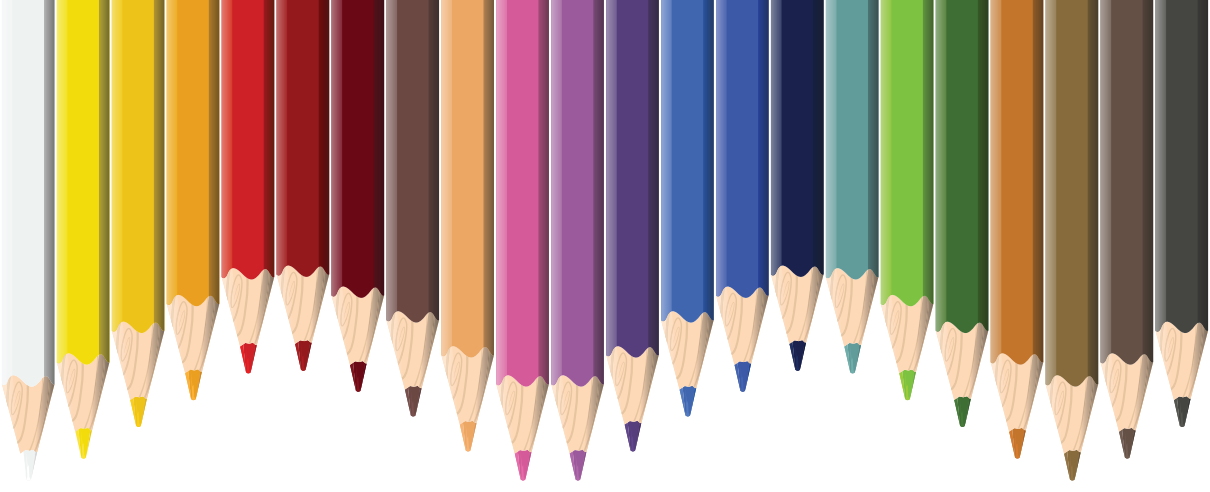
doi.org/10.1007/s10072-011-0648-7.

- Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. (2003). Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *CMAJ*. 169(7):681–693. pmid:14517129.
- Rutka J. (2019). Aminoglycoside Vestibulotoxicity. *Advances in oto-rhino-laryngology*, 82, 101–110. <https://doi.org/10.1159/000490277>.
- Saeed SR.(1998). Fortnightly review: Diagnosis and treatment of Meniere’s disease. *BMJ*. 316:368-72.
- Sahyouni, R., Moshtaghi, O., Haidar, Y. M., Mahboubi, H., Moshtaghi, A., Lin, H. W., & Djalilian, H. R. (2017). Vertigo in Vestibular Schwannoma Patients Due to Other Pathologies. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 38(10), e457–e459. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001567>.
- Scarpa, A., Cassandro, C., Vitale, C., Ralli, M., Policastro, A., Barone, P., Cassandro, E., & Pellicchia, M. T. (2020). A comparison of auditory and vestibular dysfunction in Parkinson’s disease and Multiple System Atrophy. *Parkinsonism & related disorders*, 71, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.01.018>.
- Shu, Y., Liao, N., Fang, F., Shi, Q., Yan, N., & Hu, Y. (2023). The relationship between psychological conditions and recurrence of benign paroxysmal positional vertigo: a retrospective cohort study. *BMC neurology*, 23(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03169-8>
- Singh, J., & Bhardwaj, B. (2020). Lateral Semicircular Canal BPPV...Are We Still Ignorant?. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery : official publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 72(2), 175–183. <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01737-4>.
- Solomon D. (2000). Distinguishing and treating causes of central vertigo. *Otolaryngologic clinics of North America*, 33(3), 579–601. [https://doi.org/10.1016/s0030-6665\(05\)70228-0](https://doi.org/10.1016/s0030-6665(05)70228-0).
- Swaminathan, A., & Smith, J. H. (2015). Migraine and vertigo. *Current neurology and neuroscience reports*, 15(2), 515. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0515-z>
- Szczupak, M., Hoffer, M. E., Murphy, S., & Balaban, C. D. (2016). Posttraumatic dizziness and vertigo. *Handbook of clinical neurology*, 137, 295–300. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00021-2>.
- Tarnutzer, A. A., Lee, S. H., Robinson, K. A., Kaplan, P. W., & Newman-Toker, D. E. (2015). Clinical and electrographic findings in epileptic vertigo and dizziness: a systematic review. *Neurology*, 84(15), 1595–1604. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001474>.
- von Brevern, M., & Lempert, T. (2020). Vestibular Migraine: Treatment and Prognosis. *Seminars in neurology*, 40(1), 83–86. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402067>.
- Yu-Wai-Man, P., Gorman, G., Bateman, D. E., Leigh, R. J., & Chinnery, P. F. (2009). Vertigo and vestibular abnormalities in spinocerebellar ataxia type 6. *Journal*

of neurology, 256(1), 78–82. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0068-2>.

Zamysłowska-Szmytko, E., & Sliwńska-Kowalska, M. (2011). Vestibular and balance findings in nonsymptomatic workers exposed to styrene and dichloromethane. *International journal of audiology*, 50(11), 815–822. <https://doi.org/10.3109/14992027.2011.599872>.

Zwergal, A., Feil, K., Schniepp, R., & Strupp, M. (2020). Cerebellar Dizziness and Vertigo: Etiologies, Diagnostic Assessment, and Treatment. *Seminars in neurology*, 40(1), 87–96. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400315>.



Bölüm 14

FONKSİYONEL GIDALAR: PROBİYOTİKLER, PREBİYOTİKLER, SİNBİYOTİKLER

İlkay BURAN¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Karabük Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu <https://orcid.org/0000-0001-5089-1284>, ilkayburan@karabuk.edu.tr

Gıdalar insanların yaşamını sürdürmesi, gelişme ve büyümesi için ihtiyaç duyduğu besin bileşenlerini içerirler. Gıda ve beslenme alanındaki yapılan çalışmalar, gıdaların beslenme ile birlikte vücut fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve bazı hastalıkların oluşmasını engellenmesinde öncü olduğunu göstermiştir (Korhonen, 2002). Gıdalar besleyici, duyuşsal ve fizyolojik olarak başlıca üç işleve sahiptir. Besleyici ve duyuşsal işlevler her gıda da olurken, fizyolojik fonksiyonlar her gıda bulunmamaktadır. Son yıllarda teknolojik yöntemlerle gıdalara fizyolojik işlev niteliği eklenmektedir (Ekşi, 2005). Bu durum fonksiyonel gıdaların üretimleri esnasında besin madde kompozisyonunu değiştirilmesi, gıda bünyesindeki zararlı bileşenlerin uzaklaştırılması veya sağlık açısından yararlı komponentler doğal olarak yapısında bulunuyorsa bileşenlerin artırılması bulunmuyor ise ilave edilmesidir. Fonksiyonel gıdalar nutrasötikler, tıbbi amaçlı gıdalar, düzenleyici gıdalar, özel gıdalar ve farmakolojik gıdalar olarak da ifade edilmektedir.

Birçok araştırmacı ve kurum tarafından fonksiyonel gıda tanımı benzer şekilde tanımlanmaktadır. Marriott (2000) fonksiyonel gıdaları, sağlığa faydalı gıda ve gıda bileşenleri olarak ifade ederken, Uluslararası Gıda Enformasyon Konseyi (IFIC- The International Food Information Council)' göre temel beslenme ile birlikte sağlığa yarar sağlayabilen gıdalar olarak ifade edilmektedir. Fonksiyonel gıdalar hakkında çalışmalar 1984 yılında Japonya ile ilk olarak tanınmıştır. Japonya 1935 yılında Yakult isimli ilk ürünü geliştirmiş ve fonksiyonel gıda sahasında teknolojik ve inovatif bir ivme

kazandırmıştır. Günlük beslenmede rağbet gören fonksiyonel gıdaların ortaya çıkmasındaki etmenler; Bilim ve teknolojik ilerlemeler, tüketicinin beslenme ve sağlık konularındaki farkındalığı ve gıda pazarlama stratejilerindeki değişimlerdir (Açıkgöz ve Önenç, 2006). Gıdaların fonksiyonel özelliğe sahip olmasında önemli belirteç biyoaktif bileşenler olup bitkisel kaynaklı olanlar fitokimyasallar, hayvansal kaynaklı olanlar ise zookimyasallardır (Konar, 2008).

Bireylerin daha doğal ve sağlıklı gıda ürünlerine artan talebi gıda endüstrisini fonksiyonel gıda ürünleri geliştirmeye yöneltmiştir. Sağlıklı beslenme bilincinin gelişmesi ve ilerleyen gıda teknolojisi insanların daha sağlıklı gıdaya ulaşmasında etkin bir rol oynamaktadır. Artan kanser, obezite gibi sağlık sorunları da gelişmiş toplumlar da dahi sağlık açısından büyük bir tehdit haline gelerek insanların sağlıklı olma hallerine karşı eğilimlerini arttırmaktadır. Bazı gıdalar sahip oldukları fonksiyonel özellikler ile insan sağlığına belirli yönlerden fayda sağlar ve insanların beslenmesinde binlerce yıldır önemli bir konumdadır. Fonksiyonel gıdalar, biyoaktif bileşene sahip klinik olarak güvenilir özellikte sağlığa faydalı rafine edilmiş yada doğal gıdalardır (Martirosyan et al., 2021). Güncel çalışmalarda fonksiyonel gıdaların diyabet, yüksek tansiyon, kanser ve tümör benzeri sağlıkla ilişkili birçok probleme vücudun bağışıklık sistemini güçlendirdiği belirtilmektedir (Banerjee et al., 2019).

Günümüzde tüketiciler sürdürülebilir şekilde üretilen ve işlenmiş, güvenli kabul edilen, taze, doğal ve besin değeri yüksek olan gıdaları talep etmektedir (Putnik vd., 2018). Yeni tasarlanan tüm yiyeceklerde olduğu gibi ürünlerde fonksiyonel gıda geliştirme pahalı, zor ve zahmetlidir (Musina vd., 2017)

Geleneksel fonksiyonel gıdalar arasında diyet içerenler lifler ve kompleks karbonhidratlar (dirençli nişasta, arabinoksilan, hidroksipropil metilselüloz, glikomannan, β -glukanlar ve kitosan), fonksiyonel lipidler, polifenoller (örn. resveratrol, kersetin, antosiyaninler ve çay/kakao) flavanoller) ve karotenoidler (β -karoten, likopen, astaksantin ve lutein) en bilinen örneklerdir.

Ürün geliştirme kapsamında geliştirdikleri gıda ürünlerinin uyumlu olmasını sağlamak için Çizelge 1’de biyoaktif bileşikler (ve gıda kaynakları) ve fonksiyonel olarak tanınan gıda bileşenleri ve insanlarda etkileri verilmiştir.

Çizelge 1. Antioksidanların, biyoaktif bileşiklerin ve bileşenlerin insan sağlığı üzerindeki olası yararlı etkileri (Granato vd., 2020)

Antioksidanlar, biyoaktif bileşikler ve içindekiler	Gıda matrisi	Sağlığa faydaları
Polifenoller		
Antosiyaninler, proantosiyanidinler	Litchi, üzüm, yaban mersini, üzüm, kakao	AOX, önleme ve tedavi etme hiperürisemi ve/veya gut, ↓CVD
İzoflavonlar	Soya, miso, tofu, soya bazlı gıdalar, keten tohumu	↓CVD, ↓LDL-C, ↓osteoporoz, ↓DM riski ve ↓karaciğer hastalığı
Lignanlar	Susam tohumları, brokoli, çilek, Brüksel filizler, zeytinler vb.	↓CVD ve ↓hormonal kanser riski
Prebiyotikler		
İnülin, fruktooligosakkaritler, ksilooligosakkaritler	Hindiba, soğan ve sarımsak, Yerelması, karahindiba yeşillikleri, pırasa, Kuşkonmaz	↓Depresyon belirtileri, bifidojenik etki, ↓ateroskleroz, ↑tokluk
Probiyotikler		
<i>Lactobacillus casei</i> , Yoğurt mayası, <i>Bifidobacterium lactis</i> ↓kilo alımı, ↓bel çevre, ↓serum glikozu, ↓insülin ve HOMA-IR,	Fermente sütler, tatlılar, süt ürünü olmayan gıdalar ile desteklenmiş probiyotik mikroorganizmalar	Bağırsak mikrobiyotası yönetimi, ↓LDL-C, ↑GSH serum düzeyleri kan, ↓oksidlenmiş ürünler kan, ↓iltihap belirteçleri, ↓hipertansiyon, ↓hiperglisemi, ↑HDL-K
Sinbiyotikler		
<i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> artı inülin, fruktooligosakkaritler, ksilooligosakkaritler	Takviye edilen gıdalar probiyotikler ve prebiyotikler malzemeler: dondurmalar, tatlılar, granolalar, çikolatalar	↓İnflamasyon belirteçleri, ↑serum/plazma toplam antioksidan kapasitesi, ↑kandaki GSH seviyeleri, ↑HAYIR, ↓enfeksiyon riski, ↓hipertansiyon, ↓hiperglisemi

Kısaltmalar: AOX, antioksidan; CVD, kardiyovasküler hastalık; DM, şeker hastalığı; GSH, glutatyon; HDL-C, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; HOMA-IR, homeostatik model değerlendirme – insülin direnci; IM, inflamatuvar aracı; LDL-C, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; ND, nörolojik düzensizlik; NO, nitrik oksit; TC, toplam kolesterol.

Probiyotiklerin Genel özellikleri

Probiyotikler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanır (Anonymous 2002).

Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin etki mekanizmaları karmaşık, çeşitli, heterojen ve sıklıkla suşa ve bileşiğe özgüdür. Birçoğu tanımlanmış olsa da, gözlemlenen sağlık etkilerinin ve uzun vadeli etkilerin açıklamaları özellikle yapı-işlev konusunda anlayışın artırılması yönünde çabalar devam etmektedir (Kleerebezem vd., 2019; Plaza-Diaz vd.,2019; Monteagudo-Mera, 2019).

Probiyotikler, hücre yapısında bulunan veya salgılanan moleküler efektörler aracılığıyla hem konakçı hem de mikrobiyom ile metabolik ürünler olarak etkileşime girer. Probiyotik metabolitler, çapraz beslenme etkileşimleri, gastrointestinal mikroçevredeki değişiklikler (örneğin, pH'ın düşürülmesi), besinler ve bağlanma bölgeleri için rekabet ve büyümenin engellenmesi yoluyla mikrobiyota üzerinde etkili olabilir. Konakçı hücrelerle ilgili olarak, probiyotik efektör moleküller bağırsak epitelindeki reseptörlerle doğrudan etkileşime girebilir. Bu etkileşimler bağırsak bariyeri bütünlüğünü ve inflamasyonu konakçı yoluyla sistemik etkiler bağışıklık, endokrin ve sinir sistemi araçları gibi yerel bağırsak etkileri üretir (Lebeer vd., 2018; Plaza-Diaz vd.,2019; Monteagudo-Mera, 2019).Probiyotikler ayrıca safra tuzları ve yutulan ksenobiyotikler gibi konakçının enzimatik metabolizmasının performansını da gerçekleştirebilir (Plaza-Diaz vd.,2019).

Klasik prebiyotik etkilere, substratın mikrobiyota içindeki belirli gruplar tarafından tüketilmesi yoluyla aracılık edilir. Büyümelerinin ve metabolik aktivitelerinin teşvik edilmesi ve seçilen bakteri grubuna/gruplarına substrat sağlanması da dolaylı olarak da yapılabilir. Mikrobiyomdaki diğer bakteri gruplarını etkileyerek çapraz beslenme etkileşimleri yoluyla büyümeyi teşvik etmenin yanı sıra patojen yer değiştirmesi yoluyla önleyici etkiler.

Geleneksel olarak probiyotikler laktobasiller, bifidobakteriler ve diğer laktik asit üreten bakteriler (LAB) olarak kullanılır ve öncelikle fermente süt ürünlerinden ve dışkı mikrobiyomundan izole edilir. İnsan mikrobiyomunun genişliği ve işlevleri hakkındaki bilgiler genişlemekte olup, gelecek yeni potansiyel probiyotik taksonların yanı sıra bir dizi potansiyel yeni keşif yaklaşımına da sahiptir (Veiga vd., 2020).

Potansiyel sağlık yararları ve yeni nesil probiyotikler *Roseburia* bağırsak, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium* spp., *Bacteroides* spp. ve *Akkermansia muciniphila* gibi çeşitli bakteriler insan bağırsağından izole edilmiştir (O'Toole vd., 2017). Bu adaylar halihazırda yetiştirilebilen insan bağırsağı mikrobiyomunun önemli bir bölümünü temsil etmekte ve daha önce bilinmeyen fizyolojik işlevler sunmaktadır. Bifidobakteriler veya laktobasiller ta-

rafından bütirat, propiyonat ve diğer biyoaktif maddelerin üretimi gibi her zaman doğrudan sağlanır (Blaak, vd., 2020). Bu türleri endüstriyel olarak uygulanabilir probiyotiklere dönüştürmek, zengin yetiştirme ortamı ve anaerobik koşullara olan gereksinimleri, maliyet ve karmaşıklığın yanı sıra optimum fermentasyon ve üretim süreçlerinin belirlenmesine yönelik yatırımları da artırdığından zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu zorluklara rağmen *A. muciniphila* en umut verici adaylardan biridir. İzole edilmiş (Derrien, vd., 2004) klinik öncesi hayvan modellerinde test edilmiş ve bakteriyel pastörizasyonun türün stabilitesini ve etkinliğini arttırmasıyla obezite gelişimini önlediği gösterilmiştir.

Probiyotik türlerinin tek kaynağı bağırsak mikrobiyomu olmayıp dişilerde ürogenital sistem, ağız boşluğu, nazofaringeal sistem ve cilt yer almaktadır (Maguire ve Maguire, 2017; George, 2016; Cribby, 2018). Bu bölgelerdeki sağlık ile mikrobiyal sağlığın iyileştirilmesine yönelik potansiyel müdahaleler araştırılmaktadır. Egzama ve atopik dermatit için ortak izolat *Staphylococcus hominis* (Nakatsuji, vd., 2017), vajinal disbiyoz içinde *Lactobacillus crispatus* örnekler arasındadır (Reid, 2012).

Fermente gıdalar en yaygın doğal kaynaklardır. LAB'ın potansiyel olarak probiyotik suşları ve tüketimi sağlıkla ilişkilendirilmiştir. Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinin azalması dahil olmak üzere faydaları büyüktür (Marco vd., 2017). Bu gıdalar genellikle LAB'nin ana kaynağıdır. Fermente ve gelecekteki probiyotiklerin fermente edilmemiş gıda kaynakları arasında meyveler, sebzeler, tahıllar/tahıllar, süt, et ve balık ürünleri ve balın yanı sıra toprak gibi çevresel kaynaklardır (Zielińska, ve Kolożyn-Krajewska, 2018).

Bağırsak ve bağışıklık sağlığının temel merkezlerine ek olarak, probiyotik tedavisi için ortaya çıkan hedef koşullar arasında kısırlık (García-Velasco vd., 2017)], karaciğer hastalığı (Meroni vd., 2019), duygudurum bozuklukları (Dinan vd., 2013), biliş (Dinan, and Cryan, 2017), oral sağlık (Seminario-Amez vd., 2017), astım (Spacova vd., 2018)], metabolik hastalık (Koutnikova, 2019), hiperkolesterolemi (Khare, A. ve Gaur. 2020) ve obezite (Brusaferro vd., 2018) bulunmaktadır.

Prebiyotiklerin Genel özellikleri

Prebiyotikler genel olarak, kolondaki bir veya sınırlı sayıda bakteri türünün büyümesini ve/veya aktivitesini seçici olarak uyararak konakçıyı yararlı bir şekilde etkileyen, fruktooligosakkaridler ve inulin dahil olmak üzere sindirilmeyen gıda bileşeni olarak tanımlanır.

Bağırsak mikrobiyotasının yönetiminde prebiyotiklerin temel dayanağı, kolonda etkili sağlığı ortaya çıkardığı söylenen yerleşik laktobasil ve bifidobakterilerin düzeylerini modüle eden seçici olarak fermente edilmiş karbonhidratlar olmuştur. Son yıllarda omics teknikleri, prebiyotik etkilerin daha

kapsamlı bir şekilde belirlenmesi için mekanik in vitro ve in vivo araştırmaların yanı sıra insan klinik deneylerini de geliştirmiştir.

Prebiyotiklere yönelik hedefler artık LAB'ın ötesine geçerek daha geniş bir mikrobiyal yelpazesini kapsayacak şekilde genişlemiştir (Gibson vd., 2017). Probiyotiklere benzer şekilde *Roseburia* spp., *Eubacterium* spp., *Akkermansia* spp., *Christensenella* spp., *Propionibacterium* spp. ve *Faecalibacterium* spp. gibi sağlığı teşvik eden yeni aday türlerdir. Prebiyotikler bunların ve diğerlerinin büyümesini teşvik etmek için çapraz besleme etkileşimleri yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak bakteri grupları kullanılabilir. Bu cinslerin sağlığı teşvik eden temel faydalarından biri, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) üreterek; bağırsak epitelyal ve mukus bariyer fonksiyonu da dahil olmak üzere bağışıklık, inflamasyon, glukoz ve lipid metabolizması, enerji tüketimi ve tokluk gibi bir dizi bağırsak fonksiyonunu düzenler (Blaak vd.,2020).

Günümüzde en yaygın prebiyotiklerden inülin pazara hakim olup galaktanlar ve fruktanlar dahil olmak üzere dar bir yelpazede onaylanmış prebiyotik maddeler mevcuttur. Daha geniş bir ortakçı organizma grubunu teşvik etme arzusu yeni aday prebiyotik bileşiklerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Bunlar muhtemelen geleneksel prebiyotiklerin kaynağı olan bitkilerden elde edilen karbonhidrat bazlı maddeleri içerir. Bitkilerde, sebzelerde ve meyvelerde 8000'den fazla bilinen polifenol bulunur ve birçoğu yerleşik mikroorganizmalar tarafından kullanılmak üzere kolona sağlam bir şekilde ulaşır (Cardona, vd., 2013). Bazı polifenoller uyarıcı kızılçık özütleri gibi prebiyotik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir.

Gelecekte prebiyotikler muhtemelen sürdürülebilirliğe odaklanılarak yeni kaynaklardan izole edilecek, maliyet ve ölçek ortaya çıkması hedeflenmektedir (Mano vd., 2018). Gıda sektöründe yılda 1,3 milyar ton gıda atığı oluşuyor, doğal biyoaktif bileşenlerin zengin ve sürdürülebilir bir kaynağını temsil eden bileşenler bu kapsamda önem arz etmektedir.

Portakal kabuğundan (Gómez vd., 2014), içki fabrikası ve bira fabrikası atıklarından elde edilen arabinoksilanlar (Monteagudo-Mera vd., 2018), meyve, sebze ve tahıl işlemeden elde edilen pektin gibi potansiyel prebiyotikler içerir. Gelecekte prebiyotik bileşikler sonikasyon uygulamasıyla kimyasal veya yapısal olarak değiştirilebilir, işlevselliği değiştirmek için yüksek basınç, asit, enzim ve oksidasyon işlemleri ile yapılabilir. Optimize edilmiş karışımlardaki benzersiz prebiyotik kombinasyonları, yeni ürünler yaratma yeteneği sağlayabilir (Lam ve Cheung, P.C.019).

Konakçıdaki diğer mikrobiyomları etkilemek için prebiyotiklerin kullanımına da artan bir ilgi vardır. Kadın ürogenital sistemi, ağız boşluğu ve cilt örneklerden bazılarıdır Yapılan bu konuda çalışmalarda prebiyotik glikomannan hidrolizatların cilt mikrobiyomunu modüle ettiği ve topikal olarak uy-

gülandığında akneyi azalttığı gösterilmiştir (Al-Ghazzewi, ve Tester, 2014). Doğal ekstraktların farklı gıda matrislerinde uygulanması duysal, fizikokimyasal, reolojik ve fonksiyonel özellikler üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

Probiyotikler ve prebiyotikler sağlığa ‘yönlendirme’ potansiyeli olan umut verici aday müdahaleleri kapsamında çoklu potansiyel etki durumları Çizelge 2’de verilmiştir.

Çizelge 2. Probiyotiklerin ve Prebiyotiklerin Hassas Uygulaması – Potansiyel Stratejiler (Cunningham vd., 2021)

Hedef	Hedef bileşen	Hassas uygulama stratejisi
Konakçı	Sağlık durumu	Sağlık durumlarını hedeflenmesi Semptomların ve hastalık durumlarının hedefe yönelik tedavisi spesifik klinik olarak denenmiş probiyotik suş/suşları veya prebiyotik bileşik/bileşikler
	Genotip, fenotip, çevre	Benzersiz ana bilgisayar özelliklerine göre uyarlama ➤ Belirli probiyotiklerin ve özellikle prebiyotiklerin uygunluğunu eşleştirin ➤ Diyet, yaşam tarzı, demografik, genetik faktörler
Mikrobiyom	Kompozisyon	Boş kompozisyon nişlerinin doldurulması(“eksik” mikroplar) ➤ Sağlıkla ilişkili bakterileri mikrobiyomdan üretilmiş probiyotikler yöntemlerle yeniden tanıtmak ➤ Yeterince temsil edilmeyen türlerin büyümesini hedeflenen yöntemlerle teşvik etmek prebiyotikler veya probiyotiklerden çapraz besleme etkileşimleri
		Aşırı temsil edilen mikropları azaltılması ➤ Olumsuz koşullar yaratarak zararlı mikropların büyümesini engelleyin ortamlar, örneğin antimikrobiyal bileşiklerin üretimi
	Fonksiyon	Boş fonksiyon nişleri doldurulması (‘eksik’ işlevler) ➤ İlgili önlemlerin sağlanması yoluyla yararlı metabolit düzeylerini artırın spesifik metabolik özelliklere sahip prebiyotik substratlar ve/veya probiyotikler kapasite Zararlı mikrobiyal metabolitleri azaltın ➤ Zararlı bileşenleri ve üretimini engellemek veya katabolizmasını desteklemek

SİNBİYOTİKLER

Yaşamsal fonksiyonlar için faydalı etkileri ile bilinen fonksiyonel gıda bileşenlerinden biri de sinbiyotik bileşiklerdir. Sinbiyotikler tanım olarak probiyotik bakteriler ile prebiyotiklerin kombinasyonudur. Bu kombinasyon gastrointestinal sistemdeki canlı mikroorganizmaların canlılık düzeyinde artış konusunda önem arz etmektedir. Bilimsel araştırmalarda sinbiyotik ilişkinin sağlığa önemli derecede katkıda bulunduğu ve sinerjik aksiyon gösterdiği belirtilmektedir (Harish ve Varghese 2006). Sinerjik etki olarak en iyi sinbiyotikler *Bifidobacterium* suşları+Fruktooligosakkarit (FOS), *Lactobacillus* suşları+laktitol ile *Bifidobacterium* suşları+Galaktooligosakkarit (GOS) kombinasyonlarıdır (Gülmez ve Güven 2002). Sinbiyotik yönden zengin fonksiyonel gıda bileşiklerine yönelik endüstriyel alanda, gastrointestinal sağlık açısından faydaları ve hastalıkların önlenmesi ile farkındalık sürekli olarak artış eğilimindedir.

Herhangi bir sinbiyotik etkinin göstereceği performansın probiyotik ve prebiyotiğin yalnız başına göstereceği etkiden çok daha fazla olduğu bildirilmektedir (Buran 2020). Yapılan çalışmalarda sinbiyotik konusu, probiyotiklerin in vitro ve in vivo denemelerde canlılık düzeylerinin modifikasyonu ile mikrobiyal açıdan zengin olması ile ilgi artmaktadır.

Cunningham ve arkadaşları (2021) tarafından yürütülen bir çalışmada probiyotik ve prebiyotiklerin gelecek perspektifleri hakkında genel bir değerlendirme aşağıda şekilde verilmiştir.

Probiyotik ve prebiyotiklerin gelecek perspektifleri

- Probiyotik ve prebiyotik alanlarında mikrobiyom hedefli beslenme ve terapötiklere yönelik araştırmaların zenginleşmesi,
- Mevcut tanımlardan bilimsel olarak da meydan okuyan yeni probiyotikler ve prebiyotikler ortaya çıkması,
- Pek çok madde, giderek artan bileşimsel ve işlevsel nişleri hedeflemek için ekonomik ve çevresel ihtiyaçları karşılayan mikrobiyomun içinde yeni kaynaklardan türetilmesi,
- probiyotik, prebiyotik ve diğer biyoaktif maddelerin çok sayıda formata entegrasyonu için, sektör trendleri ve tüketici tercihlerinin talebi artırmaya devam edecek olması,
- Teslimat teknolojilerindeki ve kalite güvencesindeki gelişmelerle desteklenmesi,
- Klinik olarak kanıtlanmış uygulamaların kalbi bağırsak kaynaklı tedavilerin merkezi olmayı sürdürürken, solunum sistemi, bağışıklık sistemi, ürogenital sistem, cilt, sinir sistemi, ağızda genişleme kavite, kardiyometabo-

lik sistem ve kilo yönetimi alanı ile devam etmesi,

➤ Ortaya çıkan sağlık sorunları araştırmaları küresel sağlık açısından önem taşıyan yeni alanlara ve giderek artan kanıtlara yönlendirecek kilit uygulamalar için sağlık politikası ve uygulamalarında artan uygulamaya rehberlik edecektir.

SONUÇ

Fonksiyonel gıdalar, içecekler ve bileşenler, insan beslenmesinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Çünkü fonksiyonel gıda kavramı genel popülasyonda yaygındır. Gıda bilimcileri ve teknoloji uzmanlarının fonksiyonel gıdaların herhangi bir sağlığı desteklemek için in vitro, in vivo (hayvanlar) ve klinik araştırmalara ihtiyaç duyduğu literatürde bildirilmektedir. Bu kapsamda gıda bilimcileri, multidisipliner bir bakış açısı kazanmak için diğer alanlardaki profesyonellerle işbirliği yapması önerilmektedir. Gıdaların insan metabolizması üzerindeki etkilerini incelemek için bilim, teknoloji ve sağlık arasındaki güçlü ittifak, fonksiyonel gıdaları anlamının ve yaratmanın en iyi yoludur.

Fonksiyonel kimyasal bileşikler arasındaki ilişkileri anlamak için gidilecek uzun bir yol var ve bunların dozajı, güvenliği, stabilitesi, dağıtım sistemleri ve ekonomik değeri önemlidir. Aslında insan beslenmesi ve gıda bilimindeki güncel bilimsel gelişmeler göz önüne alındığında, fonksiyonel gıda pazarının dirençli olması gerekmektedir. Probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin teknolojik uygulamalarıyla ilgili olarak, kimyasal stabilitesini artırabilen dağıtım stratejilerine büyük önem verilmektedir. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte etkinliği, doğru dozajı ve tedaviyi değerlendirmek için klinik çalışmaların yapılması önemlidir.

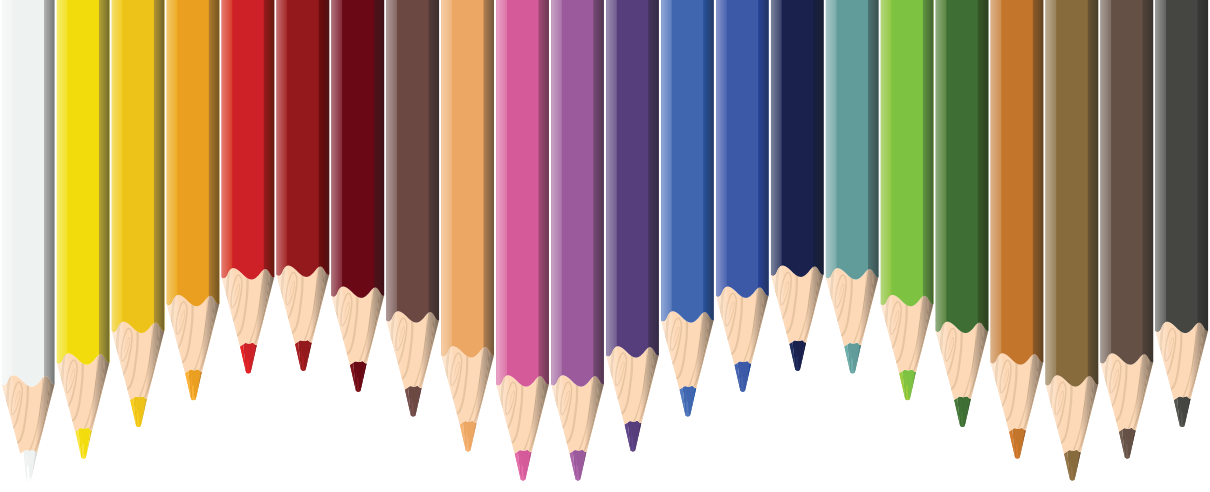
KAYNAKLAR

- Açıkgöz, Z., Önenç, S.S. “Fonksiyonel yumurta üretimi”, *Hayvansal Üretim*, (47)1:36-46 (2006).
- Al-Ghazzewi, F.H. and Tester, R.F. (2014) Impact of prebiotics and probiotics on skin health. *Benefic. Microbes* 5, 99–107.
- Anonymous. (2002). FAO/WHO. CODEX Standard for Fermented Milks.243s.
- Banerjee, P. & D.P. Ray, (2019.) Functional food: A brief overview. *International Journal of Bioresource Science*, 6 (2): 57-60.
- Blaak, E.E. et al. (2020) Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benefic. Microbes* 11, 411–455.
- Brodmann, T. et al. (2017) Safety of novel microbes for human consumption: practical examples of assessment in the European Union. *Front. Microbiol.* 8, 1725.
- Brusaferro, A. et al. (2018) Is it time to use probiotics to prevent or treat obesity? *Nutrients* 10, 1613.
- Buran, I. (2020). Probiyotik ve Prebiyotiklerin Sinbiyotik Kullanımının İnek ve Keçi Sütünden Üretilen Kefirlerin Kalite Özellikleri Üzerine Etkisi. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Süt Teknolojisi ABD. Doktora Tezi, Ankara.
- Cardona, F. et al. (2013) Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J. Nutr. Biochem.* 24, 1415–1422.
- Chen, W., Wang, J., Du, L., Chen, J., Zheng, Q., Li, P., ... & Liao, Z. (2022). Kefir microbiota and metabolites stimulate intestinal mucosal immunity and its early development. *Critical reviews in food science and nutrition*, 1-14.
- Cribby, S. et al. (2008) Vaginal microbiota and the use of probiotics. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* 2008 art. 256490.
- Cunningham, M., Azcarate-Peril, M. A., Barnard, A., Benoit, V., Grimaldi, R., Guyonnet, D., et al. (2021). Shaping the future of probiotics and prebiotics. *Trends Microbiol.* 29, 667–685. doi: 10.1016/j.tim.2021.01.003
- Derrien, M. et al. (2004) Akkermansia muciniphila gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 54, 1469–1476.
- Dinan, T.G. et al. (2013) Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol. Psychiatry* 74, 720–726.
- Dinan, T.G. and Cryan, J.F. (2017) The microbiome–gut–brain axis in health and disease. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 46, 77–89
- Ekşi, A., 2005. Bilimsel ve yasal açıdan gıdaların fonksiyonelliği. Gıda Kongresi, 19-21 Nisan, Bornova, İzmir, 6-12s.
- García-Velasco, J.A. et al. (2017) What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. *Reprod. BioMed. Online* 35, 103–112.
- George, V.T. et al. (2016) The promising future of probiotics: a new era in periodontal

therapy. *J. Int. Oral Heal.* 8, 404–408

- Gibson, G.R. et al. (2017) Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 491–502.
- Gómez, B. et al. (2014) Purification, characterization, and prebiotic properties of pectic oligosaccharides from orange peel wastes. *J. Agric. Food Chem.* 62, 9769–9782.
- Gülmez, M. ve Güven, A. (2002). Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotikler. Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 8, 83-89.
- Harish, K. and Varghese, T. (2006). Probiotics, humans-evidencebased review. Calicut Medical Journal, 4(4), e3.
- Khare, A. and Gaur, S. (2020) Cholesterol-lowering effects of Lactobacillus species. *Curr. Microbiol.* 77, 638–644.
- Kleerebezem, M. et al. (2019) Understanding mode of action can drive the translational pipeline towards more reliable health benefits for probiotics. *Curr. Opin. Biotechnol.* 56, 55–60.
- Konar, N.(2008).Domates Karotenoidlerinden Likopenin Doğal Renklendirici Ve Antioksidan Olarak Fonksiyonel Gıda Üretiminde Kullanımı. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- Korhonen, H., (2002). Technology options for new nutritional concept. *International Journal of Dairy Tecnology* 55(2): 79-87.
- Koutnikova, H. et al. (2019) Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 9, e017995.
- Lam, K.L. and Cheung, P.C. (2019) Carbohydrate-based prebiotics in targeted modulation of gut microbiome. *J. Agric. Food Chem.* 67, 12335–12340.
- Lebeer, S. et al. (2018) Identification of probiotic effector molecules: present state and future perspectives. *Curr. Opin. Biotechnol.* 49, 217–223.
- Maguire, M. and Maguire, G. (2017) The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. *Arch. Dermatol. Res.* 309, 411–421.
- Marriott, B.M.(2000). “Funtional foods: An ecologic perspective”, *American Journal of Clinical Nutrition*, 71(suppl): 1728-1734.
- Marco, M.L. et al. (2017) Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr. Opin. Biotechnol.* 44, 94–102.
- Martirosyan, D., H. Kanya & C. Nadalet, (2021). Can functional foods reduce the risk of disease? Advancement of functional food definition and steps to create functional food products. *Food Health & Diseases*, 11: 213-221.
- Mano, M.C.R. et al. (2018) Oligosaccharide biotechnology: an approach of prebiotic revolution on the industry. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 102, 17–37.

- Meroni, M. et al. (2019) The role of probiotics in nonalcoholic fatty liver disease: a new insight into therapeutic strategies. *Nutrients* 11, 2642.
- Monteagudo-Mera, A. et al. (2018) Evaluation of the prebiotic potential of arabinoxylans extracted from wheat distillers' dried grains with solubles (DDGS) and in-process samples. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 102, 7577–7587.
- Monteagudo-Mera, A. et al. (2019) Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 103, 6463–6472.
- Musina O, Putnik P, Koubaa M, Barba FJ, Greiner R, et al. (2017). Application of modern computer algebra systems in food formulations and development: a case study. *Trends Food Sci. Technol.* 64:48–59.
- Nakatsuji, T. et al. (2017) Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med.* 9, eaah4680.
- O'Toole, P.W. et al. (2017) Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat. Microbiol.* 2, 17057.
- Plaza-Díaz, J. et al. (2019) Mechanisms of action of probiotics. *Adv. Nutr.* 10, S49–S66.
- Putnik P, Lorenzo J, Barba F, Roohinejad S, Režek Jambrak A, et al. (2018) Novel food processing and extraction technologies of high-added value compounds from plant materials. *Foods* 7(7):E106.
- Reid, G. (2012) Probiotic and prebiotic applications for vaginal health. *J. AOAC Int.* 95, 31–34
- Seminario-Amez, M. et al. (2017) Probiotics and oral health: A systematic review. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 22, e282–e288
- Spacova, I. et al. (2018) Probiotics against airway allergy: host factors to consider. *Dis. Models Mech.* 11, dmm034314.
- Veiga, P. et al. (2020) Moving from probiotics to precision probiotics. *Nat. Microbiol.* 5, 878–880.
- Zielińska, D. and Kolożyn-Krajewska, D. (2018) Food-origin lactic acid bacteria may exhibit probiotic properties: Review. *Biomed. Res. Int.* 5063185



Bölüm 15

SAĞLIKTA YAPAY ZEKA

Ayşe Banu PAK¹

Mustafa Emre ERCİN²

Ender ŞİMŞEK³

1 Öğr.Gör., Tıp Fakültesi, Tıp Bilişimi (Biyoinformatik), Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi, ORCID id: 0000-0002-9490-3504, aysebanu.pk@gmail.com

2 Doç. Dr., Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği, ORCID id: 0000-0002-7340-8045, drmustafaemreercin@gmail.com

3 Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, ORCID id: 0000-0001-6635-4125, dr.endersimsek@yahoo.com

1. Yapay Zeka

Yapay zeka (YZ) (Artificial Intelligence (AI)), bilgisayar sistemlerinin veya makinelerin, insan benzeri zekaya sahip gibi davranmalarını sağlayan bilim ve mühendislik alanı olarak tanımlanmaktadır. YZ, akıllı bilgisayar sistemlerinin oluşturulmasıyla ilgilenen bilgisayar biliminin bir alt alanıdır (1). YZ için tanımlanmış farklı farklı tanımlamaları mevcuttur. Yapay zeka bilgi işlem yeteneğindeki büyük artışlardan ve veri üretimindeki daha da büyük artışlardan kaynaklanmaktadır. Günümüzde veri miktarlarının artması ile birlikte artan bu bilgilerden anlamlı bilgilerin oluşturulması önemli görülmektedir. Yapay zeka ile artan bu verilerin hakkında faydalı bilgilerin çıkarılması yapay zekanın popülerliğini artırdığını ve gelecekte daha da önem kazanacağı düşünülmektedir.

Yapay zekanın kökleri, terimin ilk kez kullanıldığı 1956'daki Dartmouth konferansına kadar uzanan uzun bir geçmişe sahiptir (2). Yapay zekanın oluşum felsefesinde insan düşünüş biçiminin taklit edilmesi yer almaktadır. Yapay zekanın genel işleyici insan benzeri düşünme yeteneklerine sahip sistemlerin geliştirilmesidir (3). YZ, teknolojik yenilikler aracılığıyla insan zekasının makinelerde kullanılmasını ifade etmektedir (4) (5). Ayrıca akıllı bilgisayarların ve bilgisayar programlarının geleneksel olarak insan zekası gerektiren faaliyetleri üstlenmesini sağlayan bir bilim ve teknoloji disiplini olarak da ifade edilmektedir (6). Günümüzde yapay zekanın birçok alanda yadsınamaz avantajları vardır.

2. Sağlıkta Yapay Zeka

Yapay zeka için farklı alanlara yönelik farklı tanımlamalar mevcuttur. Ancak sağlıkta yapay zeka, insan sağlığı ile ilgili verileri analiz etmek, öğrenmek, sonuç çıkarmak ve öngörülerde bulunmak için bilgisayar sistemlerinin ve yazılımın kullanılması olarak tanımlayabiliriz. Sağlık hizmetlerinde, bilgisayarlar tarafından insanın bilişsel işlevlerinin simülasyonu olarak tanımlanmaktadır (3). Sağlık alanındaki büyük miktardaki verilerin hızlı bir şekilde analiz edilmesine imkan sağlamaktadır. Yapay zeka, belirli görevler için üstün performans elde etmek amacıyla büyük veri gibi ilgili bilgi kaynaklarından yararlanmaktadır (6). Yapay zeka, büyük miktarda sağlık hizmeti verisinden özellikleri 'öğrenmek' için karmaşık algoritmalar kullanmaktadır ve daha sonra elde edilen iç görüleri klinik uygulamaya yardımcı olmak için kullanabilir (7).

Yapay zekanın Sağlık, Finans, Eğitim, Üretim, Lojistik, Sanayi, Güvenlik, Doğal Dil İşleme, Sosyal Medya ve Pazarlama gibi farklı alanlarda kullanıldığı bilinmektedir. Ancak Tıp alanı, yapay zeka için en umut verici uygulama alanlarından biri olarak erken dönemde belirlenmiştir (2). Bu alanındaki kullanımı ile sağlık sektörüne önemli avantajlar sağladığı düşünülmektedir.

Sağlık alanında hastalık tahmini, hastalık sınıflandırılması ve hastalık teşhisinde kullanılmaktadır (1). Bu alanlarda kullanımı hem hastalara hem de sağlık hizmeti sağlayıcılara fayda sağlamaktadır (8). Yapay zeka tabanlı sağlık sistemleri, özellikle erken tespit ve teşhis uygulamaları için hızla gelişmektedir (6).

Yapay zekanın sağlık alanında sağladığı avantajlar arasında hastalarda oluşabilecek hastalık komplikasyonlarının erken tahmin etmek, önlemek ve yönetmek, kişiye özel tedavi başarı oranını tahmin etmek ve tedavisini buna yönelik belirlemek, hastalarda hastalık tedavisine başlamadan önce hastalığının başlangıcını analiz etmek, hastalıkların erken teşhisi, hastalık ile birlikte oluşabilecek komplikasyonların erken teşhisi, hastalığın patolojisini tanımlamak, hastalıklarda farklı tedavi yöntemlerinden en iyi olanı tercih etme yer almaktadır [9].

3. Hastalık Teşhisinde Yapay Zeka Kullanımı

Hastalık tanısı, hasta genomlarının yorumlanması, tedavi seçimi, otomatik cerrahi, hasta izleme, birincil korunma için hasta risk sınıflandırmasında kullanılan yapay zeka, varlığı ve geliştirdiği imkanlar doğrultusunda hekimlerimize büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Hastalık teşhisinde kullanılan yapay zeka teknolojileri, doğru ve hızlı teşhisler koyma, tedavi planlarını optimize etme ve sağlık hizmetlerini daha etkili hale getirme konularında sağlık alanında hastalık teşhisine önemli katkılarda bulunmaktadır. YZ, 2010 yılından bu yana hastalıkların daha iyi teşhis ve tedavisine yönelik yöntem ve araçlar sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (9). Bu alandaki beklenti belirli hastalıklara sahip hastaların teşhisini kolaylaştırmasıdır (10). Yapılan alan yazın taramasına göre sağlık hizmetlerindeki varlığı ve potansiyeli son yıllarda arttığı görülmektedir. Yapay Zeka ve makine öğrenimi araçları sağlık hizmetlerinde teşhis, öngörü ve sonuç tahminleri için artarak kullanılmaktadır (11).

Yapay zekanın erken tanıdaki potansiyelini araştıran önemli sayıda araştırma bulunmaktadır (12) (13) (14) (15) (16) (17). Bu çalışmalarda derin öğrenme, makine öğrenmesi, yapay sinir ağı vb. yöntemler kullanılarak erken teşhise yönelik sistemlerden söz edilmektedir. Çalışmalarda daha çok meme kanserinin tespiti, kalp hastalığının erken tespiti, prostat kanserinin tespit edilmesi, diyabet hastalığının erken aşamasında tespit edilmesine yönelik yöntemler geliştirilmektedir. Dünyada ölüm nedenlerinin büyük bir çoğunluğundan sorumlu olan kanserin erken teşhisi, kanser hastalığının sonucunu değiştirmektedir. Kanserinin erken teşhisi, tedavinin başarı şansını artırarak hayatta kalma şansını büyük ölçüde artırdığı düşünülmektedir (11). Rahim ağzı kanseri, endometriyal kanser ve yumurtalık kanseri tedavisinin bir parçası olarak yapay zeka kullanılarak erken teşhisine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Geliştirilen yapay zeka teknolojileri, modelleri, algoritmaları, karar destek sistemleri vb. yöntemler ile erken teşhisin yapılması kolaylaştırılmaktadır. Bu

kapsamda yirminci yüzyılın ortalarından bu yana araştırmacılara yönelik birçok klinik karar destek sistemi önerildi ve geliştirildi (2). Bu yönde yapılan çalışmalar artmaktadır.

Sağlık hizmetlerinde giderek zenginleşen yapay zeka alanyazınına rağmen, çalışmalar daha çok birkaç hastalık türü (kanser, sinir sistemi hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar) etrafında yoğunlaşmaktadır (7). Bunlara ek olarak patoloji, dermatoloji, kardiyoledi, oftalmoloji, nöroledi, diyabet teşhisi ve yönetimi, genetik hastalıkların teşhisi, radyoloji ve görüntüleme vb. sağlık alanında yapay zekanın kullanımı yer almaktadır.

- **Patoloji alanında kullanımı:**

- o Patolojik mikroskopik görüntüler kullanılarak hastalıkların erken teşhisini kolaylaştırmasında kullanılabilir.
 - Mikroskop altındaki doku örneklerini analiz edebilir ve kanser hücrelerini tespit edebilir.
 - Histopatolojik değerlendirme birçok kanser türünün teşhisinde kullanılmaktadır.

- **Dermatoloji alanında kullanımı:**

- o Dermatolojik görüntüler üzerinde geliştirilen algoritmalar, cilt kanseri, dermatit ve diğer cilt hastalıklarını teşhis edilmesinde kullanılabilir.
 - Benign ve malign lezyonların görüntülerini sınıflandıran otomatik teşhis sistemleri geliştirilmesinde kullanılabilir.

- **Kardiyoloji alanında kullanımı:**

- o Elektrokardiyogram (EKG) verileri üzerinden kalp hastalıklarını ve ritim bozukluklarını tespit edilmesinde kullanılabilir.

- **Diyabet teşhisi ve yönetimi alanında kullanımı:**

- o Kan şekeri düzeyleri, beslenme alışkanlıkları ve diğer faktörleri üzerinden geliştirilen sistem yardımıyla diyabet riskinin değerlendirebilmesi ve hastaların tedavi yönetimine yardımcı olmasında kullanılabilir.

- **Nöroledi alanında kullanımı:**

- o Nörolojik (inme, tümör, Alzheimer hastalığı gibi) durumlarının teşhis edilmesinde kullanılabilir.
 - Beyin görüntüleri yardımıyla kullanılabilir.

- **Hasta öyküsü ve semptomları analizi alanında kullanımı:**

- o Hasta öyküsü (geçmişi) ve görülen semptomları analiz edilerek olası hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılabilir

- **Radyoloji ve görüntüleme alanında kullanımı:**

- o Röntgen, MRI, ve CT taramaları gibi medikal görüntüler kullanılarak hastalıkların teşhisinde kullanılabilir.
- Örneğin meme kanseri, akciğer kanserinin erken teşhisi için çekilen röntgenler üzerinde tümörler tespit edilerek hastalıkların erken teşhisi yapılabilir. Aynı zamanda makine öğrenmesi algoritmaları da bu hastalıkların erken teşhisinden kullanılabilir.

- **Genetik hastalıkların teşhisi alanında kullanımı:**

- o Genetik verileri analiz eden algoritmalar, genetik hastalıkların teşhis edilmesinde kullanılabilir.
- o Kişiye özel tedavi planlarını optimize edebilir.

- **Onkoloji alanında kullanımı:**

- o Radyasyon onkolojisinde, özellikle de radyoterapi doz optimizasyonu ve görüntü alanlarında potansiyel kullanımı mevcuttur (3).

Sağlık alanında biriken büyük verilerin ve gelişen teknolojilerin sunduğu imkanlar doğrultusunda sağlık alanında toplanan verileri anlamlandırmak için çeşitli yapay zeka yöntemleri popülerlik kazanarak kullanılmaktadır (3) ve gelişerek kullanılmaya devam etmektedir.

Alanyazında yapılan çalışmalar yapay zeka sistemlerinin güvenilir ve faydalı oludunu göstermektedir. Örneğin kanser alanında Somashekhar ve arkadaşları, onkolojiye yönelik IBM Watson'ın, çift kör bir doğrulama çalışması yoluyla kanser tanısına yardımcı olmak için güvenilir bir yapay zeka sistemi olacağını göstermiştir (7). Benzer olarak Esteve ve arkadaşları, cilt kanseri alt tiplerini tanımlamak için klinik görüntüleri yapay zeka kullanarak analiz etti (7). Benzer olarak nöroloji alanında Bouton ve arkadaşları, kuadriplejik hastalarda hareket kontrolünü yeniden sağlamak için bir yapay zeka sistemi geliştirdi 21 (7). Kardiyoloji alanında Dilsizian ve Siegel yapmış oldukları çalışmayı inceleyerek, kardiyak görüntüleme yoluyla kalp hastalığını teşhis etmek için yapay zeka sisteminin potansiyel uygulamasının bu alana katkılarını görebiliriz (7).

Alanyazında yapılan mevcut çalışmalar, yapay zekanın hastalık teşhisi gibi temel sağlık hizmetleri görevlerinde insan seviyesinde veya üzerinde performans gösterebileceğini göstermektedir (3). Yapay zekanın bu olumlu gelişimlerinin yanında gelecek dönemlerde olumsuz etkilerinin de olabileceği düşünülmektedir. Yapay zeka, tıbbi sürecin büyük kısmında insanların yerini alacağına inanılıyor olmasına rağmen insanların yerini bir noktada tamamlayamayacak olduğu düşünülmektedir.

4. Yapay Zeka ile Model Oluşturma Adımları

Sağlık alanında yapay zeka kullanımının kullanılacak yöntemin veya geliştirilecek sistemin kullanılmasında izlenen bazı adımlar vardır. Hastalıkların teşhisinde veya farklı durumlarda kullanılan yapay zeka ile model oluşturma adımları genel olarak aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

Adım 1: Problemin tanımlanması

- Öncelikle yaşanan bir soruna, rahatsızlığa yönelik problemin tanımlanması gerekir.
- Problem ne kadar açık net tanımlanırsa model oluşturulması o kadar kolay olacağı düşünülmektedir.

Adım 2: Veri Toplama

- Problem ile ilişkili verilerin elde edilmesi.
- Günümüzde birçok alanda veri birikmektedir. Sağlık alanında yapay zeka uygulamaları genellikle büyük miktarda veriye dayanmaktadır. Bu veriler, hasta kayıtları, görüntüleri, laboratuvar sonuçları, genetik bilgileri vb. bilgiler olabilir.

Adım 3: Veri Ön İşleme:

- Veri setinin temizlenmesi, ölçeklendirilmesi, eksik verilerin tamamlanması veya aykırı (uç) değerlerin ele alınması, varsa veri setindeki hataları, eksiklikleri düzeltmek, veri setini standartlaştırmak.
- Yapay zeka uygulamalarında kullanılacak verilerin temiz olması önemlidir. Veri ne kadar kusursuz olursa geliştirilen modelin güvenilirliği o kadar güçlü olur. Önemli olan biriken bu bilgilerin anlamlı olması veya anlamlı hale getirilmesidir.

Adım 4: Veri Analizi ve Özellik Çıkarma:

- Veri analizi; yapay zeka modelinin eğitimi için önemli olan özellikleri çıkarmak için yapılır. Özellik çıkarma süreci, modelin öğrenme yeteneğini artırmaya yönelik önemli bir adımı oluşturmaktadır.

Adım 5: Model Seçimi ve Model Eğitimi

- İlgilenilen probleme en uygun model seçimine özen gösterilmeli.
- Örneğin, derin öğrenme için **sinir ağı modelleri**, sınıflandırma problemleri için **destek vektör makineleri** veya **karar ağaçları** gibi algoritmalar kullanılmaktadır. Unutmamak gerekir ki farklı yapay zeka algoritmaları ve modelleri, farklı problemlere ve veri setlerine daha iyi uyum sağlayabilir.
- Yapay zeka modeli, genellikle öğrenme algoritmaları kullanılarak eğitilmektedir.

○ Bu adımda, model, belirli bir görevi yerine getirmek için veri setinden öğrenir.

- Seçilen model, veri seti üzerinde eğitilmelidir.
- Eğitim sürecinde, model girdi verilerini analiz eder ve çıktılarını tahmin etmeye çalışır.
- Model, gerçek çıktılarla karşılaştırılarak hataların azaltılması ve performansın iyileştirilmesi için iteratif olarak güncellenmesi önerilmektedir.

Adım 6: Model Doğrulama:

- Eğitilen modelin performansını değerlendirmek için doğrulama veri seti kullanılır.
- Modelin doğruluğu, hassasiyeti, geri çağırma (recall) gibi performans metrikleri kullanılarak değerlendirilir.
- Modelin aşırı uyuma (overfitting) veya alt uyuma (underfitting) yapmaması için doğrulama süreci önemli görülmektedir.

Adım 7: Model Ayarlaması:

- Modelin performansını artırmak için hiperparametreler ayarlanabilir.
- Bu parametreler, modelin yapısını ve davranışını kontrol eden parametrelerdir.
- Örneğin, sinir ağı modellerinde öğrenme hızı, gizli katman sayısı veya ağırlık düzenlemesi gibi hiperparametreler ayarlanabilir.

Adım 8: Modelin gerçek yaşam problemlerine uyarlanması

- Eğitilen ve doğrulanan modelin performansı nihai olarak test veri seti üzerinde değerlendirilir.
- Bu adım, modelin gerçek dünya verilerine nasıl genelleştirilebileceğini görmek için önemlidir.
- Modelin performansı iyi ise gerçek dünya uygulamalarında kullanılmaya hazır olabilir.
- Eğitilen model, doğrulama veri seti üzerinde test edilir ve performansı değerlendirilir.
- Modelin performansını artırmak için ayarlamalar yapılabilir.

Adım 9: Model Entegrasyonu:

- Başarılı bir şekilde eğitilen ve doğrulanan model, sağlık sistemine veya hizmetine entegre edilir. Bu entegrasyon, modelin gerçek dünya verileri üzerinde uygulanmasını içerir.

Adım 11: Sonuçların İncelenmesi ve Yorumlanması:

- Modelin ürettiği sonuçlar incelenir ve yorumlanır. Bu adım, sağlık profesyonellerine ve karar alıcılara modelin önerileri ve çıkarımları hakkında bilgi sağlar.

Yukarıdaki adımların devamında yapay zeka uygulamaları, güvenilirlik ve etik değerlendirmelere tabi tutulmalıdır. Hastaların mahremiyeti ve etik sorunlar bu değerlendirmelerin bir parçasıdır. Modelin geri bildirim almasına dayanarak sürekli olarak iyileştirilmesi ve güncellenmesi gerekebilir. Bu adım, modelin performansını sürdürmek ve geliştirmek için önemlidir.

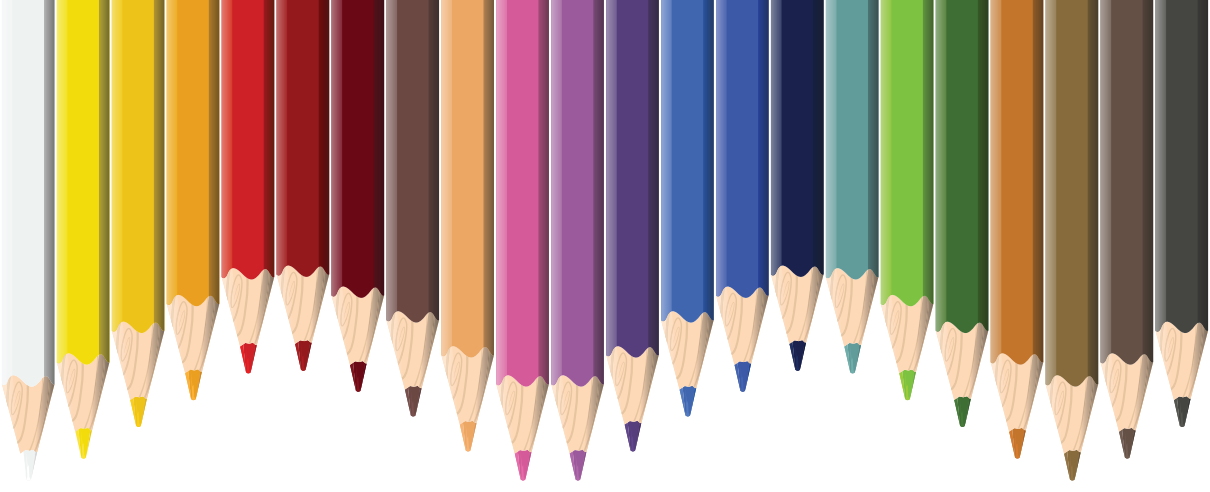
5. Yapay Zekanın Gelecekteki Yeri

Günümüzde yapay zeka insanların hayatlarını önemli ölçüde kolaylaştırılarak yapay zeka ile başarılı işler yapılmaktadır. Gelecek yıllarda yapay zekayı günlük yaşandımızda daha da çok hissedeceğimiz düşünülmektedir. Bundan on sene sonra sağlıkta yapay zekanın hayallerimizin ötesinde yapay zeka gelişimleri ile karşı karşıya kalacağımız düşünülmektedir. Yapay zekanın ilerlemesinde teknolojilerin güvenliği, etik sorunlar ve hastaların mahremiyeti gibi konularda sorunların yaşanılacağı da düşünülmektedir. Ancak yine yapay zeka yardımı ile bu sorunların telafi edileceği bilinmektedir.

Kaynaklar

1. Jimma BL (2023). Artificial intelligence in healthcare: A bibliometric analysis. *Telematics and Informatics Reports* 100041.
2. Yu K-H, Beam AL, Kohane IS (2018). Artificial intelligence in healthcare. *Nature biomedical engineering* 2: 719–731.
3. Kumar P, Chauhan S, Awasthi LK (2023). Artificial intelligence in healthcare: review, ethics, trust challenges & future research directions. *Engineering Applications of Artificial Intelligence* 120: 105894.
4. Bohr A, Memarzadeh K (2020). The rise of artificial intelligence in healthcare applications. *Artificial Intelligence in healthcare* Elsevier, pp 25–60.
5. Tursunbayeva A, Renkema M (2023). Artificial intelligence in health-care: implications for the job design of healthcare professionals. *Asia Pacific Journal of Human Resources* 61: 845–887.
6. Ali O, Abdelbaki W, Shrestha A, Elbasi E, Alryalat MAA, Dwivedi YK (2023). A systematic literature review of artificial intelligence in the healthcare sector: Benefits, challenges, methodologies, and functionalities. *Journal of Innovation & Knowledge* 8: 100333.
7. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, Wang Y, Dong Q, Shen H, Wang Y (2017). Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke and vascular neurology* 2.
8. Reddy S (2018). Use of artificial intelligence in healthcare delivery. *eHealth-making health care smarter* IntechOpen.
9. Tornero-Costa R, Martinez-Millana A, Azzopardi-Muscat N, Lazzeri L, Traver V, Novillo-Ortiz D (2023). Methodological and quality flaws in the use of artificial intelligence in mental health research: systematic review. *JMIR Mental Health* 10: e42045.
10. Lee D, Yoon SN (2021). Application of artificial intelligence-based technologies in the healthcare industry: Opportunities and challenges. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18: 271.
11. Pammi M, Aghaeepour N, Neu J (2023). Multiomics, artificial intelligence, and precision medicine in perinatology. *Pediatric research* 93: 308–315.
12. Harinishree MS, Aditya CR, Sachin DN (2021). Detection of breast cancer using machine learning algorithms—a survey. *2021 5th International Conference on Computing Methodologies and Communication (ICCMC)* IEEE, pp 1598–1601.
13. Gayathri BM, Sumathi CP (2015). Mamdani fuzzy inference system for breast cancer risk detection. *2015 IEEE international conference on computational intelligence and computing research (ICCIC)* IEEE, pp 1–6.
14. Katarya R, Srinivas P (2020). Predicting heart disease at early stages using machine learning: A survey. *2020 International Conference on Electronics and Sustainable Communication Systems (ICESC)* IEEE, pp 302–305.

15. Chauhan T, Rawat S, Malik S, Singh P (2021). Supervised and unsupervised machine learning based review on diabetes care. *2021 7th International Conference on Advanced Computing and Communication Systems (ICACCS)* (Vol. 1), IEEE, pp 581–585.
16. Amrane M, Oukid S, Gagaoua I, Ensari T (2018). Breast cancer classification using machine learning. *2018 electric electronics, computer science, biomedical engineerings' meeting (EBBT)* IEEE, pp 1–4.
17. Charan S, Khan MJ, Khurshid K (2018). Breast cancer detection in mammograms using convolutional neural network. *2018 international conference on computing, mathematics and engineering technologies (iCoMET)* IEEE, pp 1–5.
18. Bejnordi BE, Veta M, Van Diest PJ, Van Ginneken B, Karssemeijer N, Litjens G, Van Der Laak JAWM, Hermsen M, Manson QF, Balkenhol M (2017). Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. *Jama* 318: 2199–2210.



Bölüm 16

SEREBRAL İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARINDA ANTİOKSİDANLARIN KORUYUCU ROLÜ: SON ARAŞTIRMALAR

Saadet ÇELİKÖZLÜ¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Altıntaş Meslek Yüksekokulu, Altıntaş, Kütahya, Türkiye. saadet.celikozlu@dpu.edu.tr ORCID ID: 0000-0001-9825-6458

1. GİRİŞ

İskemik ve hemorajik inme de dahil olmak üzere inme, dünya çapında ölüm ve sakatlığın önde gelen nedenidir. Serebral iskemide, inme vakalarının neredeyse %80'ini oluşturmaktadır (Feigin, vd., 2019). Reperfüzyon olarak adlandırılan kan akışının yeniden sağlanması, akut felç tedavisinde istenilen bir hedeftir. Öte yandan spontan reperfüzyon, iskemik inme hastalarının yaklaşık %50-70'inde, genellikle inmeden sonra ortaya çıkar (Powers, 2020). Reperfüzyon aynı zamanda trombolitik tedavi ile veya trombektomi ve stentler kullanılarak trombus parçalanmasını içeren endovasküler tedaviyle de sağlanabilir. Rekombinant doku plazminojen aktivatörünün (r-dPA) intravenöz uygulaması bugüne kadar akut iskemik inme tedavisi için FDA onaylı tek trombolitik tedavidir. Başlangıçta r-dPA'nın inme başlangıcından sonraki 3 saat içinde güvenli olduğu gösterilmişken, son çalışmalar r-dPA tromboliz tedavisinin zaman penceresini inme başlangıcından sonraki 4.5 saate kadar genişletmiştir (Del Zoppo, vd., 2009). Bununla birlikte, reperfüzyon yoluyla oksijen restorasyonunun faydalı etkisine rağmen, hızlı reperfüzyon, beyin fonksiyonu üzerinde zararlı etkiye neden olur ve buna "reperfüzyon hasarı" adı verilir. Bu durum da inmenin fonksiyonel sonuçlarını önemli ölçüde kötüleştirir. Örneğin, orta serebral arter oklüzyonu (MCAO) kullanan bir sıçan felç modelinde, enfarktüs hacmi, kalıcı oklüzyona kıyasla reperfüzyonun başlamasını takip eden 6-24 saatte önemli ölçüde arttı; bu, iskemiyi takiben reperfüzyon hasarının sağlam bir kanıtıdır (Zhang, vd., 1994). İskemi sonrası reperfüzyon, beyinde doku hasarına sebep olan bir dizi inflamatuvar cevaba neden olur (Kalegoris, vd., 2016). Dokuya yeniden oksijen sağlanması ile reaktif oksijen türlerinin oluşumu sonucu hem hücresel hem de moleküler düzeyde bir hasar gerçekleşir ve bu da hücreyi apoptoza kadar götürebilir. Bu durumda ideal bir terapötik strateji, etkilenen dokulara oksijen tedarikini yeniden sağlamak ve bu arada reperfüzyon hasarını en aza indirmek olacaktır. Bu derlemede, iskemik/reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olarak uygulanan antioksidan tedaviler ile ilgili yapılmış son çalışmalar incelenecektir.

2. SEREBRAL İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARININ PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALARI

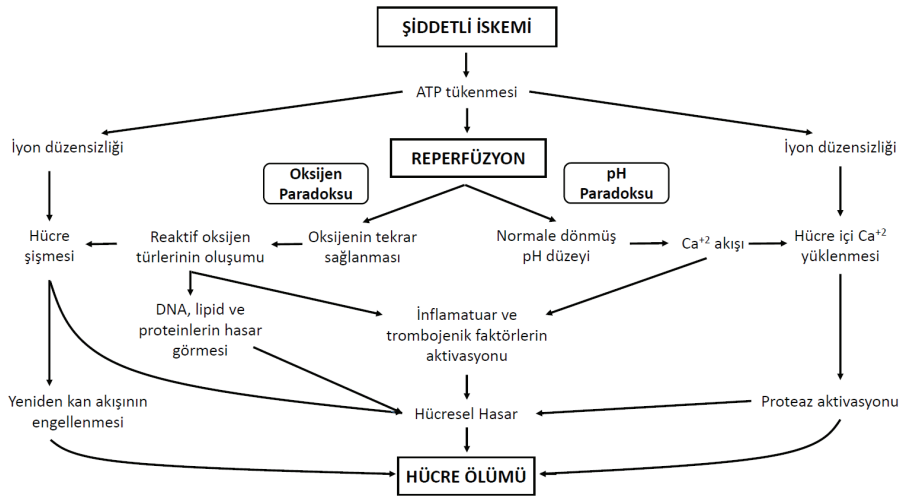
Reperfüzyon hasarının ana mekanizmaları arasında oksidatif stres, lökosit infiltrasyonu, mitokondriyal mekanizmalar, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, kompleman aktivasyonu ve kan-beyin bariyeri bozulması yer alır. Bütün bu durumlar sonuçta beyin ödemi veya hemorajik dönüşüme bağlı olarak önemli nöron kayıplarına ve nörolojik fonksiyon bozukluklarına neden olur. (Kalegoris, vd., 2016).

2.1. İskemi/Reperfüzyon Hasarında Oksidatif Stresin Etkisi

Dokuda başta peroksitler ve süperoksit anyonu gibi serbest radikaller ol-

mak üzere reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu antioksidan kapasiteyi aştığında oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres, serebral iske mi/reperfüzyon hasarı da dahil olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde ve hastalığın ilerlemesinde rol oynayan önemli bir mekanizmadır.

İske mi-reperfüzyon sonrası ROS üretiminin ana kaynaklarından biri mitokondridir. İske mi-reperfüzyon oksidatif fosforilasyon proteinlerinin trans lasyon sonrası modifikasyonunu indükler. Bu da mitokondri membran potansiyelini artırarak aşırı ROS oluşumuna yol açar (Sanderson, vd., 2013). ROS üretiminin bir diğer önemli kaynağı, bir elektronu moleküler oksijene aktararak serbest radikaller üreten, plazma zarındaki elektron taşıma zincirinin önemli bir bileşeni olan NADPH oksidazdır (NOX) . Deney sel çalış malar, NOX2 gen delesyonunun, farelerde 2 saat boyunca serebral arter okluzyonu ile gerçekleştirilen iske mi ve ardından reperfüzyon sonrası kan beyin bariyeri fonksiyon bozukluğunu ve enfarktüs boyutunu azalttığını göstermiştir (Kahles, vd., 2007). NOX'in iske mi/reperfüzyon hasarının patogenezindeki katkısı ortadadır ve tedavide NOX'i hedeflemek doğru bir strateji olabilir (Zhang, vd., 2016).



Şekil 1. İske mi-reperfüzyon hasarında etkili olan mekanizmalar (Çeliközlü, 2022).

Aşırı miktarda üretilen ROS, lipitler, proteinler, şeker ve DNA gibi çevre-deki biyolojik makromoleküllerle bir dizi reaksiyona girer, bu da hücre fonksiyonlarını etkiler. Hatta sonuçları hücre ölümüne kadar gidebilir. ROS'un toksik mekanizması şu şekildedir;

1. Çoklu doymamış yağ asitleri üzerine etki ederek mitokondiyal membranda lipit peroksidasyonuna sebep olur (Mukherjee, vd., 2019).

2. DNA, RNA, polisakkaritler ve amino asitler gibi makromoleküllerin çapraz bağlanmasının indüklenmesi ile bu makromoleküller orijinal aktivitelerini veya işlevlerini kaybederler (Li, vd., 2019).

3. Endotel hücrelerine zarar vererek kan-beyin bariyerinde geçirgenliğin artmasına neden olur (Wang, vd., 2019).

4. Beyin dokusunda reperfüzyon hasarına yol açan sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarak inflamasyon ve bağışıklık tepkisinin oluşmasına aracılık eder (Xu, vd., 2018).

5. Polisakkarit moleküllerinin polimerizasyonunu ve bozunmasını teşvik eder. Serbest radikaller, doymamış yağ asitleri bakımından zengin olan sinir zarlarına ve kan damarlarına hasar verebilir. Protein denatürasyonuna, polinükleotid iplikçik kırılmalarına, bazların yeniden modifikasyonuna, hücre bütünlüğünün ve hücre zarı geçirgenliğinin bozulmasına sebep olabilir (Xing, vd., 2018).

6. Serebral iskemiden sonra kontrollü nöron ölümünü teşvik eden uyarıcı amino asit salınımını artırır (Zhang, vd., 2015).

2.2. İskemi/Reperfüzyon Hasarının Mitokondriyal Mekanizmalar

Mitokondri, fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda önemli rol oynayan çok işlevli bir organeldir. İskemi/reperfüzyon hasarında mitokondri sadece ROS jeneratörü değildir, aynı zamanda apoptoz ve nekroz gibi diğer patolojik süreçlere de aracılık eder.

İskemik inmeyi takiben kan akışının yeniden sağlanması, mitokondriyal membran potansiyelinin kaybına, ROS oluşumuna, apoptotik faktörlerin salınmasına, intrinsik apoptoz ve inflamasyon yollarının aktivasyonuna ve mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneginin açılmasına neden olur (Benjamin, vd., 2019; Li, vd., 2018; Panel, vd., 2019). Mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneginin açılması, çeşitli çözünen maddelerin ve suyun mitokondriyal matrise salınmasına izin verir. Akış, dış zarın yırtılmasına ve iç zarın şişmesine neden olarak nekrotik hücre ölümüyle sonuçlanır. Ayrıca mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneginin açılması, her ikisi de apoptoz indükleyici faktörler olan mitokondriyal sitokrom-c ve apoptoz indükleyici faktörün (AIF) sitozole salınmasına izin verir. AIF, sitozole girdiğinde endonükleaz-G ile etkileşime girerek DNA parçalanmasına neden olur. Sitokrom-c ise kaspaz-9'un aktivasyonu yoluyla apoptozu teşvik etmek için apoptotik proteaz aktive edici faktör 1'e (APAF-1) bağlanır (Wu, vd., 2018). Programlanmış hücre ölümünün bir türü olan nekroptoz, hücre ölümü sinyal yolları tarafından kontrol edilir ve nekrozunkine benzer bir ölüm modeli gösterir. ROS aşırı üretimi, Ca^{2+} aşırı yükü ve reperfüzyon sonrası AIF salınımı, RIPK1-RIPK3-MLKL eksenini hedef alarak nekroptozu tetikler (Amani, vd., 2019). Ek olarak, beyin hasarı

sırasında daha düşük ATP seviyesi nedeniyle mTORC1'in aktivitesi (otofajiyi negatif olarak düzenler) azalır ve otofajinin gelişir. Tüm bu değişiklikler sonucunda iskemi/reperfüzyon hasarı meydana gelmiş olur (Wu, vd., 2021).

2.3. İskemi/Reperfüzyon Hasarında Lökosit İnfiltrasyonu

İnflamasyon, serebral iskemi/reperfüzyon hasarının patogeneğinde merkezi bir rol oynar; burada lökosit infiltrasyonu, başlatıcı anahtar süreçtir. Reperfüzyon sırasında, aktive lökositler kemotaktik sinyaller yoluyla endotel hücrelerine bağlanır, ardından matriks metalloproteinaz ve nötrofil türevi oksidan üretimi gerçekleşir ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olur. Lökositler ise kılcal damarlardan ekstrasvaze olur ve beyin dokusuna sıvazarak inflamasyona aracılık eden sitokinleri serbest bırakır. Sonuçta penumbanın bozulmasına neden olur (Jurcau & Simion, 2021).

Bir dizi çalışma, iskemi/reperfüzyon hasarında lökosit infiltrasyonunun neden olduğu zararlı etkiyi göstermiştir. Örneğin, sıçan serebral iskemi/reperfüzyon modelinde Zhang ve arkadaşları (1994), nöronal hasar bölgesinde nötrofil birikiminin, kalıcı oklüzyona sahip dokuya göre reperfüze dokuda daha erken ve daha fazla meydana geldiğini bulmuşlardır. Lökosit infiltrasyonu, kemotaktik sinyaller tarafından yönlendirilen lökosit migrasyonu, endotel üzerinde yuvarlanan lökositler, reseptör/ligand etkileşimi yoluyla mikrovasküler endotel yüzeyine lökosit yapışması, kan-beyin bariyerinin parçalanması için matriks metalloproteinaz üretimi, beyin dokusuna lökosit ekstrasvazyonu ve son olarak sitokinlerin beyin dokusuna salınması inflamasyon yanıtını tetikler (Jurcau & Simion, 2021).

2.4. İskemi/Reperfüzyon Hasarında İnflamasyonun Rolü

İnflamatuar reaksiyonlar, iskemik beyin hasarının önemli bir patolojik mekanizmasıdır. İskemik beyin dokusunda inflammatuar sitokinlerin ekspresyonu, reperfüzyondan sonra önemli ölçüde artar ve beyin dokusu hasarına yol açan ROS oluşumu, sitotoksik enzimlerin salınması, kılcal damarların tıkanması gibi çeşitli mekanizmaları tetikler (Talma, vd., 2016). İskemi/reperfüzyon mekanizmalarında salınımı artan inflammatuar sitokinler ve etki mekanizmaları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. *Serebral iskemi/reperfüzyon hasarının oluşmasında etkili olan inflamatuvar sitokinler.*

	Sitokin	Etki Mekanizması	Kaynak
Anti-inflamatuvar sitokinler	TGF- β	TGF- β normal beyin hücrelerinde nadiren eksprese edilir ve ekspresyonu iskemi sırasında ve reperfüzyondan sonra önemli ölçüde artar. Erken iskemide merkezi sinir sisteminin inflamatuvar yanıtını inhibe eder, serebral ödemi ve enfarktüs boyutunu azaltır, mikrovasküler proliferasyonu teşvik eder ve beyin dokusu hasarının onarımında önemli bir rol oynar. Hipoksik yaralanmadan sonra eksojen TGF- β 'nın uygulanması, enfarktüs hacmini etkili bir şekilde azaltmıştır.	Wang, vd., 2016 Bonaventura, vd., 2016
	IL-10	IL-10, inflamatuvar moleküllerin ve kemokinlerin üretimini inhibe eden, inflamatuvar kaskadını önleyen ve inflamatuvar hasarın etkilerini azaltan çok işlevli bir sitokindir. IL-10'un serebral iskemi üzerindeki koruyucu etkisinin olası mekanizması, transkripsiyonel seviyede sitokin ve kemokin üretiminin inhibisyonu ve sitokin antagonistlerinin ekspresyonunun yukarı regülasyonudur. IL-10 ayrıca NF- κ B, Ras ve diğer sinyal iletim yollarını da inhibe eder.	Garcia, vd., 2017 Liang, vd., 2015
	IL-13	IL-13, aktive edilmiş Th2 hücreleri tarafından üretilir ve IL-1, IL-6, IL-8, makrofaj inflamatuvar protein-1 ve TNF- α gibi mononükleer makrofajlar tarafından inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasını inhibe eder. Hayvan deneyleri, IL-13'ün topikal uygulamasının, inflamatuvar kaskadını önlemek için inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini inhibe edebildiğini göstermiştir.	Hamzei Taj, vd., 2018
	G-CSF	G-CSF, mezenkimal kök hücrelerini beyin dokusundaki nöral kök hücrelere dönüştürür, böylece iskemik hasarı onarır. Ek olarak G-CSF, kan-beyin bariyerini etkili bir şekilde geçebilir. Reseptörüne bağlandıktan sonra JAK3 ve STAT3 yollarını aktive ederek iskemik odakların periferik bölgesindeki nöronlarda STAT3 seviyelerini artırır. STAT3 daha sonra Bcl-2'yi aktive ederek anti-apoptotik etki gösterir. Aynı zamanda G-CSF, nitrik oksit üretimini azaltarak nöronların programlanmış hücre ölümüne girmesini önler.	Balseanu, vd., 2014 Tang, vd., 2018 dela Peña, vd., 2015

Pro-inflamatuar sitokinler	IL-1 β	IL-1, glial hücreler ve endotel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli aktif hücreler tarafından sentezlenir. B ve T lenfositlerinin aktivasyonunu teşvik etmek için diğer sitokinlerle sinerji oluşturur, lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasını güçlendirir. İskemi/reperfüzyon hasarı, IL-1 β üretimini indükler, IL-1 β 'nin fazla ekspresyonu lökositlerin iskemik bölgede birikmesine neden olur, inflamasyonu artırır. IL-1 β 'nin fizyolojik koşullar altında nöronları koruduğu, ancak aşırı IL-1 β 'nin nöronlara ve diğer dokulara zarar verdiği gösterilmiştir. Anti-IL-1 β tedavisi beyin ödemi hafifletir ve serebral iskemisi sonrası enfarktüs boyutunu azaltır.	Diaz-Cañestro, vd., 2019 Pradillo, vd., 2017 Dziedzic, 2015
	IFN- γ	IFN- γ normal beyin dokusunda ifade edilmeyen proinflamatuar bir faktördür. Serebral iskemik hasardan sonra T hücreleri IFN- γ salgılar ve iskemik kaynaklı nörotoksiteyi artırır. Çalışmalar, IFN- γ 'nin serebral iskemide mikroglia ve inflammatuar hücrelerin infiltrasyonunda rol oynadığını göstermiştir.	Li, vd., 2017
	IL-8	IL-8 kemotaktik aktiviteye sahiptir ve sinir dokusunun erken inflammatuar yanıtında nötrofilleri aktive eder, oksidatif metabolitler üretir, hücre içi enzimleri serbest bırakır ve serebral iskemide sinir dokularının inflammatuar yanıtlarını destekler. IL-8 ve reseptörlerinin bloke edilmesi beyin hasarını hafifletir. Bir çalışmada, IL-8 reseptör inhibitörü uygulanması, nötrofillerin beyin parankimine infiltrasyonunu önemli ölçüde azaltarak lokal inflamasyonu ve enfarktüs hacmini azaltmıştır.	Conell, vd., 2015 Villa, vd., 2007
	IL-16	IL-16 ekspresyonu serebral iskemide artar, her ikisi de damar geçirgenliğini artıran ve kılcal damar bütünlüğünü bozan TNF-a ve IL-1 β ekspresyonunu indükler. Ayrıca kan-beyin bariyerinin çökmesine neden olabilir.	Chen, vd., 2016
	IL-17	IL-17, epitelyal hücrelerden, keratinositlerden, endotelial hücrelerden ve fibroblastlardan IL-6, IL-8, monosit kemotaktik protein-1, prostaglandin E2 ve G-CSF'nin salgılanmasını indükler ve bu sayede ICAM-1'in ekspresyonunu yukarı doğru düzenler. Böylece serebral iskemiden sonra ikincil inflammatuar reaksiyonu şiddetlendirir. IL-17 etkili bir şekilde bloke edilirse sitokin üretimi ve iskemisi sonrası beyin dokusu hasarı önemli ölçüde azalır.	Waisman, Hauptmann, & Regen, 2015 Ma, vd., 2018
	ICAM-1	Serebral iskemisi/reperfüzyondan sonra, IL-1, IFN- γ , TNF-a ve endotoksinler gibi çeşitli sitokinler, ICAM-1 ekspresyonunu yukarı regüle eder ve lenfositlerin, nötrofillerin, eozinofillerin ve monositlerin endotel hücrelerine güçlü yapışmasını ve aktivasyonunu sağlar. Kan damarı duvarında çok sayıda plazma bileşeninin birikmesi kan akışının işlev bozukluğuna neden olur. Eş zamanlı olarak iskemik bölgede biriken inflammatuar hücreler büyük miktarda toksik serbest oksijen radikalleri, proteolitik enzimler ve ilgili molekülleri serbest bırakarak damar geçirgenliğini artırır, kan-beyin bariyerini tahrip eder ve nöronlarda toksik hasara neden olur.	Li, W., vd., 2017 Yang, vd., 2018
	Lökotrienler (LT'ler)	İki tip LT'ler bulunmaktadır. 1) Güçlü kemotaktik etkiye sahip LTB4 ve LTC4, 2) Sistein LT'ler olarak adlandırılan LTD4 ve LTE4. Sistein LT'ler serebral iskemide üretilir. Bunların üretimi serebral vazospazma neden olur ve damar geçirgenliğini artırarak serebral ödem ve hasar sebep olur. Sistein LT reseptör antagonistlerinin kan-beyin bariyerinin bozulmasını engellediği, serebral vasküler geçirgenliği ve serebral ödemi azalttığı gösterilmiştir.	Saad, vd., 2015
	MCP-1	Normal beyin dokusu MCP-1'i çok az eksprese eder, ancak vasküler endotel hücreleri, astrositler, aktif lökositler ve mikroglia hücreleri, serebral iskemisi durumunda MCP-1'i eksprese edebilir. İn vivo ve in vitro deneyler, MCP-1'in monositlerde kemotaktik aktiviteye sahip olduğunu, monositleri ve makrofajları aktive ettiğini, hücre içi Ca ²⁺ konsantrasyonunu artırdığını, süperoksit anyonlarının üretimini ve salınmasını uyardığını ve lizozim salgıladığını doğrulamıştır. Aynı zamanda beyin parankimine sızan mononükleer makrofajların kemotaksisi ve integrin ailesi β 2 ve α 4 molekülleri gibi makrofaj yapışma moleküllerinin ekspresyonunu ve IL-1 ve IL-6 sitokinlerinin üretimini düzenleyerek serebral iskemik hasara katkı.	Yuan, vd., 2017

Anti ve pro-inflamatuar etkili sitokinler	IL-6	IL-6, inflamatuvar düzenlemede ve bağışıklık tepkisinde rol oynayan nörotrofik bir faktördür. IL-6 mRNA ekspresyonu esas olarak nöronlardan serebral kortekste ve hipokampusta gerçekleştirilir ve iskemik periferik alanda en belirgindir. IL-6'nın serebral iskemik hasar üzerindeki koruyucu etkisi farklı şekillerde olmaktadır: (1) IL-1 ve TNF- α üretiminin inhibisyonu. (2) anti-proteaz ve oksijen temizleyici etkilere sahip olan akut faz proteinlerinin ekspresyonunu artırarak adrenokortikotropik hormon ve hidrokortizonun ekspresyonunun indüklenmesi ve (3) N-metil-D-aspartat reseptörünün aracılık ettiği hasara karşı endojen nöro korumanın sergilenmesi.	Fujita, Tozaki-Saitoh & Inoue, 2009
	TNF- α	TNF- α , serebral iskemi sonrası lökosit infiltrasyonuna ve doku hasarına neden olabilen pleiotropik bir sitokindir. TNF- α iskemik beyin dokusunda hasara farklı şekillerde sebep olur: (1) vasküler endotel hücrelerine zarar vererek, geçirgenliklerini değiştirerek; (2) ICAM-1 ve CD11/CD18'in yukarı regülasyonu gibi beyaz kan hücrelerinin ve vasküler endotel hücrelerinin yapışmasını artıran çeşitli mekanizmalar yoluyla ve (3) vasküler fonksiyon bozukluğuna ve pıhtılaşma süreçlerinin indüklenmesine yol açan endotelyal hücrelerle etkileşim yoluyla TNF- α , kan-beyin bariyeri geçirgenliğini artırarak serebral ödeme mekanik olarak katkıda bulunur. Ancak TNF- α 'nın iskemik beyin dokusunda koruyucu rol oynadığı da bildirilmektedir. TNF- α ön koşullandırma, iskemi/reperfüzyonun neden olduğu beyin hasarında oksidatif stres hasarını, inflamatuvar aktiviteyi ve apoptoz seviyesini azaltır.	Xu, G., vd., 2017

2.5. Trombosit Aracılı İskemi/Reperfüzyon Hasarı

Deneyssel kanıtlar, iskemi/reperfüzyon hasarının patogeneğinde trombositlerin önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Trombositlerin iskemi/reperfüzyon ile aktive edildiği ve reperfüzyondan sonraki erken zaman noktalarında vasküler yataklarda biriktiği gözlemlenmiştir (Zeller, Tschoepe & Kessler, 1999). Aktivasyon üzerine trombositler oksijen radikalleri üretir ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü, araşidonik asit metabolitleri, tromboksan A2, serotonin ve trombosit faktörü 4 gibi proinflamatuvar faktörleri serbest bırakır. Birçok çalışma, aktive trombositlerin endotelyal hücreler üzerinde birikmesine ve bunların etkileşimine P-selektinin aracılık ettiğini göstermiştir (Shaik, Regan & Naik, 2021). Reperfüzyondan sonra trombosit aktivasyonundaki bir diğer önemli oyuncu trombosit aktive edici faktördür. Yapılan bir çalışmada beyindeki trombosit aktive edici faktör üretimi, uzun süreli iskemiden sonra azalmış, ancak reperfüzyondan sonra artmıştır. Bu durum, trombosit aktive edici faktörün reperfüzyon hasarındaki belirgin rolünü düşündürmektedir (Umemura, vd., 1997). Diğer bir çalışmada, trombosit aktive edici faktör reseptörü eksikliği olan farelerde, beyin enfarktüsünde önemli ölçüde azalma ve iskemi/reperfüzyon sonrasında nörolojik sonuçlarda iyileşme tespit edilmiştir (de Brito Toscano, vd., 2016).

2.6. Kompleman Aracılı İskemi/Reperfüzyon Hasarı

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olarak kompleman sistemi, patojenler veya diğer uyarılar tarafından indüklenen inflamatuvar yanıtların başlatılmasında ve düzenlenmesinde hep birlikte entegre rol oynayan birden fazla basamaktan oluşur. Kompleman sisteminin aktivasyonunun serebral iske mi/reperfüzyon hasarının önemli mekanizmalarından biri olduğuna dair kanıtlar vardır. Deney sel çalışmalar, kompleman sisteminin, merkezi sinir sistemi inflamasyonunun oluşumunda ve nöral hücre ölümünde doğrudan bir rol oynadığını göstermektedir (Ma, vd., 2019). Geçici bir felç modelinde, farelerde 45 serebral iske mi ve ardından 23 saatlik reperfüzyon sonrası C1q gen ekspresyonu, ipsilateral serebral korteksteki nöronlarda önemli ölçüde artmıştır (Huang, vd., 1999). Erken kompleman aktivasyonunun güçlü bir inhibitörü olan çözünebilir kompleman reseptörü-1'in (sCR1) uygulanması ile C1q'nin iskemik nöronlar üzerindeki patofizyolojik etkilerini ve beyin enfarktüsü boyutunu azaltmış, nötrofil ve trombosit birikimini inhibe etmiştir (Schäfer, vd., 2000). Başka çalışmalarda da iskemiden sonra mikroglyal hücrelerde hem mRNA hem de protein seviyelerinde C1q ekspresyonunun yukarı regüle edildiği gösterilmiştir. Araştırmacılar C1q yukarı regülasyonunun lokal kompleman aktivasyonu veya C1q reseptör bağlanması ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu yoluyla merkezi sinir sistemi inflamasyonuna sebep olabileceğini öne sürmektedirler (Ma, vd., 2019).

3. İSKE Mİ/REPERFÜZYONDA ANTİOKSİDANLARIN KORUYUCU ROLÜ

Oksijensiz radikallerin üretimi ve salını nöron ölümünde önemli bir adımdır. Bu nedenle oksijensiz radikallerin temizlenmesi iske mi/reperfüzyon hasarının tedavisinde veya önlenmesinde önemli bir yaklaşımdır. Teorik olarak, ROS oluşumunun anahtar moleküllerini hedeflemek, iske mi/reperfüzyonun neden olduğu oksidatif hasarı azaltabilir. Bu amaçla antioksidanların kullanımı birçok araştırmacı tarafından incelenmektedir.

3.1. Doğal Antioksidanlar

İnsan vücudunda serbest radikalleri temizleyici süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi metabolik enzimler, birçok endojen antioksidan bileşik ve E vitamini ve C vitamini gibi antioksidan moleküller bulunur. Hücreler, antioksidanların glutatyon gibi bazı kısımlarını kendileri sentezler. Antioksidanların doğrudan etkisine ek olarak, metal kompleks yapıcı maddeler gibi dolaylı antioksidanlar da vücutta üretilen serbest radikalleri ortadan kaldırabilir ve vücudun dinamik dengesini koruyabilir (Wu, vd., 2020).

Bitkilerde doğal olarak oluşan birçok antioksidan bileşen de vardır. Örneğin, *Ginkgo biloba*’dan ekstrakte edilen polisakkaritler, çeşitli gıdalardan elde edilen polifenoller ve oksitlenmiş alkaloidlerin bir çoğu hayvanlarda serebral iskemi üzerinde antioksidan etkilere sahiptir (Yang, vd., 2019; Chu, vd., 2019; Han, Hu & Chen, 2019). Bitkilerde ve diyetlerde geniş çapta sunulan flavonoidlerin, kuersetin ve kateşin gibi farklı flavonoid türleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda iskemi/reperfüzyon hasarı ve nörolojik fonksiyonlar üzerindeki etkisi ve işlevi de gösterilmiştir (Calis, Mogulkoc & Baltaci, 2020).

3.2. Sentetik Antioksidanlar

Doğal ekstraktlara ek olarak, yapılan çalışmalarda simvastatin (lipit transfüzyonu) ve trimetazidin (anti-anjina ilaçları) gibi yaygın olarak kullanılan kardiyovasküler ilaçların iskemi/reperfüzyon hasarını önleyici etkilere sahip olduğu ve mekanizmalarının anti-oksidatif aktivite yoluyla olduğu bulunmuştur (Jalin, vd., 2015; Dhote & Balaraman, 2008). Asya ülkelerinde yaygın olarak kullanılan edaravon, iskemi/reperfüzyona bağlı mitokondriyal ödemi iyileştirir, eNOS ekspresyonunu artırır, serbest radikal oluşumunu ve serebral enfarktüs alanını azaltır ve nöron hasarını önler (Fujiwara, vd., 2016). NADPH oksidaz, esas olarak nöronlarda ifade edilen, özellikle NOX4 olmak üzere, ROS üreten spesifik bir enzimdir. NOX4’ü inhibe eden ilaçlar, iskemi/reperfüzyon hasarı sonrasında beyin dokusu için koruyucu etkilere sahiptir (Lou, vd., 2018). Bu konuda yapılmış birçok çalışmaya rastlamak mümkündür.

Son zamanlarda doğal antioksidanların iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olarak kullanıldığı bazı çalışmalar Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. İskemi/reperfüzyon hasarına karşı antioksidanların kullanıldığı son çalışmalarla örnekler.

Antioksidan	Metot	İncelenen parametreler	Elde edilen sonuçlar	Kaynak
Karnosol Doğal fitopolifenol	İn vitro etki değerlendirmesi için oksijen-glikoz yoksunluğuna tabi tutulan birincil nöronlar 2,5, 5, 10 µM konsantrasyonlarında karnosol ile muamele edildi. İn vivo olarak farelere 45 dk serebral arter oklüzyonu yöntemi ile iskemi ve ardından 24 saat reperfüzyon uygulandı. Karnosol iskemiden 1 saat önce farklı gruplara 50, 100, 150 mg/kg dozlarda koruyucu olarak uygulandı.	Enflamatuar (Tnf , Il6 , Il1b , Ccl2) ve apoptozla ilişkili (<i>Bad</i> , <i>Bcl2</i>) genlerin mRNA seviyesi RT-PCR ile belirlendi. Toplam ve fosforile edilmiş AMPK'nin protein seviyesi western blot ile belirlendi. Beyin dokusundaki nekroz, inflamasyon ve apoptozu araştırmak için H&E ve İmmünofloresan testi kullanıldı.	Karnosol, in vitro oksijen-glikoz yoksunluğuna maruz kalan birincil nöronların aktivitesini korumuş, ayrıca inflamasyonu ve apoptozu inhibe etmiştir. Enfarktüs ve ödem hacmini önemli ölçüde azaltmış ve in vivo nörolojik defisite karşı koruma sağlamıştır. Ayrıca karnosolün beyin nöroinflamasyonu ve apoptoz üzerinde önemli bir inhibitör etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Mekanik olarak karnosol, AMPK'yi aktive etmiştir. Karnosolün serebral iskemi/reperfüzyon hasarı hücre modeli üzerindeki etkisinin, AMPK fosforilasyon inhibitörü tarafından ortadan kaldırıldığı görülmüştür. Özetle Karnosol verilmesi AMPK'yi aktive eder ve bunun sonucunda hücre canlılığının iyileşmesi, inflamasyonun ve apoptozun baskılanması sağlanır.	Xiao, vd., 2023

Mirisetin Doğal flavonoid	İskemi oluşturmak amacıyla dört damar oklüzyonu yapıldı. 30 dk iskemi ve 30 dk reperfüzyon periyodu uygulandı. İskemiden bir saat önce mirisetin 3 mg/kg ve 6 mg/kg olarak ayrı deney gruplarındaki sıçanlara verildi.	Histolojik inceleme için beyin dokularına GolgiCox ve Caspaz 3 boyaması yapıldı. Oksidatif stresi ölçmek için SOD, MDA ve CAT seviyeleri tespit edildi. Beyin dokusunda TNF-α mRNA ekspresyon seviyesine RT-qPCR ile bakıldı.	Mirisetin uygulaması ile hipokampusun CA1 bölgesinde nöron kaybı önlenmiş oldu. İskemi/reperfüzyon sonucu artmış olan SOD değerleri düşerken, düşmüş olan MDA seviyesi yükselmiştir. TNF-α mRNA ekspresyonu azalmıştır. Çalışma sonuçları, mirisetinin iskemi kaynaklı serebral inflamatuvar yanıtı ve oksidatif stresi inhibe etmede umut verici bir ajan olduğunu göstermektedir.	Celikoğlu, vd., 2023
Ginkgolid A, Ginkgolid B, Ginkgolid K ve Bilobalidin <i>Ginkgo biloba</i> ekstraktının biyoaktif bileşenleri	İn vitro olarak, SH-SY5Y hücreleri 4 saat boyunca oksijen/glikoz yoksunluğuna maruz bırakıldı, ardından 6 saat boyunca 25 mg/L ginkgolidler ve bilobalidin tedavileriyle reoksijenasyon yapıldı. İn vivo olarak, erkek sıçanlara 2 saat orta serebral arter oklüzyonu, ardından 24 ve 72 saatlik reperfüzyon ile ginkgolidler ve bilobalidin günde 2 kez farklı dozlarda (1 mg/kg, 2 mg/kg ve 4 mg/kg) uygulandı.	İn vitro deneyde; Hücre canlılığı, SOD aktivitesi, ROS ölçümü yapıldı. İn vivo deneyde; Beynin iskemik penumbrasındaki HO-1, Nqo1, SOD1, p-Nrf2, Nrf2, p-Akt ve Akt'nin protein ifadeleri western blot ile belirlendi. Beyin dokusuna immunohistokimya inceleme için TTC boyama yapılarak enfarktüs hacmi tespit edildi.	Ginkgolid A, ginkgolid B, ginkgolid K ve bilobalidin, serebral iskemi reperfüzyonunun neden olduğu oksidatif stres hasarını önemli ölçüde inhibe etti. Ginkgolid A, ginkgolid K ve bilobalidin ile karşılaştırıldığında ginkgolid B, iskemik felce karşı en güçlü antioksidan aktivite göstermiştir. Ayrıca ginkgolidler ve bilobalidin, nöronları oksidatif stres hasarından korumak için Akt/Nrf2 sinyal yoluna aracılık ederek antioksidan proteinlerin seviyelerini yükseltmiştir. Ayrıca PI3K/Akt yolunun aktive edilmesi, ardından Nrf2 fosforilasyonu ve nükleer translokasyon ve HO-1, Nqo1 ve SOD ekspresyonlarında da artış tespit edilmiştir.	Liu, vd., 2019

Antioksidan	Metot	İncelenen parametreler	Elde edilen sonuçlar	Kaynak
Kuersetin Doğal flavonoid	İn vitro olarak primer mikrogliya hücrelerine oksijen/glikoz yoksunluğu uygulandı. İn vivo olarak ise sıçanlara 90 dk orta serebral arter oklüzyonu ile iskemi ve ardından reperfüzyon uygulandı. Reperfüzyonun başlangıcında ve sonraki 3 gün 12.5, 25 ve 50 mg/kg dozlarında kuersetin intraperitoneal olarak verildi.	Nörolojik fonksiyon, reperfüzyonu takip eden 1., 2. ve 3. günde Longa skorlama yöntemi ve köşe testi ile değerlendirildi. Beyin enfarktüsü hacminin değerlendirilmesi için TTC boyaması kullanıldı. Western blot ile CD 86, iNOS, CD 206, Arg-1, p-PI3K, PI3K, p-Akt, Akt, p-IκBa, IκBa, p-NF-κB, NF-κB analizleri yapıldı.	Kuersetin CD86, iNOS, TNF-a, IL-1β ve IL-6'yı aşağı regüle etmiş ve CD206, Arg-1, IL-10 ve TGF-β'yı yukarı regüle etmiştir. PI3K ve Akt'nin fosforilasyonunu yukarı regüle ettiği, aynı zamanda hem in vivo hem de in vitro IκBa ve NF-κB'nin fosforilasyonunu aşağı regüle ettiği western blot ile tespit edilmiştir. Kuersetin, PI3K/Akt/NF-κB sinyal yolunun düzenlenmesi yoluyla mikrogliya/makrofaj M2'nin polarizasyonunu teşvik etmiştir. Bu bulgular iskemik felçte Kuersetinin terapötik mekanizmalarına dair yeni bilgiler sağlamaktadır.	Li, vd., 2023

Puerarin Doğal izoflavonoid	Şıçanlara, orta serebral arter oklüzyonu yöntemi ile 2 saat iskemi ve ardından reperfüzyon uygulandı. Puerarin uygulaması iskemiden 30 dk önce 50 mg/kg ve 100 mg/kg olarak yapıldı.	İskemiden sonraki 72 saatte nörolojik fonksiyonlar Longa testi ile tespit edildi. Beyin dokusunda histolojik inceleme için HE ve TUNEL boyama yapıldı. Beyin dokusunda oksidatif stres parametrelerinden SOD, MDA, GSH, GSH-px ve CAT seviyeleri belirlendi. PI3K/Akt/Nrf2 yolağına ilişkin protein ekspresyonu Western blot kullanılarak tespit edildi. Son olarak Keap1 ve Nrf2 arasındaki moleküler etkileşimi incelemek için ortak immünopresipitasyon kullanıldı.	İn vivo ve vitro çalışmalar puerarinin şıçanlarda nörolojik bozuklukları iyileştirdiğini ve oksidatif stresi azalttığını, immünfloresan ve akış sitometrisi ise ROS salınımının puerarin tarafından inhibe edilebileceğini göstermiştir. Western blot sonuçları, puerarinin PI3K ve Akt'nin fosforilasyonunu desteklediğini ve Nrf2'nin çekirdeğe girmesini sağladığını, bunun da HO-1 antioksidan enzimlerin ekspresyonunu aktive ettiğini göstermiştir. Puerarinin PI3K inhibitörü ile kombinasyonu bu sonuçları tersine çevirmiştir. Sonuç olarak puerarin PI3K/Akt yoluyla Nrf2'yi aktive edebilir ve I/R kaynaklı nöron hasarına karşı oksidatif stresi azaltacak olan antioksidan enzim ekspresyonunu artırabilir.	Zhang, vd., 2023
Polidatin Doğal glikozit	İskemi oluşturmak amacıyla dört damar oklüzyonu yapıldı. 30 dk iskemi ve 30 dk reperfüzyon periyodu uygulandı. İskemiden bir saat önce polidatin 30 mg/kg ve 60 mg/kg olarak ayrı deney gruplarındaki şıçanlara verildi.	Histolojik inceleme için beyin dokularına GolgiCox ve Caspaz 3 boyaması yapıldı. Oksidatif stresi ölçmek için SOD, MDA ve CAT seviyeleri tespit edildi. Beyin dokusunda TNF-α mRNA ekspresyon seviyesine RT-qPCR ile bakıldı.	Şıçanlarda serebral iskemi/reperfüzyona bağlı olarak MDA artışı, SOD ve CAT değerlerinde azalma, TNF-α gen mRNA ekspresyonunda artış ve beyindeki histolojik hasarın iskemi öncesi koruyucu olarak polidatin verilmesi ile 30 ve 60 mg/kg dozlarıyla normal seviyelere döndüğü belirlenmiştir. Özellikle 60 mg/kg polidatin takviyesi, serebral iskemi/reperfüzyonun neden olduğu oksidatif stres hasarına karşı nöroprotektif etki göstermiştir.	Çeliközlü, vd., 2023

Antioksidan	Metot	İncelenen parametreler	Elde edilen sonuçlar	Kaynak
<i>Syringa pinnatifolia</i> Hemsl. den elde edilen lignanlar	Farelere orta serebral arter oklüzyonu yöntemi ile iskemi oluşturmadan yarım saat önce 33,3, 100 ve 300 mg/kg dozlarda lignanlar verildi. İskemi sonrası 3 gün reperfüzyon uygulandı ve günde iki kere olmak üzere lignanlar verilmeye devam edildi.	Nörolojik fonksiyon bozukluklarını değerlendirildi. Beyin dokusuna HE boyama ile enfarktüs hacmi hesaplandı. Beyinde MDA,SOD ve GPx, seviyeleri tespit edildi. Beyin dokularındaki Nrf2, HO-1 ve NQO1 transkripsiyonu ve protein seviyeleri, RT-qPCR ve western blotlama ile belirlendi.	Sonuçlar, lignanların beyin dokularındaki nörolojik fonksiyonları ve patolojik hasarı önemli ölçüde iyileştirebildiğini ve serebral enfarktüs hacmini azalttığını göstermiştir. Ayrıca SOD ve GPx aktivitelerini artırmış, MDA düzeylerini düşürmüş, (NOX)2 ve NOX4 ekspresyonunu da inhibe etmiştir. Lignanların uygulanması ile Nrf2, HO-1 ve NQO1'in mRNA ve protein seviyelerinin geçici olarak arttığı, 24 saatlik reperfüzyonda zirveye ulaştığını ve ardından düşmeye başladığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak <i>Syringa pinnatifolia</i> Hemsl. den elde edilen lignanlar Nrf2/HO-1 yolunu aktive ederek iskemi/reperfüzyon hasarınınve oksidatif stresi hafifletebilir.	Hao, vd., 2023

Diosmetin Doğal flavonoid	<i>In vivo</i> olarak , sıçanlara yedi gün boyunca diosmetin ile ağızdan sondayla sonda verildi ve serebral I/R hasarını simüle etmek için orta serebral arter oklüzyonu (MCAO) oluşturuldu. <i>In vitro</i> PC12 hücreleri oksijen-glikoz yoksunluğuna/ reoksijenasyona (OGD/R) maruz bırakıldı.	Nörolojik eksiklik skoru, serebral enfarktüs hacmi ve kortikal patolojik lezyonlar ölçüldü. Mekanizmayı açıklığa kavuşturmak için, SIRT1 protein seviyesini düşürmek için SIRT1 inhibitörü EX527 kullanıldı. SOD, CAT, GSH ve MDA içerikleri ticari kitlerle belirlendi. SIRT1, toplam Nrf2, nükleer Nrf2, NQO1 ve HO-1'in protein ifadeleri western blotlama ile ölçüldü.	Sonuçlar, diosmetin ön tedavisinin nörolojik sonuçları iyileştirdiğini, serebral enfarktüs hacmini ve patolojik lezyonları azalttığını ve iskemik sıçanlarda oksidatif stresi inhibe ettiğini göstermiştir. PC12 hücrelerinde diosmetin hücre canlılığını arttırmış, LDH salınımını ve ROS seviyesini azaltmış ve oksidatif stresi inhibe etmiştir. Ayrıca diosmetin, SIRT1, T-Nrf2, N-Nrf2, NQO1 ve HO-1'in protein ekspresyonlarını hem <i>in vivo</i> hem de <i>in vitro</i> olarak arttırmıştır. Ancak SIRT1 inhibitörü EX527'nin uygulanması veya SIRT1 geninin siRNA'sıyla susturulması, diosmetinin faydalı etkilerini ortadan kaldırmıştır. Bu arada SIRT1'in inhibisyonu, Nrf2 seviyelerini ve NQO1 ve HO-1'in protein ifadelerini azaltmıştır. Sonuç olarak, diosmetin SIRT1/Nrf2 sinyal yolu yoluyla oksidatif stresi inhibe ederek serebral iskemi/reperfüzyon hasarını hafifletmiştir.	Mei, vd., 2022
Scutellarin Doğal flavonoid	Sıçanlara 7 gün boyunca günde bir kez karboksimetil selüloz sodyum (%0,5) ile karıştırılmış 40 ve 80 mg/kg Scutellarin oral olarak verildi. 7 günlük scutellarin tedavisinden 1 saat sonra orta serebral arter oklüzyonu yapılarak 2 saat iskemi ve ardından 24 saat reperfüzyon uygulandı.	Beyin dokusunda SOD, GSH, GPx ve MDA düzeyleri belirlendi. TNF-a, IL-6 ve IL-1β'yi tespit etmek için ELISA kitleri kullanıldı. Bcl-2, Bax, Kaspaz-3 ve Kaspaz-9 ekspresyon seviyeleri RT-PCR analizi ile belirlendi. Histolojik inceleme için beyin dokusuna HE boyama uygulandı. p38, p-p38, NF-κB p65, p-p65, JNK, p-JNK ve GAPDH analizleri westwern blot tekniği ile yapıldı.	Scutellarin uygulaması iskemi/reperfüzyon aracılı beyin hasarını ve nöronal apoptozu önlemiştir. MDA, SOD, GPx, IL-6 ve IL-1β ve nitrik oksit, scutellarin tarafından modüle edilmiştir. Scutellarin özellikle p65 ve p38 ifadelerini baskılamıştır. Bulgular, Scutellarinin, nükleer faktör kappa-B p65 ve p38 mitojenle aktiveleşen protein kinaz sinyal yolu yoluyla sıçanları iskemi/reperfüzyonun neden olduğu beyin hasarından koruduğunu göstermektedir. Böylece scutellarin, inflamatuvar süreci inhibe ederek sıçanların beynini iskemik hasardan korumuştur.	Zhang, vd., 2022

Antioksidan	Metot	İncelenen parametreler	Elde edilen sonuçlar	Kaynak
Sinaropikrin Enginar ekstraktının biyoaktif bileşeni	Orta serebral arter oklüzyonu ile iskemiden 2 saat sonra farklı deney gruplarındaki sıçanlara 5, 10, 25 mg/kg sinaropikrin verildi. Reperfüzyon süresi 24 saatti.	Beyindeki ödemin tespiti için ıslak ve kuru ağırlık farkı alındı. Kan-beyin geçirgenliğini hesaplamak için Evans mavisi ektravazasyon testi kullanıldı. Nörolojik eksikliklerin, motor ve davranış bozukluklarının belirlenmesi için iskeminin başlangıcından sonra her saat başı ve kimyasal enjeksiyonu takiben bir davranış skalası ile değerlendirme yapıldı. Antioksidan belirteçlerden, 8-OHdG, nitrat, MDA, CAT, SOD, GSH-px, GSH miktarları ölçüldü. Peoinflamatuar sitokinlerden COX-2, PGE2, TNF- α , IL-10, IL-6 ve IL-1 β seviyeleri, Jelatinaz aktivitesi için MMP-9 ve MMP-2 düzeyleri belirlendi. Nrf2 DNA Bağlanma Testi kolorimetrik metotla yapıldı.	Doza dayalı bir şekilde sinaropikrin ile tedavi, hayvanlarda antioksidan enzimler olan IL-10, Nrf-2 ve Bcl-2'nin seviyesini arttırmıştır; bu da sinaropikrin'in antioksidatif etkisini göstermektedir. Nitrat, MDA, proinflatuar sitokinler, inflamatuvar aracılar, Bax, kaspaz-3 ve NF- κ B düzeyi, doza dayalı bir şekilde sinaropikrin ile tedavi edilen sıçanlarda azalmıştır. Doza bağlı bir şekilde sinaropikrin ile tedavi edilen deney hayvanları, NF- κ B yolunu inhibe ederek oksidatif strese ve nöroinflamasyona karşı bir savunma mekanizması göstermiştir. Mevcut bulgular, sinaropikrinin, NF- κ B'nin modülasyonu yoluyla iskemik/reperfüzyon hasarında oksidatif stresi ve nöroinflamasyonu önlediği sonucuna varmaktadır.	Jin & Leng, 2023

Potentilla reptans L. (Beş parmak otu) kök ekstraktı	Erkek Wistar sıçanlar, iskemi/ reperfüzyon, sham ve 0.025, 0.05 ve 0.1 g/kg konsantrasyonlarında <i>P. reptans</i> verilen 5 grup oluşturuldu. İskemi/ reperfüzyon modeli için 7 gün boyunca karotis arteri iki taraflı olarak 8 dakika boyunca klemple kapatıldı. Ardından reperfüzyon uygulandı. Deney gruplarına iskemi/ reperfüzyon ile birlikte <i>P. reptans</i> ekstraktı verildi.	Sıçanlara pasif kaçınma hafıza testi uygulandı. Beyin dokusunda morfolometrik teknik kullanılarak nöron sayıları ve β -amiloid plaklarının histolojik incelemesi yapıldı.	Hipokampusun CA1, CA3 ve dentat girus bölgelerine ait dokular incelendiğinde <i>P. reptans</i> ekstraktı alan gruplarda tüm konsantrasyonlarda nöron sayıları iyileşmiştir, özellikle 0,05 g/kg konsantrasyonunda plak sayısının iskemi/ reperfüzyon grubuna göre önemli ölçüde azaldığı ve daha etkili terapötik sonuçlar gösterdiği gözlenmiştir. <i>P. reptans</i> kök ekstraktının hafıza bozukluğu, nöron kaybı ve β -amiloid birikimi üzerinde faydalı etkileri olduğu bulunmuştur.	Orellana-Urzúa, vd., 2023
Betanin <i>Beta vulgaris</i> L. (pancar) kökünün biyoaktif bileşeni	50 mg/kg veya 100 mg/kg betaninin 2 haftalık oral uygulamasından sonra fareler, 30 dakikalık iki taraflı karotis arter oklüzyonu ile iskemiye ve ardından 24 saat süreyle reperfüzyona tabi tutuldu.	Beyin dokusuna TTC boyama yapılarak enfarktüs alanı, kortikal ve hipokampal nöron ve beyaz cevher patolojileri değerlendirildi. Oksidatif durum analizi için, MDA, GSH, SOD, CAT seviyeleri belirlendi.	Betanin 100 mg/kg ile ön tedavi, beyin enfarktüsünde ve MDA, CA1 hipokampus, CC ve IC beyaz cevher dejenerasyonunda önemli bir azalmaya sebep olmuştur. Betanin uygulaması ile CAT ve GSH aktivitesinde artış gözlenmiştir. Bu çalışma, betaninin, lipid peroksidasyonunun inhibisyonu, GSH ve CAT aktivitesinin artırılması ile, farelerin beyindeki iskemi/ reperfüzyon hasarına karşı nöroprotektif etkinliğini ortaya çıkarmıştır.	Thong-Asa, vd., 2023

Antioksidan	Metot	İncelenen parametreler	Elde edilen sonuçlar	Kaynak
Fraksin Doğal glikozit	Şıçanlar orta serebral arter oklüzyonu ile 24 saat iskemiye maruz bırakıldı. İskemiden 30 dk önce şıçanlara 5, 10 ve 20 mg/kg dozlarında fraksin intraperitoneal olarak verildi.	Enflamasyonla ilgili sitokinlerin, proteinlerin ve oksidatif stres faktörlerinin profilleri RT-PCR (IL-1 β , IL6, TNF- α , GAPDH), western blot (PPAR γ , NF- κ B, NF- κ B, Keap1, iNOS, Arg1, Nrf2, HO-1, NADPH oksidaz 4, IKK beta, IKK alfa, COX2, p38, ERK1/2, p-ERK1/2 ve β -aktin) ve ELISA (MDA, SOD, GSH-Px, Kaspaz3) ile belirlendi. Nöronal apoptoz ve ROS seviyeleri ölçüldü. Şıçanların nörolojik fonksiyonları Morris su labirenti ve modifiye nörolojik şiddet skorları (mNSS) ile değerlendirildi. Beyin dokusunda enfarktüs hacmi TTC boyama ile belirlendi.	Veriler, fraxin'in, inflamatuvar ve oksidatif stres araçlarının OGD/R aracılı salınımını azalttığını, "M2" benzeri BV2 mikrogliya polarizasyonunu arttırdığını ve HT22 hücre apoptozunu hafiflettiğini ortaya çıkardı. Fraxin mekanik olarak PPAR- γ ekspresyonunu artırdı, Nrf2/HO-1 yolunu aktive etti ve NF- κ B, IKK- β , p38 MAPK, ERK1/2 ve Keap1'i doza bağlı bir şekilde bastırdı. Ayrıca, GW9662 (bir PPAR- γ antagonisti) ile farmakolojik tedavi yoluyla PPAR- γ 'nin zayıflatılması, esas olarak fraksinin <u>nöroprotektif</u> ve antiinflamatuvar fonksiyonlarını zayıflattı. Fraxin, PPAR γ /NF- κ B yolunu ortadan kaldırarak oksidatif stresi, inflamatuvar yanıtı ve hücre apoptozunu baskılayarak serebral I/R hasarını önemli ölçüde iyileştirebilir.	Yao, Zhao & Song, 2022
Krisin Doğal flavonoid	Şıçanlara 2 saat orta serebral arter oklüzyonu ile iskemi ve ardından 22 saat reperfüzyon uygulandı. Krisinin 50 mg/kg dozu kullanıldı.	Davranışsal değerlendirme testleri (nörolojik eksiklik skoru, köşe testi, vücut sallanması) iskemi/ reperfüzyondan 24 saat sonra yapıldı. Histolojik analiz için, beyin dokusuna TTC, HE, Nissl, Prusya mavisi boyamaları yapıldı ve hipokampal CA1 bölgesi SEM ile incelendi. Dokuda MDA, SOD, Fe, CU, ZN iyonları tespiti biyokimya kitleri ile yapıldı. İmmunohistokimya değerlendirmesi için Anti-HIF-1 α Anti-NF-E2, NRF2, SLC7A11, Anti-GPX4, Anti-TFR1, Anti- TF, Anti-COX2, Anti-COMMD1, Anti-ATP7A, Anti-BDNF, Anti-NGF, Anti-SLC30A3, Anti-MT3, Anti-MMP2, Anti- MMP9 düzeyleri belirlendi.	HIF-1 α 'yı artıran oksidatif strese ve yüksek geçiş metali seviyelerine karşı inhibe ederek CIR hasarını korumada kritik bir rol oynadığını Krisin, iskemi/reperfüzyon kaynaklı serebral enfarktüs oranını azaltmış, nörolojik fonksiyonu ve patolojik hasarı iyileştirmiştir. Krisinin bu antioksidan farmakolojik etkisini, HIF-1 α 'yı artıran oksidatif strese ve yüksek geçiş metali seviyelerine karşı inhibe ederek gösterdiği belirtilmiştir.	Shang, vd., 2023
Moringa oleifera Lam. tohumlarında bulunan endofitik mantarlardan elde edilen polifenoller	Şıçanlara 2 hafta 100, 150 ve 200 mg/kg plifenol verilmesinden sonra iskemi/ reperfüzyon uygulandı. Ardından 1 hafta daha polifenol uygulamasına devam edildi.	Beyin dokusunda lipid peroksidasyonunun tespiti için SOD, GPx, MDA seviyeleri tespit edildi. ROS analizi, KAspaz-3 aktivitesi tespiti yapıldı. Kortikal dokulardan elde edilen işlenmiş mitokondri, proteinlerin ekspresyonunun belirlenmesi için western blot analizi yapıldı.	Endofit türevi polifenoller, şıçanlarda nöroprotektif özellikler göstermiştir. Bu polifenoller ile tedavi edilen iskemik şıçanlarda doza bağımlı olarak hafıza kaybı onarılmış, SOD ve GPx üretimi uyarılmıştır. Polifenoller reaktif oksijen türlerini azaltarak beyinde apoptotik hücre ölümünü engellemiş ve MDA düzeylerini azaltmıştır.	Manikandan, vd., 2023

Antioksidan	Metot	İncelenen parametreler	Elde edilen sonuçlar	Kaynak
Salidrosid Doğal glikozit	Siçanlara iskemiden önce yedi gün boyunca günde bir kez 50 mg/kg veya 100 mg/kg dozlarında salidrosid intraperitoneal enjeksiyon yapıldı. Ardından orta serebral arter oklüzyonu ile 2 saatlik iskemi ve sonrasında reperfüzyon uygulandı.	Beyin dokusundaki enfarktüs hacmini belirlemek için TTC boyama yapıldı. Nörolojik eksiklikler Yonga testi ile yapıldı. Histolojik inceleme için beyin dokularına HE, Nissl ve TUNEL boyama uygulandı.	Sonuçlar, salidrosidin yalnızca enfarktüs oranını etkili bir şekilde hafifletmekle kalmayıp, histopatolojik değişiklikleri iyileştirdiğini, bölünmüş kaspaz-3 ve Bax/Bcl-2 proteinlerinin baskılanmasını güçlendirerek apoptozu hafiflettiğini göstermiştir. MDA oluşumunu engellemiş, aynı zamanda SOD ve CAT aktivitelerini arttırmış ve Nrf2 ve Trx1 ekspresyonlarını yukarı doğru düzenlemiştir. Salidrosidin OGD/R ile uyarılan PC12 hücrelerinde apoptozu etkili bir şekilde inhibe etmiş ve oksidatif stresi azaltmıştır. Ayrıca, bir Nrf2 inhibitörü olan tretinoin kullanılarak Nrf2/Trx1 yolunun bloke edilmesi, salidrosidin OGD/R kaynaklı oksidatif stres üzerindeki koruyucu etkisini önemli ölçüde tersine çevirmiştir. Salidrosidin, apoptoz ASK1 ve MAPK ailesi proteinlerinin ekspresyonunu azaltmıştır. Bu sonuçlar, salidrosidin Nrf2/Trx1 sinyal yolu aracılığıyla oksidatif stresi inhibe ettiğini ve ardından ASK1/MAPK'yi inhibe ederek iskemi/reperfüzyon kaynaklı apoptozu azalttığını göstermiştir.	Li, vd., 2022

D vitamini (1,25-VitD3)	İn vitro olarak, sıçanlara bir hafta boyunca önceden 1,25-vitamin D3 (1,25-VitD3) verilmiş sonrasında 2 saat orta serebral arter oklüzyonu ve ardından 24 saat reperfüzyon uygulanmıştır. İn vivo olarak, Oksijen-glukoz yoksunluğu/reoksijenasyonu (OGD/R) ile indüklenen sıçan kortikal nöron hücreleri, 1,25-VitD3 tedavisine tabi tutuldu.	Beyin dokusunda apoptozu belirlemek için 5-difenil-2-h-tetrazolyum bromür (MTT) tahlili, LDH aktivite tahlilleri ve TUNEL boyama yapıldı. Western blot analizi ile oksidatif stres belirteci olan Nrf-2, HO-1, NLRP-3 ekspresyon seviyeleri tespit edildi.	1,25-VitD3 takviyesi, nörolojik eksiklik skorlarını ve serebral enfarktüs alanlarını önemli ölçüde azaltmış ve hayatta kalan nöronları arttırmıştır. D vitamini uygulaması hücre canlılığını artırdı ve LDH ve hücre apoptozunu inhibe etti. Özellikle western blot analizi, 1,25-VitD3'ün, oksidatif stresi hafifletmek için Nrf2'yi ve HO-1'i yukarı düzenlediğini, ancak NLR pirin alanı içeren NLR ile ilgili proteinleri ve inflamatuvar sitokinleri azalttığını göstermiştir. 1,25-VitD3, NLRP3 aracılı piroptoz, in vivo ve in vitro piroptoz ve nöroinflamasyonun azalmasına neden olmuştur. Sonuç olarak, 1,25-VitD3, NLRP3 aracılı piroptozu dizginlemek için antioksidan Nrf2/HO-1 yolunu aktive ederek nöronları iskemi/reperfüzyon hasarına karşı korur.	Qiao, vd., 2023
Astaksantin Doğal karotenoid	İskemik sıçan gruplarında orta serebral arter oklüzyonu yöntemi ile 60 dk'lık iskemi oluşturulmuş olup, 25, 45 ve 65 mg/kg dozlarında astaksantin uygulaması arter tıkanmasından 45 dk sonra gerçekleştirildi. Reperfüzyon süresi 30 saatti.	Beyin iskemisinin başlatılmasından otuz saat sonra hayvanlar davranış analizi için incelendi. Eyn dokusunda MDA, TBA, TOS, GPx, SOD, CAT, GSH düzeyleri belirlendi. PCR tekniği kullanılarak B-aktin, katalaz, GPX, SOD, TNF-a, NF-kB, GLT-1, P53, PUMA, Bax ve Bcl2'nin gen ekspresyonları değerlendirildi. Kaspaz-3 seviyesi ELİSA ile belirlendi.	Elde edilen sonuçlar astaksantin nörolojik bozuklukları ve lipit peroksidasyonunu önemli ölçüde azaltabildiğini göstermiştir. Ayrıca toplam oksidan durumu (TOS) ve kaspaz 3 seviyesini normal seviyeye döndürmeyi başarmıştır. İskemi sonrası azalan antioksidan enzim glutatyon peroksidazın aktivitesi ve katalaz, GPx ve nükleer faktör kapp B (NFkB) genlerinin ekspresyonu artmıştır. Bu fenomen özellikle glutamat taşıyıcı 1 (GLT-1) için belirgindi. Ayrıca astaksantin, güçlendirilmiş pro-apoptotik gen Bax'ı azaltmış ve azalan Bcl2 ekspresyonunu normal seviyeye geri getirmiştir.	Taheri, vd., 2022

Antioksidan	Metot	İncelenen parametreler	Elde edilen sonuçlar	Kaynak
Stigmasterol Bitki sterolü	Siçanlara bir hafta boyunca günde bir kere 20, 40 ve 80 mg/kg dozlarında stigmasterol uygulandıktan sonra orta serebral arter oklüzyonu metodu ile iskemi oluşturuldu.	Siçanların nörolojik defisitleri analiz edildi ve HE boyaması yapıldı. Serebral enfarktüs hacmi TTC boyama yoluyla hesaplandı ve TUNEL boyama yoluyla nöronal apoptoz tespit edildi. Aynı zamanda beyin dokusundaki GSH, GPx, SOD, NO ve MDA içerikleri ölçüldü. İlgili proteinin ekspresyonu Western blotlama yoluyla tespit edildi.	Stigmasterol, siçanların nörolojik defisit skorunu ve enfarktüs alanını, düşürmüştür. Ayrıca, stigmasterol karbon monoksit ve MDA seviyelerini ve siklooksijenaz-2 (Cox-2) ve NF-κB (p65) ifadelerini düşürmüştür. Stigmasterol uygulanan gruplarda Nrf2 (çekirdek) ve hem oksijenaz-1 (HO-1) ekspresyonu önemli ölçüde artmış ve antioksidan enzimlerin aktiviteleri ve SOD aktivitesi artmıştır. Ek olarak stigmasterol tedavisi apoptozu inhibe etmiş, Bax ve kaspaz-3 ifadesini aşağı, Bcl-Xl ifadesini ise yukarı regüle etmiştir. Stigmasterol, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltarak beyni iskemi/reperfüzyonun yıkıcı hasarından korumuştur.	Liang, vd., 2020
Tangeretin Doğal flavonoid	İskemi/reperfüzyon hasarı beyinde geçici orta serebral arter tıkanıklığı (2 saat) ve reperfüzyon (20 saat) yoluyla oluşturuldu.	Enfarktüs alanı, beyin suyu içeriği ve nörofonksiyonel özellikler tespit edildi. İnflamatuar sitokinler ve beyin hasarı belirteçleri olan IL-6, TLR-4, IL-1β, TNF-α, IFNG-γ, TGF-β1 genlerinin mRNA ekspresyonu, qRT-PCR kullanılarak tahmin edildi. Ayrıca antioksidan parametrelerden GSH, GPx, CAT, SOD, MDA, GR seviyelerine bakıldı.	Tangeretin, beyin suyu içeriğini, enfarktüs hacmini, nörolojik skoru, beyin ödemi, deney siçanlarının serumunda ve beyin dokusunda inflamatuar ve proinflamatuar sitokinleri ve oksidatif stres parametrelerini önemli ölçüde azaltmıştır. qRT-PCR verileri, tangeretin ile tedavi edilen siçanların IL-1β, TLR-4 TNF-α, IFNG-γ ve IL-6'yı önemli ölçüde bastırabildiğini ve TGF-β1 ekspresyonunu artırabildiğini göstermiştir. Sonuçlar, bastırılmış inflamatuar reaksiyon yoluyla siçanlarda iskemi/reperfüzyon hasarına karşı tangeretin nöroprotektif ve antiinflamatuar etkisini açıkça göstermiştir.	Yang, vd., 2020

Eriositrin	Orta serebral arter tıkanmasından önce sıçanlara 7 gün boyunca günde bir kez 8, 16, 32 mg/kg dozlarında eriositrin uygulandı. Son enjeksiyondan 1 saat sonra 2 saatlik iskemi gerçekleştirildi.	Beyin dokusundaki hasarı gözlemek için HE, Apoptozu tespit etmek için TUNEL boyama yapıldı. İlgili moleküllerin (sürvinin, Ki67) göreceli mRNA seviyelerini tespit etmek için RT-qPCR kullanıldı. İlgili proteinlerin (Anti-kaspaz-3, anti-kaspaz-9, anti-Nrf2, anti-NQO1, anti-HO-1, anti-NF-κB p65 ve anti-aktin) ekspresyonunu tespit etmek için Western blot kullanıldı. Tespit kitleri SOD ve LDH, MDA içeriğini tespit etmek için kullanıldı. TNF, IL-6 ve IL-10'u saptamak için ELISA kullanıldı.	Sonuçlar, eriositrinin serebral enfarktüs hacmini, serebral su içeriğini ve serebral indeksleri önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Eriositrin tedavisi patolojik hasarı hafifletmiş, hücre çoğalmasını teşvik etmiş ve hücre apoptozunu inhibe etmiştir. Eriositrin, SOD aktivitesini artırmış ve MDA ve LDH içeriğini azaltmıştır. Eriositrin ayrıca IL-6 ve TNF-a seviyelerini de etkili bir şekilde azaltmıştır, ancak serum ve beyin dokularında IL-10 içeriğini artırmıştır. Ayrıca Eriositrin, nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktörün (Nrf2) fosforilasyonunun yanı sıra hem-oksijenaz-1 (HO-1) ve kinin oksidoredüktaz 1 (NQO1) ekspresyonlarını da artırmıştır. Ayrıca Eriositrin, nükleer faktör-κB (NF-κB) p65'in fosforilasyonunu azaltmıştır. Bulgular, eriositrinin iskemi/reperfüzyonlu sıçanlarda Nrf2/HO-1/NQO1/NF-κB sinyal yolu aracılığıyla oksidatif hasarı ve inflamatuvar yanıtı azalttığını göstermiştir.	He, Zhou & Yan 2020
-------------------	---	--	--	---------------------

4. SONUÇ

Çok sayıda deney, antioksidanların serbest radikalleri temizleyerek ve lipit peroksidasyonunu inhibe ederek nöroprotektif etkiler gösterebileceğini doğrulamıştır. Antioksidan tedavi serebral iskemik hasarı belirli bir dereceye kadar azaltabilir ancak klinik etkisi ideal değildir. İskemi/reperfüzyondaki karmaşık inflamasyon mekanizmaları, özellikle de kademeli reaksiyonu göz önüne alındığında, nöroinflamasyonun kontrolünü sağlayabilecek belirli bir reaksiyonun tek bir yolu yoktur. Etkili ilaç tedavisi çalışmalarının iki noktaya odaklanmasında fayda vardır: (i) Çoklu etki mekanizmasına sahip bir serbest radikal temizleyicinin geliştirilmesi ve (ii) serbest radikal temizleyicilerin, antiinflatuar ilaçlarla birlikte kullanılması.

KAYNAKLAR

- Amani, H., Mostafavi, E., Alebouyeh, M. R., Arzaghi, H., Akbarzadeh, A., Pazoki-Toroudi, H., & Webster, T. J. (2019). Would colloidal gold nanocarriers present an effective diagnosis or treatment for ischemic stroke?. *International Journal of Nanomedicine*, 8013-8031.
- Balseanu, A. T., Buga, A. M., Catalin, B., Wagner, D. C., Boltze, J., Zagrean, A. M., ... & Popa-Wagner, A. (2014). Multimodal approaches for regenerative stroke therapies: combination of granulocyte colony-stimulating factor with bone marrow mesenchymal stem cells is not superior to G-CSF alone. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 130.
- Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., ... & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2019). Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56-e528.
- Bonaventura, A., Liberale, L., Vecchié, A., Casula, M., Carbone, F., Dallegri, F., & Montecucco, F. (2016). Update on inflammatory biomarkers and treatments in ischemic stroke. *International journal of molecular sciences*, 17(12), 1967.
- Calis, Z., Mogulkoc, R., & Baltaci, A. K. (2020). The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 20(15), 1475-1488.
- Celikozlu, S., Kokturk, S., Ozyigit, F., Altikat, S., & Celikozlu, H. (2023). Myricetin ameliorates cerebral ischemia/reperfusion damage in rat four vessel occlusion model: Histological, biochemical, molecular findings.
- Chen, A., Oakley, A. E., Monteiro, M., Tuomela, K., Allan, L. M., Mukaetova-Ladinska, E. B., ... & Kalaria, R. N. (2016). Multiplex analyte assays to characterize different dementias: brain inflammatory cytokines in poststroke and other dementias. *Neurobiology of aging*, 38, 56-67.
- Chu, S. F., Zhang, Z., Zhou, X., He, W. B., Chen, C., Luo, P., ... & Chen, N. H. (2019). Ginsenoside Rg1 protects against ischemic/reperfusion-induced neuronal injury through miR-144/Nrf2/ARE pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, 40(1), 13-25.
- Connell, B. J., Gordon, J. R., & Saleh, T. M. (2015). ELR-CXC chemokine antagonism is neuroprotective in a rat model of ischemic stroke. *Neuroscience Letters*, 606, 117-122.
- Çeliközlü, S. (2022). İskemi reperfüzyon hasarında vitaminlerin koruyucu rolü. *Multidisipliner Yaklaşımlarla Vitaminler*, Akademisyen Kitabevi, Ankara, Türkiye, 137-150 s.
- Çeliközlü, S., Altikat, S., Özyiğit, F., Köktürk, S., & Çeliközlü, H. (2023). Polydatin, a herbal bioflavonoid, is protective against cerebral ischemia-reperfusion injury: molecular, biochemical and histological data. *Journal Of Scientific Reports-A*, (052), 247-265.

- de Brito Toscano, E. C., Silva, B. C., Victoria, E. C. G., de Souza Cardoso, A. C., de Miranda, A. S., Sugimoto, M. A., ... & Rachid, M. A. (2016). Platelet-activating factor receptor (PAFR) plays a crucial role in experimental global cerebral ischemia and reperfusion. *Brain research bulletin*, 124, 55-61.
- Del Zoppo, G. J., Saver, J. L., Jauch, E. C., & Adams Jr, H. P. (2009). Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 40(8), 2945-2948.
- dela Peña, I., & Borlongan, C. V. (2015). Translating G-CSF as an adjunct therapy to stem cell transplantation for stroke. *Translational stroke research*, 6(6), 421-429.
- Dhote, V., & Balaraman, R. (2008). Anti-oxidant activity mediated neuroprotective potential of trimetazidine on focal cerebral ischaemia-reperfusion injury in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 35(5-6), 630-637.
- Diaz-Cañestro, C., Reiner, M. F., Bonetti, N. R., Liberale, L., Merlini, M., Wüst, P., ... & Camici, G. G. (2019). AP-1 (activated protein-1) transcription factor JunD regulates ischemia/reperfusion brain damage via IL-1 β (interleukin-1 β). *Stroke*, 50(2), 469-477.
- Dziedzic, T. (2015). Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke. *Expert review of neurotherapeutics*, 15(5), 523-531.
- Feigin, V. L., Nichols, E., Alam, T., Bannick, M. S., Beghi, E., Blake, N., ... & Fischer, F. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 459-480.
- Fujita, T., Tozaki-Saitoh, H., & Inoue, K. (2009). P2Y1 receptor signaling enhances neuroprotection by astrocytes against oxidative stress via IL-6 release in hippocampal cultures. *Glia*, 57(3), 244-257.
- Fujiwara, N., Som, A. T., Pham, L. D. D., Lee, B. J., Mandeville, E. T., Lo, E. H., & Arai, K. (2016). A free radical scavenger edaravone suppresses systemic inflammatory responses in a rat transient focal ischemia model. *Neuroscience letters*, 633, 7-13.
- Garcia, J. M., Stillings, S. A., Leclerc, J. L., Phillips, H., Edwards, N. J., Robicsek, S. A., ... & Doré, S. (2017). Role of interleukin-10 in acute brain injuries. *Frontiers in neurology*, 8, 244.
- Hamzei Taj, S., Le Blon, D., Hoornaert, C., Daans, J., Quarta, A., Praet, J., ... & Hoehn, M. (2018). Targeted intracerebral delivery of the anti-inflammatory cytokine IL13 promotes alternative activation of both microglia and macrophages after stroke. *Journal of neuroinflammation*, 15, 1-17.
- Han, M., Hu, L., & Chen, Y. (2019). Rutaecarpine may improve neuronal injury, inhibits apoptosis, inflammation and oxidative stress by regulating the expression of ERK1/2 and Nrf2/HO-1 pathway in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury. *Drug design, development and therapy*, 2923-2931.

- Hao, Y., Yang, Y., Chang, F., Wang, M., Gao, F., Zhao, X., ... & Fan, L. (2023). The Effect and Mechanism of *Syringa pinnatifolia* Hemsl. Ligands on Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury and Oxidative Stress in Mice. *Neurochemical Research*, 48(6), 1822-1834.
- He, J., Zhou, D., & Yan, B. (2020). Eriocitrin alleviates oxidative stress and inflammatory response in cerebral ischemia reperfusion rats by regulating phosphorylation levels of Nrf2/NQO-1/HO-1/NF- κ B p65 proteins. *Annals of translational medicine*, 8(12).
- Huang, J., Kim, L. J., Mealey, R., Marsh Jr, H. C., Zhang, Y., Tenner, A. J., ... & Pinsky, D. J. (1999). Neuronal protection in stroke by an sLex-glycosylated complement inhibitory protein. *Science*, 285(5427), 595-599.
- Jalin, A. M. A., Lee, J. C., Cho, G. S., Kim, C., Ju, C., Pahk, K., ... & Kim, W. K. (2015). Simvastatin reduces lipopolysaccharides-accelerated cerebral ischemic injury via inhibition of nuclear factor-kappa B activity. *Biomolecules & Therapeutics*, 23(6), 531.
- Jin, T., & Leng, B. (2023). Cynaropicrin averts the oxidative stress and neuroinflammation in ischemic/reperfusion injury through the modulation of NF- κ B. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 195(9), 5424-5438.
- Jurcau, A., & Simion, A. (2021). Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies. *International journal of molecular sciences*, 23(1), 14.
- Kahles, T., Luedike, P., Endres, M., Galla, H. J., Steinmetz, H., Busse, R., ... & Brandes, R. P. (2007). NADPH oxidase plays a central role in blood-brain barrier damage in experimental stroke. *Stroke*, 38(11), 3000-3006.
- Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M., & Korthuis, R. J. (2016). Ischemia/reperfusion. *Comprehensive Physiology*, 7(1), 113.
- Li, F., Mao, Q., Wang, J., Zhang, X., Lv, X., Wu, B., ... & Jia, Y. (2022). Salidroside inhibited cerebral ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and apoptosis via Nrf2/Trx1 signaling pathway. *Metabolic Brain Disease*, 37(8), 2965-2978.
- Li, H., Xia, Z., Chen, Y., Qi, D., & Zheng, H. (2018). Mechanism and therapies of oxidative stress-mediated cell death in ischemia reperfusion injury. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.
- Li, K., Yu, W., Cao, R., Zhu, Z., & Zhao, G. (2017). Microglia-mediated BAFF-BAFFR ligation promotes neuronal survival in brain ischemia injury. *Neuroscience*, 363, 87-96.
- Li, L., Jiang, W., Yu, B., Liang, H., Mao, S., Hu, X., ... & Chu, L. (2023). Quercetin improves cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting microglia/macrophages M2 polarization via regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, 168, 115653.
- Li, S., Jiang, D., Rosenkrans, Z. T., Barnhart, T. E., Ehlerding, E. B., Ni, D., ... & Cai, W. (2019). Aptamer-conjugated framework nucleic acids for the repair of cerebral

ischemia-reperfusion injury. *Nano letters*, 19(10), 7334-7341.

- Li, W., Suwanwela, N. C., & Patumraj, S. (2017). Curcumin prevents reperfusion injury following ischemic stroke in rats via inhibition of NF- κ B, ICAM-1, MMP-9 and caspase-3 expression. *Molecular medicine reports*, 16(4), 4710-4720.
- Liang, Q. J., Jiang, M., Wang, X. H., Le, L. L., Xiang, M., Sun, N., ... & Chen, S. F. (2015). Pre-existing interleukin 10 in cerebral arteries attenuates subsequent brain injury caused by ischemia/reperfusion. *IUBMB life*, 67(9), 710-719.
- Liang, Q., Yang, J., He, J., Chen, X., Zhang, H., Jia, M., ... & Wei, J. (2020). Stigmasterol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammation and improving antioxidant defenses in rats. *Bioscience Reports*, 40(4), BSR20192133.
- Liu, Q., Jin, Z., Xu, Z., Yang, H., Li, L., Li, G., ... & Xiao, W. (2019). Antioxidant effects of ginkgolides and bilobalide against cerebral ischemia injury by activating the Akt/Nrf2 pathway in vitro and in vivo. *Cell Stress and Chaperones*, 24, 441-452.
- Lou, Z., Wang, A. P., Duan, X. M., Hu, G. H., Song, G. L., Zuo, M. L., & Yang, Z. B. (2018). Upregulation of NOX2 and NOX4 mediated by TGF- β signaling pathway exacerbates cerebral ischemia/reperfusion oxidative stress injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 46(5), 2103-2113.
- Ma, L., Pan, X., Zhou, F., Liu, K., & Wang, L. (2018). Hyperforin protects against acute cerebral ischemic injury through inhibition of interleukin-17A-mediated microglial activation. *Brain research*, 1678, 254-261.
- Ma, Y., Liu, Y., Zhang, Z., & Yang, G. Y. (2019). Significance of complement system in ischemic stroke: a comprehensive review. *Aging and disease*, 10(2), 429.
- Manikandan, P., Raid, A. B., Abdelhadi, A., Al Othaim, A., Vijayakumar, R., Ibrahim, R., ... & Al-Gahtany, K. A. (2023). Neuroprotective effect of endophytic fungal antioxidant polyphenols on cerebral ischemic stroke-induced Albino rats; memory impairments, brain damage, and upregulation of metabolic proteins. *Journal of King Saud University-Science*, 35(1), 102433.
- Mei, Z., Du, L., Liu, X., Chen, X., Tian, H., Deng, Y., & Zhang, W. (2022). Diosmetin alleviated cerebral ischemia/reperfusion injury in vivo and in vitro by inhibiting oxidative stress via the SIRT1/Nrf2 signaling pathway. *Food & Function*, 13(1), 198-212.
- Mukherjee, A., Sarkar, S., Jana, S., Swarnakar, S., & Das, N. (2019). Neuro-protective role of nanocapsulated curcumin against cerebral ischemia-reperfusion induced oxidative injury. *Brain Research*, 1704, 164-173.
- Orellana-Urzúa, S., Briones-Valdivieso, C., Chichiarelli, S., Saso, L., & Rodrigo, R. (2023). Potential Role of Natural Antioxidants in Countering Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke. *Antioxidants*, 12(9), 1760.
- Panel, M., Ruiz, I., Brillet, R., Lafdil, F., Teixeira-Clerc, F., Nguyen, C. T., ... & Pawlowsky, J. M. (2019). Small-molecule inhibitors of cyclophilins block opening of

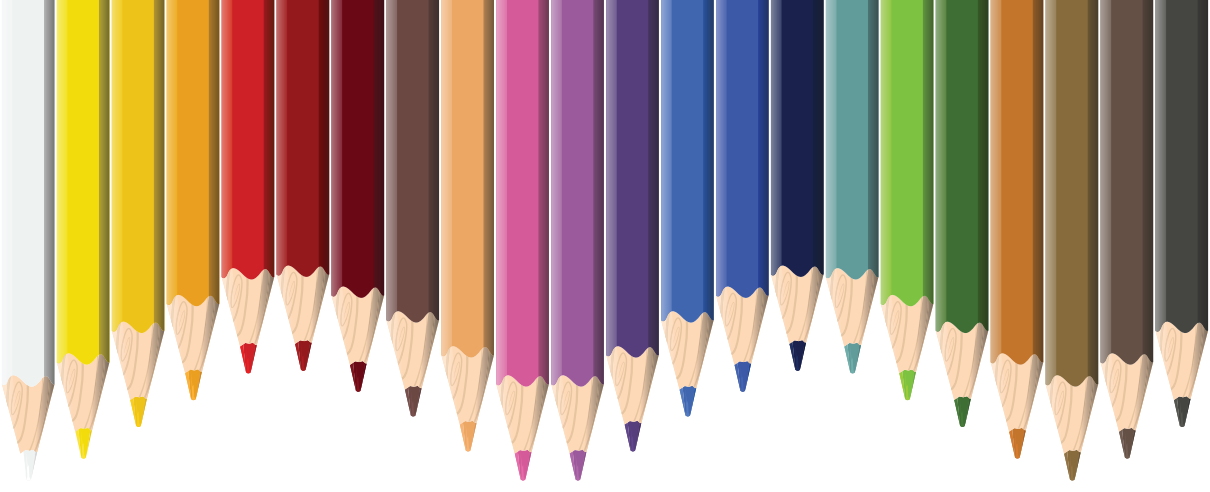
the mitochondrial permeability transition pore and protect mice from hepatic ischemia/reperfusion injury. *Gastroenterology*, 157(5), 1368-1382.

- Powers, W. J. (2020). Acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 383(3), 252-260.
- Pradillo, J. M., Murray, K. N., Coutts, G. A., Moraga, A., Oroz-Gonjar, F., Boutin, H., ... & Allan, S. M. (2017). Reparative effects of interleukin-1 receptor antagonist in young and aged/co-morbid rodents after cerebral ischemia. *Brain, behavior, and immunity*, 61, 117-126.
- Saad, M. A., Abdelsalam, R. M., Kenawy, S. A., & Attia, A. S. (2015). Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist protects against hippocampal injury induced by transient global cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Neurochemical research*, 40, 139-150.
- Sanderson, T. H., Reynolds, C. A., Kumar, R., Przyklenk, K., & Hüttemann, M. (2013). Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion injury in brain: pivotal role of the mitochondrial membrane potential in reactive oxygen species generation. *Molecular neurobiology*, 47, 9-23.
- Schäfer, M. K. H., Schwaeble, W. J., Post, C., Salvati, P., Calabresi, M., Sim, R. B., ... & Weihe, E. (2000). Complement C1q is dramatically up-regulated in brain microglia in response to transient global cerebral ischemia. *The Journal of Immunology*, 164(10), 5446-5452.
- Shaik, N. F., Regan, R. F., & Naik, U. P. (2021). Platelets as drivers of ischemia/reperfusion injury after stroke. *Blood Advances*, 5(5), 1576-1584.
- Shang, J., Jiao, J., Yan, M., Wang, J., Li, Q., Shabuerjiang, L., ... & Liu, X. (2023). Chrysin protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in hippocampus via restraining oxidative stress and transition elements. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 161, 114534.
- Taheri, F., Sattari, E., Hormozi, M., Ahmadvand, H., Bigdeli, M. R., Kordestani-Moghaddam, P., ... & Moghaddasi, M. (2022). Dose-dependent effects of astaxanthin on ischemia/reperfusion induced brain injury in mcao model rat. *Neurochemical Research*, 47(6), 1736-1750.
- Talma, N., Kok, W. F., de Veij Mestdag, C. F., Shanbhag, N. C., Bouma, H. R., & Henning, R. H. (2016). Neuroprotective hypothermia—Why keep your head cool during ischemia and reperfusion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1860(11), 2521-2528.
- Tang, Y., Liu, L., Xu, D., Zhang, W., Zhang, Y., Zhou, J., & Huang, W. (2018). Interaction between astrocytic colony stimulating factor and its receptor on microglia mediates central sensitization and behavioral hypersensitivity in chronic post ischemic pain model. *Brain, behavior, and immunity*, 68, 248-260.
- Thong-Asa, W., Puenpha, K., Lairaksa, T., & Saengjinda, S. (2023). Neuroprotective effects of betanin in mice with cerebral ischemia-reperfusion injury. *Experimental Animals*, 22-0176.

- Umemura, A., Yamada, K., Mabe, H., & Nagai, H. (1997). Production of platelet-activating factor during focal cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 6(6), 394-397.
- Villa, P., Triulzi, S., Cavalieri, B., Di Bitondo, R., Bertini, R., Barbera, S., ... & Ghezzi, P. (2007). The interleukin-8 (IL-8/CXCL8) receptor inhibitor reparixin improves neurological deficits and reduces long-term inflammation in permanent and transient cerebral ischemia in rats. *Molecular Medicine*, 13(3), 125-133.
- Waisman, A., Hauptmann, J., & Regen, T. (2015). The role of IL-17 in CNS diseases. *Acta neuropathologica*, 129, 625-637.
- Wang, H., Zhong, D., Chen, H., Jin, J., Liu, Q., & Li, G. (2019). NLRP3 inflammasome activates interleukin-23/interleukin-17 axis during ischaemia-reperfusion injury in cerebral ischaemia in mice. *Life sciences*, 227, 101-113.
- Wang, S., Yin, J., Ge, M., Dai, Z., Li, Y., Si, J., ... & Yao, S. (2016). Transforming growth-beta 1 contributes to isoflurane postconditioning against cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating the c-Jun N-terminal kinase signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 78, 280-290.
- Wu, L., Xiong, X., Wu, X., Ye, Y., Jian, Z., Zhi, Z., & Gu, L. (2020). Targeting oxidative stress and inflammation to prevent ischemia-reperfusion injury. *Frontiers in molecular neuroscience*, 13, 28.
- Wu, M. Y., Yiang, G. T., Liao, W. T., Tsai, A. P. Y., Cheng, Y. L., Cheng, P. W., ... & Li, C. J. (2018). Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 46(4), 1650-1667.
- Wu, M., Gu, X., & Ma, Z. (2021). Mitochondrial quality control in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Molecular Neurobiology*, 58, 5253-5271.
- Xiao, WC, Zhou, G., Wan, L., Tu, J., Yu, YJ, She, ZG, ... ve Wang, L. (2023). Karnosol, AMPK aktivasyonunu teşvik ederek serebral iskemi-reperfüzyon hasarını inhibe eder. *Beyin Araştırmaları Bülteni* , 195 , 37-46.
- Xing, P., Ma, K., Wu, J., Long, W., & Wang, D. (2018). Protective effect of polysaccharide peptide on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Molecular Medicine Reports*, 18(6), 5371-5378.
- Xu, G., Gu, H., Hu, B., Tong, F., Liu, D., Yu, X., ... & Gu, J. (2017). PEG-b-(PELG-g-PLL) nanoparticles as TNF- α nanocarriers: potential cerebral ischemia/reperfusion injury therapeutic applications. *International Journal of Nanomedicine*, 2243-2254.
- Xu, X., Zhang, L., Ye, X., Hao, Q., Zhang, T., Cui, G., & Yu, M. (2018). Nrf2/ARE pathway inhibits ROS-induced NLRP3 inflammasome activation in BV2 cells after cerebral ischemia reperfusion. *Inflammation Research*, 67, 57-65.
- Yang, M. Y., Yu, Q. L., Huang, Y. S., & Yang, G. (2019). Neuroprotective effects of andrographolide derivative CX-10 in transient focal ischemia in rat: Involvement of Nrf2/AE and TLR/NF- κ B signaling. *Pharmacological Research*, 144, 227-234.
- Yang, M., Chen, Y., Wu, Z., Zhang, Y., Cai, R., Ye, L., ... & He, H. (2018). The impact

of chronic intermittent hypoxia on the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor in the ischemia-reperfusion rat model. *Folia Neuropathologica*, 56(3), 159-166.

- Yang, T., Feng, C., Wang, D., Qu, Y., Yang, Y., Wang, Y., & Sun, Z. (2020). Neuroprotective and anti-inflammatory effect of tangeretin against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Inflammation*, 43, 2332-2343.
- Yao, H., Zhao, J., & Song, X. (2022). Protective effects of fraxin on cerebral ischemia-reperfusion injury by mediating neuroinflammation and oxidative stress through PPAR- γ /NF-KB pathway. *Brain Research Bulletin*, 187, 49-62.
- Yuan, B., Shi, H., Zheng, K., Su, Z., Su, H., Zhong, M., ... & Yang, Z. (2017). MCP-1-mediated activation of microglia promotes white matter lesions and cognitive deficits by chronic cerebral hypoperfusion in mice. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 78, 52-58.
- Zeller, J. A., Tschöpe, D., & Kessler, C. (1999). Circulating platelets show increased activation in patients with acute cerebral ischemia. *Thrombosis and haemostasis*, 81(03), 373-377.
- Zhang, J., Fang, X., Zhou, Y., Deng, X., Lu, Y., Li, J., ... & Xu, R. (2015). The possible damaged mechanism and the preventive effect of monosialotetrahexosylganglioside in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 24(7), 1471-1478.
- Zhang, L., Wu, J., Duan, X., Tian, X., Shen, H., Sun, Q., & Chen, G. (2016). NADPH oxidase: a potential target for treatment of stroke. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
- Zhang, Q., Yao, M., Qi, J., Song, R., Wang, L., Li, J., ... & Wang, N. (2023). Puerarin inhibited oxidative stress and alleviated cerebral ischemia-reperfusion injury through PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1134380.
- Zhang, R. L., Chopp, M., Chen, H., & Garcia, J. H. (1994). Temporal profile of ischemic tissue damage, neutrophil response, and vascular plugging following permanent and transient (2H) middle cerebral artery occlusion in the rat. *Journal of the neurological sciences*, 125(1), 3-10.
- Zhang, Y., Zhang, Z., Wang, J., Zhang, X., Zhao, J., Bai, N., ... & Huo, Q. (2022). Scutellarin alleviates cerebral ischemia/reperfusion by suppressing oxidative stress and inflammatory responses via MAPK/NF- κ B pathways in rats. *Environmental Toxicology*, 37(12), 2889-2896.



Bölüm 17

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU VE YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER

Yunus TUNÇ¹

¹ Öğr. Gör., Iğdır Üniversitesi E-mail: yunustunc_49@hotmail.com ORCID: 0000-0003-0762-9728

1. Giriş

Yunanca ‘autos’ veya ‘self’ kelimesinden türetilen ‘otizm’, ‘kendi dünyasında yaşayan’ kişiyi ifade eder. Dolayısıyla otizm spektrum bozukluğu (OSB), kişinin dünyayı anlamlandırma ve diğer insanlarla ilişki kurma yeteneğini etkileyen nörogelişimsel bir durumdur (Tsang et al., 2019). Sosyal iletişim ve etkileşimde kalıcı eksikliklerin yanı sıra sınırlı, tekrarlayan davranış ve ilgi kalıplarıyla karakterizedir. Bunlar erken gelişim döneminde ortaya çıkar ve sosyal ve mesleki işlevlerde klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur (Cruz et al., 2022). Otizm spektrum bozukluğu (OSB), etiyolojik, fenotipik çeşitlilik ve farklı aşamalarındaki evrimsel değişkenlik ve cinsiyete göre ortaya çıkışı açısından oldukça heterojen karmaşık bir nörogelişimsel bozukluktur (Gentil-Gutiérrez et al., 2022). Otizmlili bireyler erken çocukluk döneminden itibaren yaşamlarının geri kalanına kadar zorluklarla karşı karşıya kalırlar. Özel eğitime, özel seanslara ve özel bir etkileşim ve anlayış yöntemine ihtiyaçları var. Otizmi tedavi etmek mümkün değil ama konuşma, duyu odaklı, davranışsal gibi farklı terapiler onların durumlarını iyileştirip toplumun çekirdek kesimine ulaştırılabilir (Ghosh et al., 2021).

Yürütücü işlevler, prefrontal korteks ve birbirine bağlı subkortikal sistemlerle ilişkili ve bir hedefe yönelik daha otomatik süreçleri düzenleyebilen bir dizi yüksek bilişsel süreçlerdir (Valeri et al., 2020). Üzerinde fikir birliğine varılamayan çeşitli teoriler vardır. Ancak genel olarak yürütücü işlevler terimi, yerleşik bir kesinliğe sahip olmadığımız hedefleri içeren karmaşık ve yeni durumlarla başa çıkmak için uyarlanabilir tepkiler vermeyi amaçlayan, bir dizi kasıtlı ve birbiriyle ilişkili otomatikleştirilmiş davranışları ve yüksek düzeydeki bilişsel süreçleri ifade eder (Gentil-Gutiérrez et al., 2022).

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan çocuklar ve ergenler tarafından erken çocukluk döneminden itibaren yürütücü işlevlerdeki zorlukların değişkenliği hem iletişimde hem de sınırlı ve tekrarlayan davranışlar, aktiviteler ve ilgilerle ilgili sosyal etkileşimde zorluklara sebep olmaktadır (McLean et al., 2014). Araştırmalar, bu grubun yürütücü işlev bozukluğu gösterdiğini, planlama, organizasyon veya problem çözme içeren günlük aktivitelerde zorluklarla karşılaştığını (Diamond, 2013) ve aynı zamanda engelleyici kontrol, çalışma belleği veya bilişsel esneklik bileşenlerinde sorunlar gösterdiğini bildirmişlerdir (Blijd-Hoogewys, Bezemer, & Van Geert, 2014; Pellicano et al., 2017; Van Eylen et al., 2017; Gentil-Gutiérrez et al., 2022). Bu kanıtlar göz önüne alındığında, son çalışmalar yürütücü işlev bozukluğunun OSB fenotipine katkıda bulunan bilişsel bir faktör olduğunu öne sürmektedir (Demetriou et al., 2018). Başka çalışmalarda da yürütücü işlevler daha önce OSB’deki davranış sorunlarıyla ilişkili olduğu ve daha büyük eksiklikler zaman içinde daha az sosyal yeterliliğe ve daha fazla davranış sorununa yol açtığı bildirilmiştir (Berkovits, Eisenhower & Blacher et al., 2017; Leung et al., 2016; Fernandez-Prieto et al., 2021).

2. Otizm Spektrum Bozukluğunun Etiyolojisi

Otizm ilk kez Kanner (1943) tarafından benzer olağandışı eğilimlere sahip 11 çocuğun ayrıntılı bir raporunda tanımlanmıştır (Rylaarsdam & Guemez-Gamboa, 2019). Kanner, 11 otizimli çocuğun potansiyel olarak konjenital bozukluklar olabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca ebeveynlerin karakteristik kişiliklerini de ele almıştır. Ebeveynlerin zeki olduklarını, orta derecede yüksek bir sosyal statüye sahip olduklarını, ancak sosyal olmayan, duygusal açıdan ateşli, kompulsif, soğuk ve çocuklarına karşı duygusuz olduklarını belirtti. Buna karşılık, Asperger (1944), otizmin ebeveynden çocuğa geçme eğilimi olduğunu varsaydı. Bu çok faktörlü kalıtımı ima eden bir teoriydi. Böylece, uzun bir süre boyunca Kanner'ın sözleri yanlış varsayıma ve otizmin anne-çocuk ilişkisinin sonucu olduğu yönünde yaygın olarak kabul edilen görüşe yol açmıştır. Üstelik çok sayıda araştırmacı, Kanner'ın tanımladığı soğuk ebeveynlik tarzına benzer bir ortamda yetişmenin çocukları otizme yatkın hale getirdiğine inanıyordu. Bruno Bettelheim bu terimi “buzdolabı anne” olarak tanımladı ve bu kavram daha sonra psikanaliz alanında güçlü bir şekilde benimsendi (Imamura et al., 2020).

Otizmin bir tanı olarak tanımlanmasından bu yana tıp ve bilim camiası, risk faktörlerini ve etiyojisini belirlemek için büyük çaba harcadı. Kanner orijinal değerlendirmesinde şu talihsiz gözlemi yapıyor: Hastaların çok zeki ebeveynlere sahip olmasının yanı sıra, “Bir başka gerçek daha göze çarpıyor. Tüm grupta çok az sayıda gerçekten sıcak kalpli baba ve anne var” (Kanner, 1943; Rylaarsdam & Guemez-Gamboa, 2019). Neyse ki, otizmle ilgili bu “Buzdolabı Anne” teorisi hızla çürütüldü. OSB'nin artık genetik ve çevre arasındaki karmaşık etkileşimin bir hastalığı olduğu ve kalıtım tahminlerinin %40 ila %80 arasında değiştiği anlaşılmaktadır (Chaste & Leboyer, 2012). Kapsamlı genetik çalışmalar otizmle bağlantılı yüzlerce geni ortaya çıkardı. Epidemiyolojik araştırmalar hangi çevresel faktörlerin riske katkıda bulunabileceğini açıklamaya başlamıştır ancak bunların OSB etiyojisine katkıda bulunmak için genetik yatkınlıkla nasıl etkileşime girdiğine dair anlaşılması gereken çok şey vardır (Imamura et al., 2020; Rylaarsdam & Guemez-Gamboa, 2019).

OSB'nin karmaşık, çok faktörlü bir etiyojiye sahip olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, ikiz çalışmalar güçlü bir genetik katkıyı kanıtlamıştır. Otistik bozuklukların uyum oranı tek yumurta ikizlerde %70-90 iken çift yumurta ikizlerde %30'a kadar çıkmaktadır (Hallmayer et al., 2011). Kardeşlerde ise genel olarak %3-19'dur (Ozonoff et al., 2011). Ayrıca öz kardeşler arasındaki uyumun üvey kardeşlere göre iki kat daha fazla olması, genetik faktörlerin OSB gelişiminde önemli bir rol oynadığına dair kanıt sağlamıştır (Constantino et al., 2013). Günümüzde OSB'li hastaların yaklaşık %25-35'inde genetik etiyoji bilinmektedir (Wiśniowiecka-Kowalik & Nowakowska, 2019). OSB'nin arka planı kısmen anlaşılmış olsa da otistik bozukluğu olan hasta-

larda gözlenen semptomların çokluğu, OSB'nin hem genetik hem de çevresel olmak üzere birçok etiyolojik faktöre sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, gen-çevre etkileşimi epigenetik anormalliklere yol açabilir ve beyin anatomisinde ve OSB'nin bağlantı özelliğinde değişikliklere neden olabilir (Schaevitz & Berger-Sweeney, 2012).

3. Otizm Spektrum Bozukluğunun Epidemiyolojisi

Otizmin yaygınlığına ilişkin araştırmalar 1960'lı ve 1970'li yıllarda, hatta OSB'nin uluslararası tanı sınıflandırmasına dahil edilmesinden ve OSB tanı kriterlerinin birleştirilmesinden önce başlamıştır. Bu ilk çalışmalarda OSB prevalansının 10.000 kişi başına 0,5 (Wing, 1979) ile 0,7 (Treffert, 1970) vaka arasında olduğu tahmin edilmiştir. 1970'lerden bu yana, dünya çapında en az 37 ülkeyi kapsayan farklı bölgelerde yaygınlık çalışmaları yürütülmektedir, ancak birçok düşük ve orta gelirli ülkede veriler hala eksiktir (Fombonne, MacFarlane & Salem 2021). Özellikle, bu çalışmalar 1900'lerin sonu/2000'lerin başından bu yana OSB yaygınlık tahminlerinde dramatik bir artış olduğunu göstermiştir. Bu zaman eğilimi, bazı ülkelerde OSB prevalansındaki değişiklikleri izlemek için geliştirilen kesitsel izleme programlarından elde edilen verileri karşılaştırdığımızda özellikle belirgindir. Nitekim ABD'deki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) başlattığı Otizm ve Gelişimsel Engellilik İzleme (ADDM) Ağı'na göre 2000 yılında 8 yaşındaki çocuklarda OSB görülme sıklığı 10.000'de 67 olarak tespit edildi. 2006'da 90/10.000, 2012'de 145/10.000 ve 2018 tarihli en son raporda OSB'nin yaklaşık 10.000 çocuktan 230'unu etkilediğini ortaya çıkardı. Bu da yaygınlığının 2000 yılındaki ilk ADDM Ağı çalışmasından bu yana %243 arttığını gösteriyor (Maenner et al., 2021). Ancak küresel yaygınlık tahminlerine ilişkin en son çalışmalardan elde edilen veriler biraz değişkendir. 2008'den 2021'e kadar yayınlanan 74 çalışmada, toplu prevalansın 10.000'de 60'ı oluşturduğunu gösterdi (Talentseva et., 2023).

4. Otizm Spektrum Bozukluğunun Belirtileri ve Tanı Kriterleri

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), çocuklarda erken yaşlarda ortaya çıkan gelişimsel bir bozukluktur. İletişim eksiklikleri, kalıplaşmış veya tekrarlayan davranışlarla çocuğun yaşına uygun arkadaşlıklar kurmada zorluk ve çevresel uyaranlara karşı yüksek hassasiyet ile kendini gösterir (APA, 2013). OSB'li çocuklarda kendine zarar verme, kaygı, geri çekilme, iş birliği yapmayan davranışlar, saldırganlık ve mala zarar verme gibi problemli davranış kalıpları sıklıkla mevcuttur. Bununla birlikte, OSB'li bazı bireyler, nörotipik bireylerin becerilerini aşan belirli beceri ve görevlerde özellikle ustadırlar. Bu özel beceriler, olağanüstü hafızayı, matematik becerilerini, sanatsal ve müzikal yeteneği ve bireyin ilgisini çeken bir şeye yoğun bir şekilde odaklanma yeteneğini içerebilir (Vietze & Lax, 2020).

OSB semptomlarının başlangıcı genellikle bebeklik ve yürümeye başlayan çocukluk döneminde iki yaşından önce başlar (Hyman et al., 2020). Kısıtlı ve tekrarlayan davranışlar, OSB'nin ayırt edici özelliklerinden biridir (APA, 2013). Bu davranışlar, kısıtlı ve tekrarlayan davranışlar, ekolali, basmakalıp davranışlar, kendine zarar veren davranışlar, ritüel davranışlar, aynılık davranışları, kısıtlı davranışlar, kompulsif davranışlar ve duyuşsal uyarılara aşırı veya düşük tepkisellik olarak kendini gösterir (Sadeghi & Pouretamad, 2022). OSB'yi teşhis etmek için kullanılan kriterler, Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nda (DSM) ana hatlarıyla belirtilmiştir (Wiggins et al., 2019).

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA), 2013 yılında DSM-5'i yayınlarken, tanısal duyarlılığı korumak ve tanısal özgüllüğü geliştirmeye devam etmek amacıyla OSB tanı kriterlerinde önemli değişiklikler yaptı. DSM-5'te OSB artık alt türleri içermemekte, bireyin ihtiyaç duyduğu işlevsel destek düzeyine göre tanımlanan tek bir durumu temsil etmektedir. DSM-5 ayrıca OSB'li kişilerin üç sosyal kriterin tümünü (sosyal-duygusal karşılıklıdaki eksiklikler, sözel olmayan iletişimsel davranışlardaki eksiklikler ve ilişkileri geliştirme, anlama ve sürdürmedeki eksiklikler) ve dört davranış kriterinden ikisini (örneğin, tekrarlayan konuşma veya motor hareketler, aynılık konusunda ısrar, sınırlı ilgiler veya duyuşsal girdilere olağandışı tepkiler) tanımladı (Wiggins et al., 2019). DSM 5'e göre otizm spektrum bozukluğuna ait tanı ölçütleri şu şekildedir (Eryakıcı, 2023).

DSM-V otizm spektrum bozuklukları tanı ölçütleri

“A. Şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.”

“1) Sosyal -duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. sıradışı toplumsal yaklaşma, karşılıklı konuşmada güçlük; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmada yetersizlik, sosyal etkileşime cevap vermeme gibi yetersizlikler.)”

“2) Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. sözel ve sözel olmayan iletişimde yetersizlikler, sıra dışı göz kontağı, beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik; yüz ifadesi ve beden dilinde bariz eksikler.)”

“3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamak, hayali oyunda yetersizlik, arkadaş edinememe ve arkadaşla ilgi duymama gibi.”

“Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.”

“B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya

geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.”

“1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, kendine özgü cümleler)”

“2) Aynılıkta ısrarcılık, rutinlere sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar; (önemsiz değişikliklerde aşırı kaygı, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme gibi.)”

“3) Konu veya yoğunluk açısından sıra dışı sınırlı, sabit ilgiler (sıra dışı nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler.)”

“4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya uyaranların duyuşal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesneleri aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma.)”

“Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.”

“C. Belirtiler erken gelişim dönemlerinde mevcut olmalı (toplumsal beklenti sınırlarını aşıcaya dek fark edilmemiş veya daha sonra öğrendiği yollarla gölgelenmiş olabilir.)”

“D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.”

“E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır.”

5. Otizm Spektrum Bozukluğunda Erken Teşhisin ve Erken Müdahalenin Önemi

Toplumda OSB’nin gerçek semptomlarında artış olasılığı ve erken teşhis yol açan OSB farkındalığının artması da dahil olmak üzere, OSB’nin artan yaygınlığını açıklamak için pek çok faktör teorize edilmiştir (Lang, Hancock & Singh, 2016). Ancak OSB’nin erken tanınması erken müdahaleye olanak sağlar. Araştırmalar, erken müdahale hizmetlerinin sağlanmasının, OSB’li çocukların iletişim becerilerini, sosyal becerilerini ve uyumlu davranışlarını geliştirerek yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabileceğini ve otizm semptomlarını azaltabileceğini bildirmişlerdir (Rogers & Vismara, 2008; Kasilingam, Waddington & Meer, 2021). Mümkün olan en iyi tedavi stratejileri hakkında sürekli tekrarlanan araştırmalarla çevrili olan OSB’nin tedavisi yoktur. Semptomları ve davranış anormalliklerini tamamen ortadan kaldıran farmakolojik veya farmakolojik olmayan tedaviler mevcut değildir ve bilimsel kanıtlar, yalnızca 3 yaşından önce yapılan erken müdahalelerin, gelişimlerini ve fonksiyonel bozulmalarını niteliksel ve niceliksel olarak değiştirmede etkili kabul

edildiğini ve bunların geriye dönük medya analizi, akraba ve öğretmen raporları aracılığıyla mümkün olduğunu göstermektedir (Zwaigenbaum et al., 2015; Brites, 2020).

Erken teşhis önemlidir çünkü erken teşhis ve erken müdahale programlarının fonksiyonel sonuçları ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. OSB'nin ortaya çıkışı bir çocuktan diğerine büyük ölçüde farklılık gösterebilir. Bazıları yaşamlarının ilk birkaç ayında ebeveynler tarafından 'farklı' olarak algılanırken, diğerleri yaşamın ikinci yılında gecikmiş dil gelişimiyle ortaya çıkar ve bazıları 12-24 aya kadar normal şekilde gelişir ancak daha sonra geriler. Yerel olarak, ebeveynlerin OSB'nin erken belirtileri konusunda yeterli farkındalığı olmadığına veya ana bakıcılar olmadıklarında OSB'nin erken tanısı zor olabilir (Tsang, et al., 2019). Ortaya çıkan kanıtlar, erken davranışsal müdahalenin, ebeveynleri kritik rollere dahil eden bazı müdahale modelleriyle sonuçları iyileştirdiğini göstermektedir. Ebeveyn tarafından sağlanan erken müdahale, becerilerin geliştirilmesini teşvik edebilir ve bakım sistemlerinin terapistin zamanını ve maliyetini daha fazla çocuğa yaymasına izin verebilir. Bununla birlikte paralel olarak birçok çalışma, OSB'li çocukların ebeveynlerinde, diğer tanımlara sahip çocukların ebeveynlerine göre 6 ila 12 kat daha yüksek düzeyde psikolojik stres ve sıkıntı olduğunu belgelemiştir. Her ne kadar bu sıkıntı, teşhisin anlaşılması ve hizmetin başlatılmasının kritik olduğu bir dönemde aileleri olumsuz yönde etkileyebilse de erken müdahalenin bir parçası olarak ebeveynleri bilinçli olarak incelemek ve desteklemek için çok az şey yapılmaktadır (Weitlauf et al., 2020).

OSB'li çocuklara zamanında ve uygun müdahale yapılmazsa akademik çalışmalarda zorluklar yaşayabilir, sosyal durumlarla mücadele edebilir ve başa çıkma mekanizmaları olarak kendine zarar verme ve saldırganlık gibi ek zorlayıcı davranışlar geliştirebilirler (Watkins et., 2015). Erken müdahale aynı zamanda motor beceriler, konuşma ve dil becerileri gibi bazı önemli becerilerin geliştirilmesi için de kritik öneme sahiptir. Çocukluk döneminde etkili müdahale olmadan OSB'li yetişkinler iş bulmada ve ilişkilerini sürdürmede zorluk yaşayabilirler (Walton & Ingersoll, 2013). Şiddetli OSB semptomları olan bazı kişiler, yoğun desteğe ihtiyaç duymaları nedeniyle yatılı tesislerde yaşayabilirler ve bu da büyük bir finansal maliyete neden olur (Cimera & Cowan, 2009). Bu nedenle araştırmalar, çocuğun yaşam kalitesini artırmak amacıyla OSB'li çocuklara yönelik etkili erken müdahale hizmetlerinin geliştirilmesine odaklanmıştır. Aslında birçok ülke OSB'li çocuklara yönelik erken müdahale hizmetlerini teşvik etmekte ve sıklıkla her çocuğa haftada en az 20 saat müdahale yapılmasını önermektedir (Kasilingam, Waddington & Meer, 2021).

Erken teşhis ve müdahalenin otizmli çocuklar ve ilgili rahatsızlıkları olan çocuklar için uzun vadeli sonuçları önemli ölçüde artırabileceğine dair artan kanıtlar vardır (Dawson et al., 2010). Nörolojik bağlantıları kurulmakta olan

küçük çocuklara sağlanan kaliteli erken müdahale umut verici sonuçlar vermiştir (Zwaigenbaum et al., 2015). Erken müdahalenin, erken yıllarda gelişimsel sonuçları teşvik etmede ve kişinin yaşamı boyunca aile ve toplumdaki maliyet tasarruflarını azaltmada etkinliğine dair güçlü kanıtlar vardır (Horlin et al., 2014). Yoğun, erken müdahale alan çocukların sözlü iletişim kurma ve daha kapsayıcı eğitim yerleştirmeleri alma olasılıkları daha yüksektir (Clark, Barbaro & Dissanayake, 2017). 3-5 yaşlarında tanı alan çocuklarla karşılaştırıldığında, daha erken OSB tanısı alan çocukların bilişsel performanslarının arttığı ve ilkökul sırasında daha az sürekli müdahaleye ihtiyaç duydukları bulunmuştur (Mozolic-Staunton et al., 2020).

6. Yürütücü İşlevlerin Tanımı

Yürütücü işlevler; duygu ve hedefe yönelik davranışın özdenetiminde yer alan ve kalıplaşmış davranışları engellememize, dikkati belirli bir yere odaklandırmamıza ve karmaşıklık ve stres karşısında düşüncelerimizi organize etmemize izin veren bilişsel süreçler olarak tanımlanmaktadır (Tunagür, 2020). Araştırmalar yürütücü işlevlerin üç yaşından önce geliştiğini göstermiştir. Ayrıca, yürütücü işlevlerin tipik gelişim gösteren yeni yürümeye başlayan çocuklarda 24 aydan önce gösterdiği performansın yıllar sonraki yeteneklerini tahmin ettiği de bulunmuştur (Sadeghi & Pouretamad, 2022). Yürütücü işlevler, dış uyarıların bir araya getirilmesi, hedef belirleme ve bu hedeflere ulaşma planlarının oluşturulması, eyleme hazırlık, planların ve eylemlerin amaca uygun şekilde uygulandığının kontrol edilmesi için gereklidir (Nalçacı, 2022).

Yürütücü işlev, bilişsel esneklik, özdenetim, çalışan bellek, ketleyici kontrol, problem çözme ve planlama gibi çeşitli zihinsel işlemler için kullanılan bir şemsiye terimdir. Toplu olarak, bu bilişsel süreçler bireyin gelecekteki hedefleri koordine etmek ve gerçekleştirmek için mevcut bağlamdan ayrılmasını sağlar (Leung et al., 2016).

7. Yürütücü İşlevlerin Bileşenleri

7.1. Bilişsel Esneklik:

“İki veya daha fazla tepki alternatifi arasında geçiş yapabilme becerisidir. Bilişsel esneklik, değişen taleplere, önceliklere ve değişime uyum sağlamayı, bir şeyi yeni veya farklı bir bakış açısıyla değerlendirmeyi, bakış açıları arasında geçiş yapmayı, farklı ortamlar için farklı kurallar olduğunu anlamayı ve soyut düşünmeyi içermektedir” (Arslan Çiftçi, 2020).

7.2. Özdenetim:

“Kişinin duygu ve davranışlarını kontrol etmesini sağlayan yönüdür. Özdenetimin en temel işlevleri, kişilerin hedefleri ile ilişkisiz olan uyarıların görmezden gelebilmesi ve dürtüsel tepki ve davranışları baskılaması ile ilgilidir. Bu işlevler, kişilerin amaca yönelik davranışlarını sürdürebilmesine yarar

sağlamaktadır. Bunun örnekleri arasında uzun süreli fayda için anlık hazları erteleyebilme ve uzun süreli daha büyük kazançlar için kısa süreli kazançlardan vazgeçebilme sayılabilir” (İlhan, 2023).

7.3. Çalışma Belleği:

“Uyaranların ya da gerekli bilgilerin bellekte tutulmasını ve manipülasyonunu içermektedir. Çalışma belleğinin zihinsel sıralama, plan yapma, iki uyaran arasında ilişki kurma gibi temel görevlerde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışma belleği, daha önceden olan olayları bellekte tutmayı ve sonraki olaylarla ilişkilendirmeyi gerektirdiğinden, zamansal dizileri anlama ve ilişkilendirmede de önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, aritmetik, hedeflerin ve görevlerin sıralanması, düşüncelerin eyleme dönüştürülmesi, yeni bilgiler ile davranışların düzenlenmesi, alternatif davranışların değerlendirilmesi gibi birçok gündelik ve temel işlevde de görev almaktadır. Mantık yürütme, yaratıcılık gibi bilgilerin manipülasyonunu, yeniden ve farklı biçimlerde değerlendirilmesi gibi işlevlerde de etkin olduğu düşünülmektedir” (İlhan, 2023).

7.4. Ketleyici Kontrol (Engelleyici Kontrol):

“Görevleri tamamlamaya engel olan doğal ama gereksiz düşünceleri veya davranışları engelleme becerisini ifade etmektedir. Böylece, ketleyici kontrol, ana göreve odaklanmayı sağlar ve duruma uygun olmayan otomatik cevaplar vermeyi önler. Aynı zamanda, düşünce ve dürtülerle başa çıkmada ve onları filtrelemede ve harekete geçmeden önce durma ve düşünmede kullanılmaktadır. Ketleyici kontrol, kişinin davranışını, dikkatini ve duygularını kontrol etmek için önemlidir. Aslında, davranışlarımız genellikle farkında olduğumuzdan daha çok çevresel uyaranların kontrolü altındadır. Ancak ketleyici kontrol becerilerine sahip olmak değişim ve seçim olasılığı yaratır” (Arslan Çiftçi, 2020).

7.5. Planlama:

Eylemlerin sürekli izlenmesini, değerlendirilmesini ve güncellenmesini gerektiren bilişsel bir beceridir. Planlama ayrıca ileriye dönük düşünme ve bir hedefe ulaşmak için gerekli eylemleri seçme, doğru sıraya karar verme, her görevi uygun bilişsel kaynaklara atama ve bir eylem planı oluşturma yeteneğidir (Robinson et al., 2009).

7.6. Problem Çözme:

Bireyin problemi tanımlaması ve ardından problemi çözmek için bir strateji oluşturmaları gerekir. Problem çözme, akıl yürütme, dikkat, planlama, başlatma, çalışma belleği ve izleme dahil olmak üzere neredeyse tüm diğer yürütücü işlevleri kullanır. Problem çözmek, bireyin problemi tanımlaması ve ardından problemi çözmek için bir strateji oluşturmaları gerekir (Deolinda, 2023).

8. Otizm Spektrum Bozukluğu ve Yürütücü İşlevler Bozukluğu Arasındaki İlişki

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanıılı bireylerde farklı sosyal iletişim eğilimleri, kısıtlayıcı veya yineleyici davranışlar, birincil tanısal özellikler olarak değerlendirilebilir fakat buna ek olarak OSB'li bireylerin yaklaşık %85'i dikkat ve yürütücü işlevlerle alakalı zorluklar yaşamaktadırlar. Yürütücü işlevler, özdenetim, ketleme, çalışan bellek ve bilişsel esneklik gibi becerileri kapsar ve bunlarla alakalı eksiklikler sosyal, akademik ve davranışsal gelişimi etkiler. Ayrıca spesifik olarak incelendiğinde dikkat ve yürütücü işlev eksiklikleri, yönergeleri takip etmeyi, bir görevden bir sonrakine geçiş yapmayı, davranış veya düzenlemeyi ve öğrenmeyi zorlaştırarak akademik başarısızlık riskini artırmaktadır (Doğan Bilgiç, 2023). Öte yandan, OSB'li çocuklar ve ergenler tarafından erken çocukluk döneminden itibaren sunulan yürütücü işlevlerdeki zorlukların değişkenliği hem iletişimde hem de sosyal etkileşimde zorluklara da katkıda bulunabilir (Gentil-Gutiérrez et al., 2022).

Yürütücü işlev bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu (OSB) dahil olmak üzere bir dizi gelişimsel bozuklukla ilişkilendirilmiştir (Robinson et al., 2009). Yürütücü işlev bozuklukları, OSB'nin hem sosyal hem de sosyal olmayan semptomlarıyla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, kısıtlı ve tekrarlayan davranışlar, bilişsel esneklik eksikliğine veya durum değiştirmeye atfedilebilir ve aynı zamanda katı ve ısrarcı davranışları da açıklayabilir (Leung et al., 2016). Ayrıca yürütücü işlev bozukluklarının OSB benzeri davranışların şiddeti, yaşam kalitesi ve uyumsal işlevsellik ile pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur. OSB'li çocuklarda daha fazla bilişsel bozukluk, daha kısıtlayıcı ve tekrarlayan davranışlarla da ilişkilendirilmiştir. Özellikle davranış düzenlemesindeki değişiklikler daha kısıtlı ve tekrarlayan davranışları öngörmektedir (Fernandez-Prieto et al., 2021).

OSB tanısı olan bireylerde çalışan bellek bozuklukları soyut düşünme, odaklanma, davranışın düzenlenmesi, dikkati sürdürme ve bilişsel esneklik ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Gilotty ve ark. (2002) tarafından yapılan araştırmada OSB tanısı olan bireylerin çalışan bellek puanları ne kadar düşüğe uyumsal davranışlardaki problemlerin o kadar yüksek olacağını belirtmiştir. Baltruschat ve ark. (2011) yaptığı çalışmada ise uygulanan davranışsal müdahale eğitimi sonrasında OSB tanısı olan çocukların çalışan bellek becerileri değerlendirdiğinde önemli artışlar olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Sonuç olarak çalışan bellek performansında artış sağlayan eğitimlerle bu semptomlar azaltılarak, OSB tanısı olan çocukların sosyal işlevselliğinin gelişmesine katkı sağlanabileceği ifade edilmiştir. OSB tanıılı bireyler, uyaranlar arasındaki ilişkileri tanımakta yaşadıkları zorlukların yanında, çoklu değişkenler arasındaki ilişkileri de anlamakta zorluk çekerler ve bu sebeple karşılaştıkları durumlarıdaki görsel detayları ve bireysel kuralları ezberleyerek eksik olan yürütücü işlevi telafi etme eğilimindedirler. Bu bireylerin rutinlere bağlılıkları ve bu se-

bepile rutin bozulmalarına verdikleri büyük tepkiler de gelen bilgileri dikkate alma ve kullanma konularındaki eksiklikleri ile açıklanabilir. Bununla birlikte iletişim anormallikleri, yaratıcı oyunun yokluğu, sosyal etkileşimde bozulma ve tekrarlayan-basmakalıp davranışlar yürütücü işlev eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (Doğan Bilgiç, 2023).

OSB’de yürütücü işlev bozukluğu yaygın olarak bildirilse de yürütücü işlevsellik ile otistik semptomoloji arasındaki bağlantıyı araştıran sınırlı sayıda araştırma vardır. Mevcut az sayıda çalışma, yürütücü işlevler ile sınırlı ve tekrarlayan davranışlar arasında önemli ilişkiler olduğunu bildirmektedir (Kenworthy et al., 2009; Lopez et al., 2005; South, Ozonoff & McMahon, 2007). Ancak zihin teorisi araştırmaları dışında, yürütücü işlevler ile OSB’nin sosyal ve iletişimsel semptomları arasındaki ilişkileri araştıran daha az çalışma yapılmıştır. Mevcut çalışmalar OSB’de yürütücü işlevlerin sosyalleşme ve iletişim ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Leung et al., 2016).

9. Sonuç

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sosyal iletişimde yetersizlik, kısıtlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı davranışlarla tanımlanan bir nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB’nin yürütücü işlevlerle arasında ilişki olduğu açıktır. Otizm bir spektrumdur ve bu nedenle onunla ilişkili semptomlar her otizimli bireyde farklılık gösterecektir. Bununla birlikte bu çocukların çevreleriyle daha uyumlu, gelişim alanlarını destekleyecek şekilde yapılacak olan bireyselleştirilmiş eğitim planlarının önemli bir yeri vardır. Otizmde erken teşhis ve erken müdahale çocukların yürütücü işlevler gibi bilişsel aktivitelerde daha iyi düzeye gelmesine kesinlikle yardımcı olabilir. Bu bağlamda otizm erken tanısı çocukların ve ebeveynlerin yaşam boyu rahat etmelerini sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington: American Psychiatric Association.
- Arslan Çiftçi, H. (2020). *Çocukluk dönemi yürütücü işlevler envanteri 'nin 48-72 aylık çocuklar için geçerlik ve güvenilirlik çalışması ve okul öncesi yürütücü işlevler eğitim programının etkililiğinin incelenmesi* (Yayınlanmamış Doktora Tezi). Marmara Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Baltruschat, L., Hasselhorn, M., Tarbox, J., Dixon, D. R., Najdowski, A. C., Mullins, R. D., & Gould, E. R. (2011). Further analysis of the effects of positive reinforcement on working memory in children with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(2), 855–863. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.09.015>
- Berkovits, L., Eisenhower, A., & Blacher, J. (2017). Emotion regulation in young children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(1), 68–79. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2922-2>.
- Blijd-Hoogewys, E.M.A., Bezemer, M.L., van Geert, P.L.C. (2014). Executive functioning in children with ASD: An Analysis of the BRIEF. *J. Autism Dev. Disord.*, 44, 3089–3100.
- Brites, C. (2020) Early intervention on autism: what do we need to know?. *Psychology*, 11, 1081-1090. doi: 10.4236/psych.2020.118071.
- Chaste, P., & Leboyer, M. (2012). Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin. Neurosci.* 14, 281–292.
- Cimera, R. E., & Cowan, R. J. (2009). The costs of services and employment outcomes achieved by adults with autism in the US. *Autism: the International Journal of Research and Practice*, 13(3), 285–302.
- Clark, M.L., Barbaro, J., & Dissanayake, C. (2017). Continuity and Change in Cognition and Autism Severity from Toddlerhood to School Age. *J Autism Dev Disord.*, 47(2), 328-339. doi: 10.1007/s10803-016-2954-7.
- Constantino, J.N., Todorov, A., Hilton, C., Law, P., Zhang, Y., Molloy, E., Fitzgerald, R., & Geschwind, D. (2013) Autism recurrence in half siblings: strong support for genetic mechanisms of transmission in ASD. *Mol Psychiatry*, 18, 137–138.
- Cruz, S., Cruz, R., Alcón, A., Sampaio, A., Merchan-Naranjo, J., Rodríguez, E., Parellada, M., Carracedo, A., & Fernández-Prieto, M. (2022) How executive functions correlate with intelligence in children and adolescents in autism spectrum disorders. *Journal of Cognition and Development*, 23(5), 776-790, DOI: 10.1080/15248372.2022.2104283.
- Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., Donaldson, A., & Varley, J. (2010). Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1), 17-23. doi: 10.1542/peds.2009-0958.
- Demetriou, E. A., Lampit, A., Quintana, D. S., Naismith, S. L., Song, Y. J. C., Pye, J. E., ..., Guastella, A. J. (2018). Autism spectrum disorders: A meta-analysis

of executive function. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1198–1204. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.75>.

Deolinda, A.R.B. (2023). *Executive dysfunction in children with autism*. (Erişim Adresi: <https://www.autismparentingmagazine.com/executive-dysfunction-autism/>, Erişim Tarihi: 01.12.2023).

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annu. Rev. Psychol*, 64, 135–168.

Doğan Bilgiç, D. (2023). *Yürütücü işlev nedir?*. (Erişim Adresi: <https://yasimcocuk.com/yurutucu-islev-nedir/>, Erişim Tarihi: 02.12.2023).

Eryakıcı, C. (2023). *Otizm spektrum bozuklukları tanı ölçüt ve araçları*. (Erişim Adresi: <https://www.izmirotizm.net/otizm-tanisi-ve-aracлари>; Erişim Tarihi: 01.12.2023).

Fernandez-Prieto, M., Moreira, C., Cruz, S. et al. (2021). Executive functioning: a mediator between sensory processing and behaviour in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*, 51, 2091–2103. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04648-4>.

Fombonne, E., MacFarlane, H., & Salem, A. (2021). Epidemiological surveys of ASD: advances and remaining challenges. *J Autism Dev Disord.*, 51, 4271–4290. doi: 10.1007/s10803-021-05005-9.

Gentil-Gutiérrez, A., Santamaría-Peláez, M., MínguezMínguez, L.A., Fernández-Solana, J., González-Bernal, J.J., González-Santos, J., & Obregón-Cuesta, A.I. (2022). Executive functions in children and adolescents with autism spectrum disorder in family and school environment. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 19(13), 7834. <https://doi.org/10.3390/ijerph19137834>.

Ghosh, T., Al Banna, M.H., Rahman, M.S., Kaiser, M.S., Mahmud, M., Hosen, A.S., & Cho, G.H. (2021). Artificial intelligence and internet of things in screening and management of autism spectrum disorder. *Sustainable Cities and Society*, 74, 103189.

Gilotty, L., Kenworthy, L., Sirian, L., Black, D.O. & Wagner, A.E. (2002). Adaptive skills and executive function in autism spectrum disorders, *Child Neuropsychology*, 8(4), 241-248, DOI: 10.1076/chin.8.4.241.13504.

Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., Miller, J., Fedele, A., Collins, J., Smith, K., Lotspeich, L., Croen, L.A et al. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 1095–1102.

Horlin, C., Falkmer, M., Parsons, R., Albrecht, M.A., & Falkmer, T. (2014). The cost of autism spectrum disorders. *PLoS One*, 9(9), 106552. doi: 10.1371/journal.pone.0106552.

Hyman, S.L. et al. (2020). Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*, 145(1), e20193447. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>.

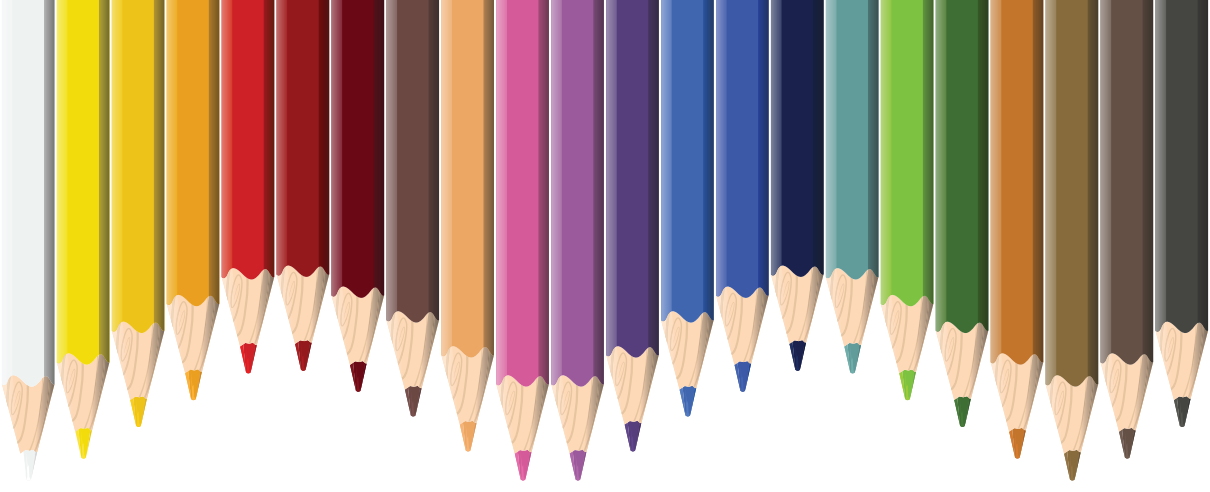
Imamura, A., Morimoto, Y., Ono, S. et al. (2020). Genetic and environmental fac-

- tors of schizophrenia and autism spectrum disorder: insights from twin studies. *J Neural Transm*, 127, 1501–1515. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02188-w>
- İlhan, O. (2023). *Yürütücü işlevler ve duygu düzenlemede esneklik arasındaki ilişkinin incelenmesi* (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İzmir.
- Kasilingam, N., Waddington, H., & Meer, L. V. D. (2021). Early intervention for children with autism spectrum disorder in New Zealand: What children get and what parents want. *International Journal of Disability, Development and Education*, 68, 521–537.
- Kenworthy, L., Black, D. O., Harrison, B., Della Rosa, A., & Wallace, G. L. (2009). Are executive control functions related to autism symptoms in high-functioning children? *Child Neuropsychology*, 15(5), 425–440. doi:10.1080/09297040802646983.
- Lang, R., Hancock, T., & Singh, N. (2016). Overview of early intensive behavioral intervention for children with autism. In R. Lang, T. Hancock, & N. Singh (Eds.), *Early intervention for young children with autism spectrum disorder: Evidence-based practices in behavioral health* (pp. 1–14). Houston, TX: Springer.
- Leung, R. C., Vogan, V. M., Powell, T. L., Anagnostou, E., & Taylor, M. J. (2016). The role of executive functions in social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Child Neuropsychology*, 22(3), 336–344. <https://doi.org/10.1080/09297049.2015.1005066>.
- Lopez, B. R., Lincoln, A. J., Ozonoff, S., & Lai, Z. (2005). Examining the relationship between executive functions and restricted, repetitive symptoms of autistic disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35, 445–460. doi:10.1007/s10803-005-5035-x.
- Maenner, M., Shaw, K., Bakian, A., Bilder, D., Durkin, M., Esler, A., et al. (2021). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ*, 70, 1–16. doi: 10.15585/mmwr.ss7011a1.
- McLean, R.L., Johnson Harrison, A., Zimak, E., Joseph, R.M., & Morrow, E.M. (2014). Executive function in probands with autism with average iq and their unaffected first-degree relatives. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 53, 1001–1009.
- Mozolic-Staunton, B., Donnelly, M., Yoxall, J., & Barbaro, J. (2020). Early detection for better outcomes: Universal developmental surveillance for autism across health and early childhood education settings. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2019.101496>
- Nalçacı, G. (2022). *Gelişimsel dil bozukluğu olan ve olmayan okul öncesi dönemdeki çocukların mizaç özellikleri ve yürütücü işlevler ile dil özelliklerinin ilişkisi* (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Kapadokya Üniversitesi Lisansüstü

Eğitim, Öğretim ve Araştırma Enstitüsü, Nevşehir.

- Ozonoff, S., Young, G.S., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Carver, L.J., Constantino, J.N., Dobkins, K. et al. (2011) Recurrence risk for autism spectrum disorders: a baby siblings research consortium study. *Pediatrics*, 128, 488–495.
- Pellicano, E., Kenny, L., Brede, J., Klaric, E., Lichwa, H., & McMillin, R. (2017). Executive function predicts school readiness in autistic and typical preschool children. *Cogn. Dev.*, 43, 1–13.
- Robinson, S., Goddard, L., Dritschel, B., Wisley, M., & Howlin, P. (2009). Executive functions in children with autism spectrum disorders. *Brain Cogn.*, 71, 362–368.
- Rogers, S. J., & Vismara, L. A. (2008). Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 37(1), 8–38.
- Rylaarsdam, L., & Guemez-Gamboa, A. (2019). Genetic causes and modifiers of autism spectrum disorder. *Front. Cell. Neurosci.* 13(385). doi: 10.3389/fn-cel.2019.00385.
- Sadeghi, S., & Pouretmad, H.R. (2022). Executive functions predict restricted and repetitive behaviors in toddlers under 36 months old with autism spectrum disorder. *Infant Behav. Dev.* 67, 101721.
- Schaevitz, L.R., & Berger-Sweeney, J.E. (2012). Gene-environment interactions and epigenetic pathways in autism: the importance of one-carbon metabolism. *ILAR J* 53(3–4), 322–340.
- South, M., Ozonoff, S., & McMahon, W. M. (2007). The relationship between executive functioning, central coherence, and repetitive behaviors in the high-functioning autism spectrum. *Autism*, 11, 437–451. doi:10.1177/1362361307079606.
- Talantseva, O.I., Romanova, R.S., Shurdova, E.M., Dolgorukova, T.A., Sologub, .PS., Titova, O.S., Kleeve, D.F., & Grigorenko, E.L. (2023). The global prevalence of autism spectrum disorder: A three-level meta-analysis. *Front. Psychiatry*, 14, 1071181. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1071181.
- Treffert, D. (1970). Epidemiology of infantile autism. *Arch Gen Psychiatry*, 22, 431–438. doi: 10.1001/archpsyc.1970.01740290047006.
- Tsang, L.P.M., How, C.H., Yeleswarapu, S.P., & Wong, C.M. (2019). Autism spectrum disorder: early identification and management in primary care. *Singapore Med J.*, 60(7), 324–328.
- Tunagür, M.T. (2020). *Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı erkek çocuklarda silik nörolojik belirtilerin yürütücü işlevler ve serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyi ile ilişkisi* (Uzmanlık Tezi). Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın.
- Valeri, G., Casula, L., Napoli, E. et al. (2020). Executive functions and symptom severity in an italian sample of intellectually able preschoolers with autism spe-

- trum disorder. *J Autism Dev Disord* 50, 3207–3215. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04102-0>
- Van Eylen, L., Boets, B., Cosemans, N., Peeters, H., Steyaert, J., Wagemans, J., & Noens, I. (2017). Executive functioning and local-global visual processing: candidate endophenotypes for autism spectrum disorder? *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip*, 58, 258–269.
- Vietze, P., & Lax, L.E. (2020). Early intervention aba for toddlers with asd: effect of age and amount. *Curr Psychol*, 39, 1234–1244. <https://doi.org/10.1007/s12144-018-9812-z>
- Walton, K., & Ingersoll, B. R. (2013). Improving social skills in adolescents and adults with autism and severe to profound intellectual disability: A review of the literature. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(3), 594–615.
- Watkins, L., O'Reilly, M., Kuhn, M., Gevarter, C., Lancioni, G., Sigafoos, J., & Lang, R. (2015). A review of peer-mediated social interaction interventions for students with autism in inclusive settings. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(4), 1070–1083.
- Weitlauf, A.S., Broderick, N., Stainbrook, J., Alacia, et al. (2020). Mindfulness-based stress reduction for parents implementing early intervention for autism: An RCT. *Pediatrics*, 145(1), DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1895K>
- Wiggins, L.D., Rice, C.E., Barger, B. et al. (2019). DSM-5 criteria for autism spectrum disorder maximizes diagnostic sensitivity and specificity in preschool children. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 54, 693–701. <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01674-1>.
- Wing, L., & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord.*, 9, 11–29. doi: 10.1007/BF01531288.
- Wiśniowiecka-Kowalik, B., & Nowakowska, B.A. (2019). Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—current evidence in the field. *J Appl Genetics*, 60, 37–47. <https://doi.org/10.1007/s13353-018-00480-w>.
- Zwaigenbaum, L., Bauman, M. L., Stone, W. L., Yirmiya, N., Estes, A., Hansen, R. L., McPartland, J. C., Natowicz, M. R., Choueiri, R., Fein, D., Kasari, C., Pierce, K., Buie, T., Carter, A., Davis, P. A., Granpeesheh, D., Mailloux, Z., Newschaffer, C., Robins, D., Roley, S. S., Wagner, S., & Wetherby, A. (2015). Early Identification of Autism Spectrum Disorder: Recommendations for Practice and Research. *Pediatrics*, 136, 10-40. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3667C>.



Bölüm 18

DIŞ KULAK (AURIS EXTERNA) VE ORTA KULAK (AURIS MEDIA) ANATOMİSİ

Mahmut ÇAY¹

¹ Doç. Dr., Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

İşitme ve denge organımız olan kulak (auris), dış kulak (auris externa), orta kulak (auris media) ve iç kulak (auris interna) olarak üç bölümde incelenir.

DIŞ KULAK / AURIS EXTERNA

Kulak kepçesi olarak bilinen *auricula* ve dış kulak yolu olarak tanımlanan *meatus acusticus externus* dış kulağı oluşturan iki yapıdır.

Auricula

Ses dalgalarının toplandığı alan olup kulak kepçesi olarak bilinen kısımdır. Yapı olarak; kıkırdak, yağ ve bağ dokudan meydana gelmiştir. *Cartilago auricularis* adı verilen fibroelastik kıkırdak tek parça halinde bulunur. Kıkırdakın dış yüzünü ise ince bir deri tabakası kaplar.

Auricula'nın üzerinde çok sayıda girinti ve çıkıntı bulunmaktadır. Dış yüzünün ortasında bulunan derin çukura *concha auricularis* denir. Bu çukurluktan *crus helices* denilen uzantı ile başlayan *helix* isimli kabartı kulak kepçesini dıştan sınırlamaktadır. *Helix*, başlangıç yerinden öne, yukarı daha sonra arkaya ve aşağı doğru uzanarak *lobulus auriculae* (kulak memesi) ile birleşir.

Concha auricularis, *crus helices* aracılığı ile iki bölüme ayrılır. Üst tarafta kalan kısmına *cymba conchalis*, alt tarafta kalan kısmına ise *cavum conchalis* denir. *Concha auricularis*'in ön tarafında bulunan çıkıntı *tragus* olarak adlandırılırken *tragus*'un karşısında *antitragus* isimli küçük bir çıkıntı daha bulunur. Bu iki çıkıntının arasında yer alan çentik ise *incisura intertragica* ismini alır.

Helix'in ön tarafında paralel bir şekilde uzan daha sığ bir kabartı bulunmaktadır. *Antihelix* olarak isimlendirilen bu kabartı *antitragus*'tan başlar ve *crura antihelices* olarak sonlanır. *Crura antihelices*'in arasında kalan çukur kısma *fossa triangularis* denir. *Helix* ile *antihelices* arasında kalan oluk ise *scapha* olarak adlandırılır.

Meatus acusticus externus

Concha auricularis ile kulak zarı arasında bulunan yaklaşık 2,5-3 cm uzunluğunda olan yola *meatus acusticus externus* (dış kulak yolu) denir. Dış kulak yolunun 1/3 dış kısmı kıkırdak yapıda, 2/3 iç kısmı ise kemik yapıdadır. Kıkırdak olan parça *concha auricularis*'ten başlar *porus acusticus externus*'da sonlanır. Kemik kısmı ise *porus acusticus externus*'tan başlayıp *membrana tympanica*'ya kadar uzanır.

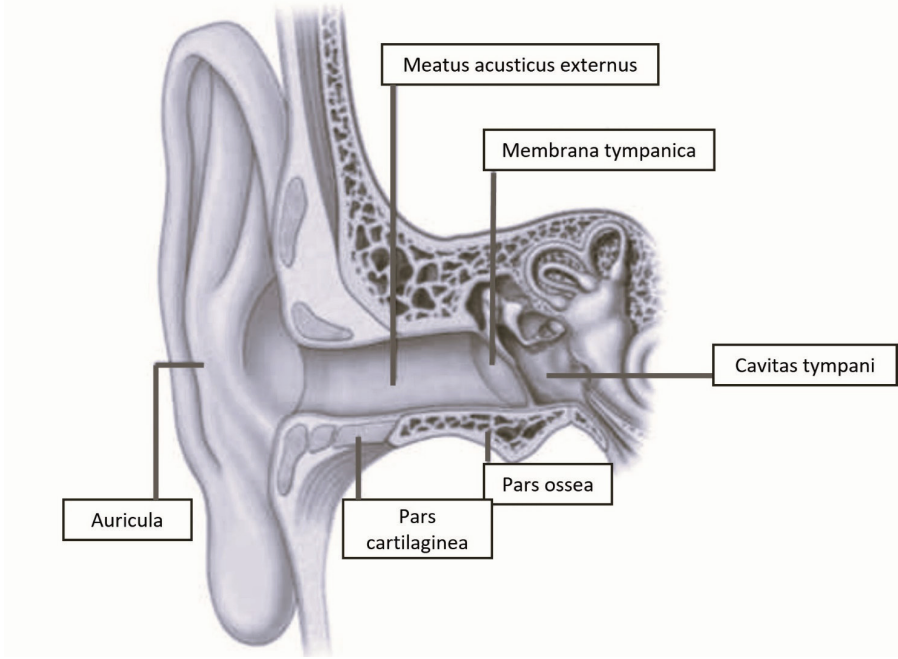
Dış kulak yolu derisinde *glandula ceruminosa* isimli bezler bulunur. Bu bezlerin salgısı *serumen* olarak adlandırılır. *Serumen* isimli bu salgı yağ salgıları ve ölü epitel hücreleri ile birleşerek kulak kirini oluşturur. Bu salgının kuruması sonucu *membrana tympanica* kapanabilir. Kurumuş bu oluşuma *buşon* adı verilir.

ORTA KULAK (AURIS MEDIA)

Cavitas tympani (orta kulak boşluğu), temporal kemiğin petros parçası içerisinde bulunur. Yaklaşık olarak 0.5 cm^3 hacmi olan düzensiz bir boşluk görüntüsündedir. *Tuba auditiva* (östaki borusu) olarak adlandırılan yol ile *pharynx*'in *nasopharynx* kısmına bağlanır. Bu bağlantı sayesinde içerisi hava ile doludur.

Orta kulak boşluğu lateral tarafta *membrana tympanica* (kulak zarı) ile medial tarafta ise iç kulağın dış duvarı ile sınırlandırılmıştır. Boşluğun içerisinde kulak kemikçikleri olarak bilinen *ossicula auditoria* ile iki adet kas bulunur.

Kulak zarının üst seviyesinden horizontal bir çizgi çekildiğinde orta kulak boşluğu iki ayrı bölüme ayrılarak incelenir. Bu bölümlerden üst tarafta kalan *recessus epitympanicus* olarak isimlendirilir ve içerisinde *caput mallei* ve *corpus incudis* bulunur. Alt tarafta kalan bölüme ise *cavitas tympani proprium* adı verilir.



Şekil 1. *Cavitas tympani*

Orta kulak boşluğunun; dış, iç, ön, arka, alt ve üst olmak üzere 6 adet duvarı bulunur.

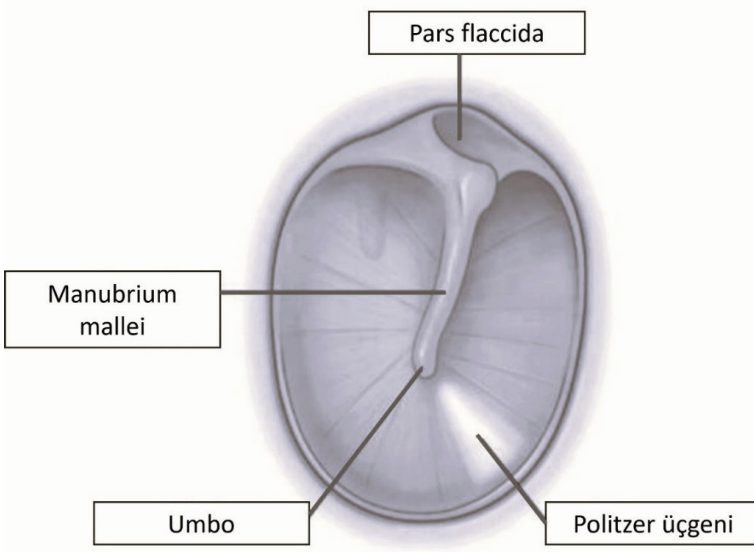
1) *Paries membranaceus (dış duvar)*

Dış duvarın büyük bir bölümü *membrana tympanica* ile *anulus tympanicus* tarafından oluşur.

Membrana tympanica (Kulak Zarı): Orta kulak boşluğunu dış kulak yolundan ayıran bir sınırdır. Aynı zamanda orta kulak boşluğunun dış duvarının yapısına katılır. Yapı olarak ince ovalimsi bir zardır. Bu zarın çevresi fibröz bir halka ile sarılmıştır. Dış kulak yolu ile kulak zarı arasında yaklaşık 55°'lik bir açı bulunur.

Dış yüzün ortasında içeri doğru çökük olan yerine *umbo membranae tympanicae* adı verilir. *Umbo* isimli bu yapıdan başlayıp öne-yukarı doğru seyreden kabartıya *stria mallearis* denilir. *Stria mallearis*, *manubrium mallei*'nin oluşturduğu kabartıdır. *Stria mallearis*'in sonlanma yeri *prominentia mallearis* olarak adlandırılır. Burdan öne ve arkaya doğru uzanan çizgilere ise *plica mallearis anterior* ve *plica mallearis posterior* denilir. Bu plikalar kulak zarını iki farklı bölüme ayırır. Plikaların üst tarafı gevşek bir yapıya sahip olup *pars flaccida* olarak adlandırılır. Alt taraf ise büyük ve gergin kısım olup *pars tensa* ismi verilmiştir. Bu plikaların içerisinde *n. facialis*'in *chorda tympani* dalı geçmektedir.

Klinik açıdan kulak zarının incelenmesi ve cerrahi girişimleri önemlidir. *Stria mallearis*'den ve umbodan geçecek iki çizginin çekilmesi ile kulak zarının dış yüzü dört parçaya ayrılmış olur. Kulak muayenesi sırasında *membrana tympanica*'nın bu parçalardan ön-alt tarafta kalan parçasında ışığın yansıma ile *Politzer üçgeni* olarak adlandırılan üçgen bir saha belirir. Ayrıca parasentez uygulanması gerektiğinde kulak zarının arka alt kısmı bu işlem için en uygun yerdir.



Şekil 2. Membrana tympanica

2) *Paries labyrinthicus* (iç duvar)

Auris media'yı *auris interna*'dan ayıran duvardır. Bu duvar üzerinde bulunan büyük kabartı promontorium olarak adlandırılır. Bu kabartı, *cochlea*'nın bazal kıvrımı tarafından oluşturulmuştur. Orta kulak boşluğunun en dar kısmı, *promontorium* ile *umbo* arasında kalan yaklaşık 2 mm. civarında bulunan aralıktır.

Promontorium'un arka-alt tarafında bulunan yuvarlak pencereye *fenestra cochlea* denilir. Bu açıklık orta kulak boşluğunu *cochlea*'ya bağlar. *Fenestra cochlea*, *membrana tympanica secundaria* isimli zar tarafından kapatılmıştır.

Promontorium'un arka-üst tarafında oval pencere olarak *fenestra vestibuli* yer alır. Bu açıklık ise orta kulak boşluğunu iç kulakta yer alan *vestibulum*'a bağlar. *Fenestra vestibuli*, *basis stapedis* tarafından kapatılır. *Fenestra vestibuli*'nin üst tarafında *canalis facialis* tarafından oluşturulan bir kabartı vardır. Bu kabartıya *prominentia canalis facialis* denilir.

Promontorium'un arka tarafında *sinus tympani* isimli bir çukurluk bulunur. Bu çukurluk *canalis semicircularis posterior*'un ampullasına denk gelmektedir.

Promontorium'un üzerinde bulunan oluklarda *plexus tympanicus* bulunur.

3) *Paries caroticus* (ön duvar)

Dar bir duvar olup *cavitas tympani*'nin ön tarafında *canalis caroticus* bu-

lunduğu için *paries caroticus* olarak isimlendirilmiştir. *Arteria carotis interna* ile arasında ince kemik bir lamel bulunur. Bu komşuluğundan dolayı ve aradaki kemik yapının ince olması nedeniyle önemlidir. Arada kalan kemik lamelden *a. carotis interna*'nın *r. tympanicus*'u ve sempatik sisteme ait olan *plexus caroticus internus*'un *n. caroticotympanicus superior* ve *inferior* dalları orta kulak boşluğuna geçiş yapar.

Paries anterior'un üst kısmına *canalis musculotubarius* açılır. Bu kanal, *septum canalis musculotubarii* olarak isimlendirilen bir kemik lamel ile birbirine paralel iki yarım kanala ayrılır. Bu kanallardan üstte bulunan *semicanalis musculus tensor tympani* olarak adlandırılır ve içerisinde *m. tensor tympani* yer alır. Altta bulunan *semicanalis tubae auditiva* isimli kanal ise *östaki borusunun* kemik kısmını meydana getirir.

- **Tuba auditiva (auditoria) / Östaki Borusu:** Orta kulak boşluğunu *pharynx*'in *nasopharynx* kısmına bağlayan tüp şeklinde bir yoldur. Yaklaşık 3.5-4 cm uzunluğunda olan bu yol içe, aşağı ve öne doğru oblik bir seyir gösterir. Orta kulağa yakın olan 1/3 kısmı kemik yapıdadır ve *pars ossea* olarak isimlendirilir. *Pharynx*'e yakın olan *pars cartilaginea* kısmı ise kıkırdak yapıda olup borunun 2/3'ünü oluşturur. *Tubae auditiva*'nın en dar kısmı kemik ve kıkırdak parçanın birleşme yeridir. Borunun orta kulak boşluğuna açılan açıklığına *ostium tympanicum tubae auditiva* adı verilir. *Nasopharynx*'e açılan açıklığına ise *ostium pharyngeum tubae auditiva* denilir ve borunun en geniş kısmını bu açıklık oluşturur. *Nasopharynx*'e açılan kıkırdak kısım mukozada bir kabartı meydana getirir. Bu kabartıya *torus tubarius* ismi verilir ve bu kısımda bol miktarda lenfoid doku bulunur. *Torus tubarius*'da bulunan bu lenfoid dokulara *tonsilla tubaria* denilir.

Çoğunlukla kapalı durumda olan östaki borusu yutkunma esnasında açılır. Açılma işlemini sağlayan kaslar *m. tensor veli palatini* ile *m. salpingopharyngeus*'tur.

4) *Paries mastoideus (arka duvar)*

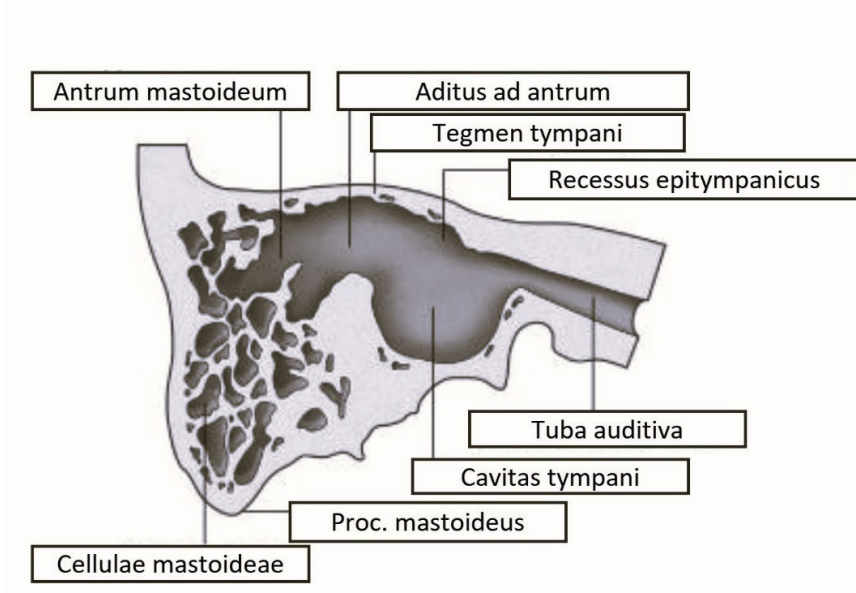
Arka duvarda; *fossa incudis*, *eminentia pyramidalis* ve *aditus ad antrum* isimli yapılar bulunur. *Fossa incudis*, *recessus epitympanicus*'un arka alt kısmında olup içerisinde *incus*'un *crus breve*'si yer alır. *Eminentia pyramidalis* denilen kabartı *fenestra vestibuli*'nin arkasında olup içerisinde *m. stapedius* bulunmaktadır. *Aditus ad antrum* isimli açıklık ise arka duvarın üst kısmında, *recessus epitympanicus* ile *antrum mastoideum* arasında yer almaktadır.

5) *Paries tegmentalis (üst duvar)*

Tegmen tympani tarafından oluşturulan bu duvar ince ve gözenekli bir yapıya sahiptir. *Cavitas tympani* bu duvar aracılığıyla *fossa crani media* ile komşuluk yapar. Bu duvarın ince ve delikli olması sebebiyle orta kulak enfeksiyonları beyin zarlarına yayılabilmektedir.

6) *Paries jugularis* (alt duvar)

Bu duvar da ince bir yapıya sahip olup orta kulak ile *fossa jugularis* arasında bir sınır oluşturur. Alt duvarın medial kısmında bulunan *apertura interna canaliculi tympani* isimli delikten *n. tympanicus* orta kulak boşluğuna geçiş yapar. Ayrıca v. jugularis interna alt duvar ile komşudur.



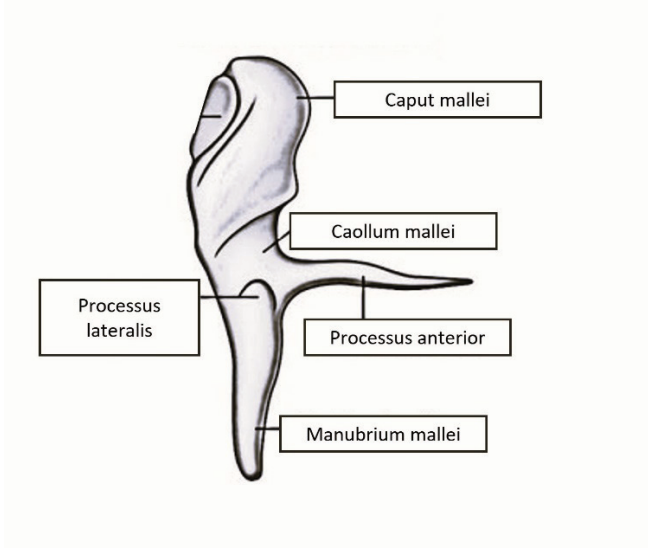
Şekil 3.

OSSICULA AUDITIS

Cavitas tympani içerisinde bulunan ve birbiriyle bağlantısı olan *malleus*, *incus* ve *stapes* olarak isimlendirilen üç adet kemiktir.

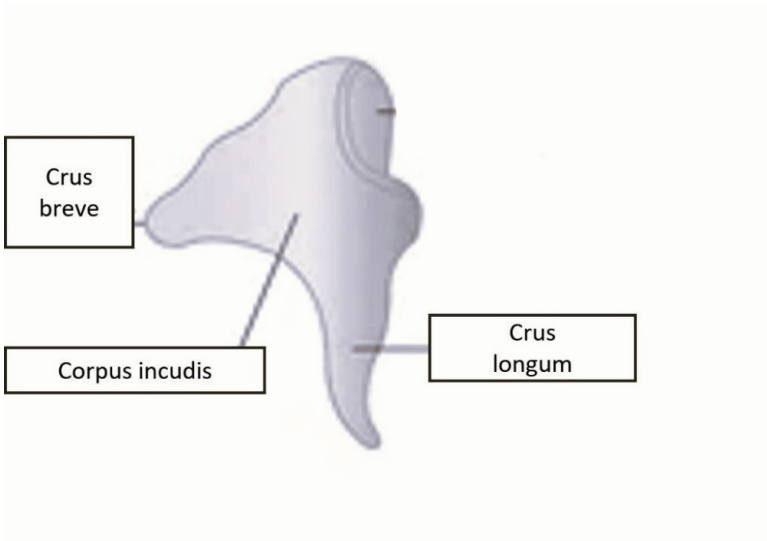
- ***Malleus* (çekiç)**

Üç kemik içerisinde en büyük olan *malleus*, *membrana tympanica*'ya tutunur. Görüntü olarak çekice benzer. *Caput mallei*, *collum mallei* ve *manubrium mallei* isimli üç parçası bulunur. Bu parçalardan en uzun olanı *manubrium mallei* kısmıdır. Ayrıca *processus anterior* ve *processus lateralis* olarak iki çıkıntısı yer alır. *Caput mallei* kısmı *incus*'un *corpus incudis*'i ile eklem oluşturur. *Manubrium mallei* parçası kulak zarında *stria mallearis* isimli çizgi yapıyı oluşturur. *Processus lateralis* ise kulak zarının dış yüzünde bulunan *prominentia mallearis* olarak adlandırılan kabartıyı meydana getirir.

Şekil 4. *Malleus*

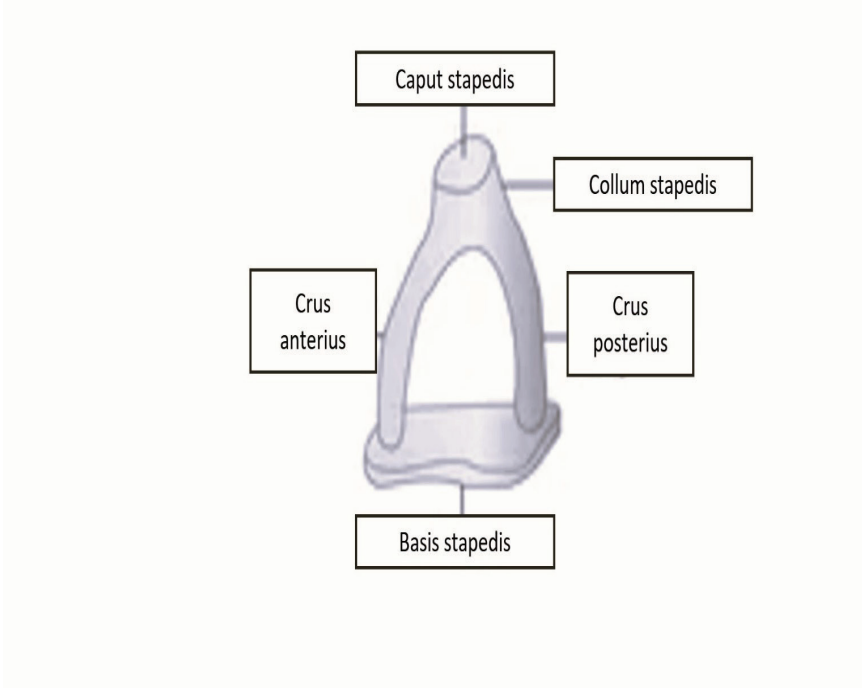
- ***Incus (örs)***

Görüntü olarak iki kökü olan bir diş görüntüsündedir. *Corpus incudi*, *crus longum* ve *crus breve* olarak üç kısımda incelenir. *Crus longum* kısmının alt ucu *processus lenticularis* isimli bir kıvrım ile sonlanır. *Processus lenticularis* caput stapedis ile eklem oluşturur. *Crus breve* parçası ise *fossa incudis*'e tutunur.

Şekil 5. *Incus*

- **Stapes (üzengi)**

Caput stapedis, *collum stapedis*, *basis stapedis*, *crus anterius* ve *crus posterius* kısımlarından oluşur. *Caput stapedis*'in arka tarafına *m. stapedius*'un tendonu yapışır. *Basis stapedis* fenestra vestibuli'nin kenarına tutunur ve oval şekilli bir görüntüsü vardır.



Şekil 6. Stapes

ORTA KULAK KASLARI / MUSCULI OSSICULORUM AUDITORIORUM

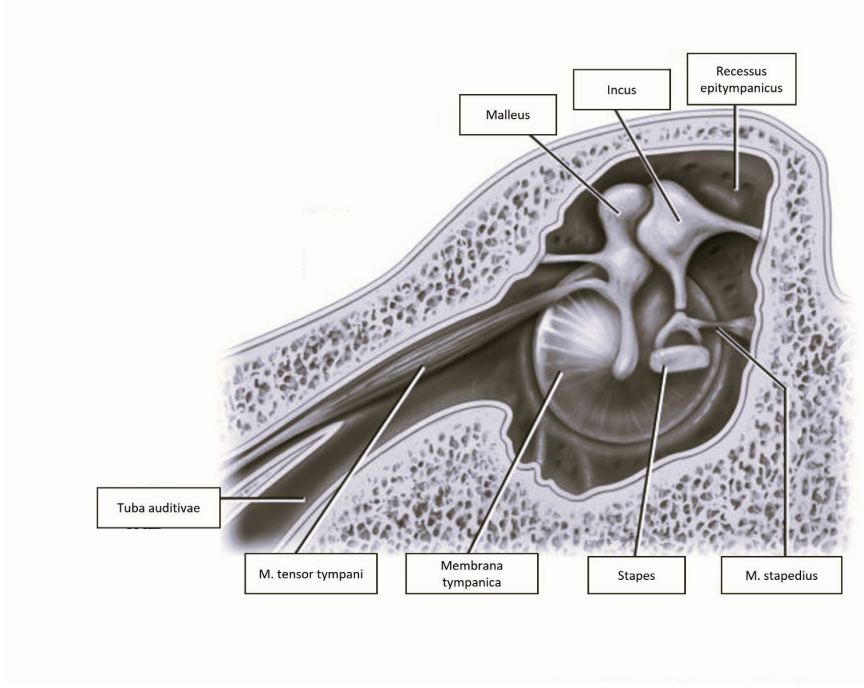
Orta kulak boşluğunda kulak kemikçiklerinin hareketlerini sağlayan iki adet çizgili kas yer alır.

- **M. tensor tympani**

Görüntü olarak silindirik ve uzun bir kاستır. *Semicanalis musculi tensoris tympani* içerisinde bulunur. Fonksiyon olarak *manubrium mallei*'yi içe doğru çekip *membrana tympanica*'nın gerilmesini sağlar. Bu sayede kulak zarının ses dalgalarına karşı hassasiyetini artırır. Ayrıca *basis stapedis*'i fenestra vestibuli'ye doğru iterek iç kulak basıncını yükseltir. *N. mandibularis*'in dalı olan *n. pterygoideus medialis* tarafından innervasyonu sağlanır.

- ***M. stapedius***

Orta kulak boşluğunun arka duvarında bulunan *eminetia pyramidalis*'in içerisinde yer alır. Vücudumuzun en küçük çizgili kasıdır. Fonksiyon olarak *basis stapedis*'in *fenestra vestibuli*'den uzaklaşmasını sağlar. *N. facialis*'in dalı olan *n. stapedius* tarafından innerve olur.



Şekil 7. *M. stapedius* ve *m. tensor tympani*

Normalde bu iki kas birlikte çalışır ve ses dalgalarının kontrollü bir şekilde iç kulağa geçmesi gerçekleşmiş olur. *M. tensor tympani* felç olursa *membrana tympanica* yeteri kadar gerilemeyeceği için *hipoakuzi* oluşur. Bunun sonucunda ses titreşimleri gerektiği kadar alınamayacak ve kulakta az duyma meydana gelecektir. *M. stapedius*'un felcinde ise *membrana tympanica*'dan gelen ses titreşimleri tamamen ve kontrolsüz olarak iç kulağa geçerek *hiperakuzi* meydana gelecektir. Bunun sonucunda ise kişinin sese karşı duyarlılığı artacak ve aşırı gürültülü bir işitme oluşacaktır.

ORTA KULAĞIN DAMAR VE SİNİRLERİ

Arterleri: Orta kulağın beslenmesi aşağıdaki arterler aracılığı ile olur.

- *A. maxillaris*'in dalı olan ***a. tympanica anterior***
- *A. auricularis posterior*'un dalı olan ***a. tympanica posterior***

- *A. pharyngea ascendens*'in dalı olan ***a. tympanica inferior***
- *A. meningea media*'nın dalı olan ***a. tympanica superior***
- *A. carotis interna*'nın dalı olan ***a. caroticotympanica***

Venleri: Orta kulağın venöz kanı arterleri ile aynı isimli venler aracılığıyla *sinus petrosus superior* ve *plexus venosus pterygoideus*'a dökülür.

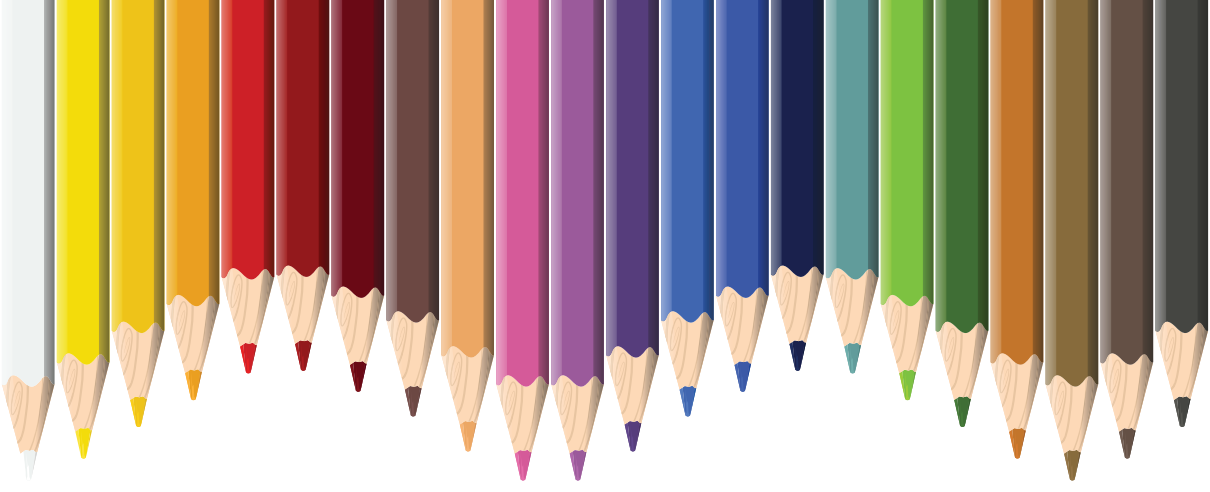
Sinirleri: *N. glossopharyngeus*'a ait olan sensitif ve parasempatik lifler *n. tympanicus* ile taşınır. *Plexus caroticus*'dan ayrılan *n. caroticotympanici* ise sempatik lifler içerir. *N. tympanicus* ile *n. caroticotympanici*'ye ait olan sinir lifleri *plexus tympanicus*'u oluşturur. Bu pleksustan ayrılan dallar ise; orta kulak boşluğunun mukozası, fenestra vestibuli, fenestra cochlea ve tuba auditiva'da dağılım gösterir.

KLİNİK BİLGİ

- Kulak zarı rüptürleri genellikle enfeksiyonlara veya ses travmalarına bağlı olarak oluşur. Ses travması sonucu oluşan yırtılmalar genellikle daha ince olan pars flaccida kısmında görülür.
- Otitis media olarak isimlendirilen orta kulak enfeksiyonları *n. facialis* ile olan komşuluğundan dolayı yüz kaslarında felce sebebiyet verebilmektedir.
- Orta kulak boşluğunun üst duvarını oluşturan teğmen tympani ince bir kemik yapıya sahip olduğu için orta kulak enfeksiyonları beyin zarına ulaşarak menengitis veya beyin dokusunda beyin apsesine sebep olabilir.
- Basis stapedis'in tabanında ve oval pencerenin etrafında spongios kemik oluşumu görülebilir. Bu duruma otosclerosis denilir. Otosclerosis sonucu basis stapedis sabitlendiği için ilerleyen bir işitme kaybı görülmektedir.
- Üst solunum yolu enfeksiyonlarında ödem sonucu östaki disfonksiyonu oluşabilir. Bunun sonucunda cavitas tympani içerisinde negatif basınç oluşur. Kulak zarının içe doğru çökmesiyle birlikte kalıcı hasarlar oluşup ses iletiminin azalması görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. Cilt 2, 5. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi. Ankara, 2014.
2. Sancak B, Cumhuri M. *Baş-Boyun ve İç Organlar*. 7. Baskı, ODTÜ Yayıncılık. Ankara, 2013.
3. Standring, S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2008.
4. Atasever A. *Anatomi*. 1. Baskı, İstanbul Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2019.
5. Arifoğlu Y. *Her Yönüyle Anatomi*. 1. Baskı, İstanbul Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2017.
6. Moore KL, Dalley AF. *Kliniğe Yönelik Anatomi*. (Çev: Şahinoğlu K). Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2014.
7. Moore KL, Agur AM. *Temel Klinik Anatomi* (Çev: Elhan A). Güneş Kitabevi. Ankara, 2006.
8. Yıldırım M. *İnsan Anatomisi*. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 2012.
9. Ozan H. *Ozan Anatomi*. 3. Baskı, Klinisyen Tıp Kitapevleri, Ankara 2014.
10. Çimen A. *Anatomi*. 4. Baskı, Uludağ Üniversitesi Basımevi. Bursa, 1994.



Bölüm 19

GENOTOKSİK HASARIN BELİRLENMESİNDE İN VİTRO MIKRONUKLEUS (MN) VE KROMOZOMAL ANORMALLİK (CA) TEST SİSTEMLERİ

Yasemin ELDEMİR OKAY¹

¹ Dr. Yasemin ELDEMİR OKAY, yasemineldemir47@gmail.com

GİRİŞ

Sağlık, gıda ve çevre konuları gibi etmenler günlük hayatta insanoğlunu ilgilendiren temel konular arasında yer alır. Nüfus artışı, endüstriyel gelişmeler ve buna paralel olarak yaşam düzeyinin yükselişi doğayı etkilemiş ve bununla birlikte canlıların yaşam ortamlarında bozulmalara sebebiyet vermiştir. Bu bozulmalar canlıların sağlığını gün geçtikçe daha çok olumsuz yönde etkilemekle birlikte canlı hayatının en önemli sorunu haline gelmiştir. Gelişen teknolojiyle birlikte insanlar gerek günlük yaşamlarında gerekse çalışma ortamlarında çok sayıda genotoksik ajanın mutajenik ve karsinojenik etkisiyle karşılaşmaktadır. Günümüzde kimyasal madde kullanımının her geçen gün katlanarak artış göstermesi bu kimyasalların insan genomu üzerinde herhangi bir olumsuzluğa sebep olup olmadığının araştırılmasını son derece önemli kılmaktadır. Son yıllarda DNA'nın yapısına ve işleyişine zarar veren kimyasalların etkisine ilişkin insan çalışmalarında kullanılmak üzere geliştirilen genotoksisite test metotları geniş bir alanı kapsamaktadır. Bu kimyasalların olası genotoksik etkilerinin araştırılmasında farklı canlı grupları üzerinde çeşitli test metotları geliştirilmiştir (Sandhu et al., 1994; Maluszynska and Juchimiuk, 2005).

Genotoksisite, topoizomerazlar, iğ iplikçileri, DNA onarım sistemi ve DNA polimeraz gibi genomun doğruluğunu düzenleyen hücresel bileşenlere zarar verme eğilimi şeklinde ifade edilebilir. Oluşan bu zarar, genellikle gen bazında mutasyonlar, kromozomlarda oluşan anormallikler, DNA'da meydana gelen zincir kırıkları ile DNA eklentileri şeklindedir. Kanserojen ve mutajenlerin belirlenmesi ve ortaya çıkarılabileceği tehlikelerin en düşük düzeye indirilmesi halk sağlığı açısından oldukça önemlidir (Yırtıcı, 2007; Vural, 2005). Genotoksik maddeler, canlı organizmaların DNA'sı üzerinde doğrudan ya da dolaylı olarak etki edebileceği gibi DNA onarım mekanizmasını bloke ederek de etkisini gösterebilir (Çavaş, 2003; Özdemir ve ark., 2015).

DNA molekülünü esas alan genotoksisite testleri ile yapılan çalışmaların sonucunda ortaya çıkan veriler, halk sağlığını çok yakından ilgilendirdiği için oluşabilecek sorunların analizi için kullanılır. Günümüzde, genotoksik etkilerin incelenmesi amacıyla 200'ü aşkın test tekniği mevcuttur. Bu teknikler mikroorganizmalardan omurgalı hayvanlara kadar uygulama alanı bulmaktadır. Bir genotoksisite testinde aranan temel kriterler; ucuz, basit ve uygulanabilirliğinin hızlı olması, genetik hasarların oluşturabileceği hastalıklarda etkili ve hassas olması, diğer testlerle korelasyon göstermesi, etik kurallara uygun olması, ve analizinde fazla sayıda örneğe ihtiyaç duyulmaması şeklinde sıralamak mümkündür (Waters, 1988; Öcal, 2012).

1970 yılından bu yana kullanılmakta olan ve genotoksik maddelerin belirlenmesinde bir ölçüt olan genotoksisite testlerine her geçen gün yeni metotlar ilave edilmektedir. Prokaryot ve ökaryotlarda kullanılan test sistemleri

aşağıdaki şekilde belirtmek mümkündür.

Bakteriyal Test Sistemleri: Umu testi, SOS testi, Ames testi, E.coli testi, Mutotox testi.

Ökaryotik Test Sistemleri: Comet testi, DNA alkalin unwinding assay, Alkali DNA elituion assay, DNA tamir sentezi (UDS assay), Maya testleri (Saccharomyces, Neurospora ve Aspergillus), Drosophila mutasyon test sistemleri, Sperm aberasyon yöntemi, Kök ucu testi, Kromozom aberasyon testi, Kardeş kromatit değişimi (SCE assay), Mikronükleus testi (MN Test) (Çakır, 2004; Cunny and Hodgson, 2004; Parlak ve ark., 2011; Öcal, 2012).

Etki mekanizmalarının çeşitliliği sayesinde, gerek doğrudan gerekse dolaylı bir şekilde genetik yapıya zarar veren maddeleri belirlemek amacıyla *in vitro* ve *in vivo* olarak genotoksisite test sistemleri uygulanmaktadır. Uzun dönemli karsinojenite çalışmalarının yorumlanması ve yürütülmesinde de genotoksisite testlerinin uygulanması önemlidir. Daha hızlı sonuç vermeleri ve göstermiş olduğu yüksek hassasiyetten dolayı genotoksisite araştırmalarında *in vitro* yöntemin kullanımı tercih edilmektedir. Gerek genotoksik gerekse mutajenik açıdan incelenecek maddelerin etkilerini belirlemek için kullanılan *in vivo* ve *in vitro* testler Mikronukleus Testi, Kromozom Anormallikleri Testi, Kardeş Kromatid Değişimi Testi, Comet Testi ve Ames Testidir (Mateuca ve ark., 2006; Atlı ve Şekeroğlu, 2011).

1. Mikronukleus (MN) Testi

Uzun zamandan buyana uygulanan ve bir sitogenetik teknik olan MN testi; gıda katkı maddeleri gibi kimyasal maddelerin, ilaçların, çevresel kirleticiler ve fiziksel etkenlerin genotoksik ve karsinojenik etkilerinin araştırılmasında, kanser riskinin tahmin edilmesinde ve kanserin izlenmesinde oldukça kullanışlı ve güvenilir bir test sistemidir. Hücrenin mitoz bölünmesi sonucunda ortaya çıkan mikronukleuslar, sentromeri olmayan kromozom veya kromatid fragmentlerinden ya da anafazda kutuplara göç edemeyen kromozom veya kromatidlerden oluşan ve telofazda hücre zarı ile kuşatılarak kardeş hücre çekirdeklerine dahil olmadan sitoplazmada kalan çekirdek dışı küçük cisimciklerdir. Bu oluşumlar genellikle hücre siklusünü kontrol eden genlerdeki eksikliklerden, kinetokordan veya mitotik aygıtın diğer parçalarından, kromozomal hasarlardan ve mitotik iğdeki hatalardan kaynaklanmaktadır. Mikronukleus yöntemi, kromozomda meydana gelen hasarı değerlendirmek amacıyla geliştirilen yöntemlerden biridir ve hücrelerin bölünmesi süresince oluşur. MN test sistemi; kolay uygulanabilir olması, farklı hücre tiplerine uygulanması, sayılan hücrelerin fazla olması, daha güvenilir sonuçlara ulaşılabilir olması gibi avantajlara sahip olması sebebiyle yıllardır yaygın bir şekilde uygulanmaktadır.

(Schmid, 1975; Widel ve ark., 2001). MN sayısındaki artış, DNA’da çeşitli etmenlere bağlı olarak hücrelerde oluşan yapısal ve sayısal düzensizliklerin artışı ile paralellik gösterir. Tek bir kromozomda meydana gelen sayısal değişiklikler olan anöploidi, iç iplikçiklerinin fonksiyonlarını bozarak, yapısal kromozomal hasar oluşturan klastojenler ise kromozomlarda kırık oluşturarak MN oluşumunu indüklemektedir (Vanparys ve ark., 1990; Demirel ve Zamani, 2002).

1.1. MN Testinin Gelişimi

İlk olarak Howell ve arkadaşları tarafından eritrositlerde saptanan Mikronükleus (MN), Jolly tarafından tanımlanarak Howell-Jolly cisimciği adını almıştır. MN testi; kromozom hasarının ölçülmesinde 1950’lerde bitki hücrelerinde, hayvan hücrelerinde 1970’lerden sonra, kültüre edilmiş insan lenfositlerinde bir test sistemi olarak kullanılmaya başlanmıştır (Demirel ve Zamani, 2002). MN testi için birçok araştırmacı, lenfosit içeren hücre kültürleri ile direkt kemik iliği veya periferik kan hücrelerinin analizi gibi farklı teknikler kullanmışlardır (Eastmond ve Tucker, 1989). Daha sonra Fenech ve Morley, 1986 tarafından, küf mantarlarının metabolitlerinden olan sitokalsin-B (Cyt-B) ile mitoz geçiren hücrelerde sitokinezi durdurarak bir hücre siklusunu tamamlayan hücrelerin binükleer görünümü sayesinde ayırt edilmesini sağlayan modifiye bir teknik geliştirmişlerdir. Cyt-B, bölünen hücrenin ikiye ayrılmasını uyaran mikroflamentleri oluşturacak olan aktin molekülüne bağlanarak aktin polimerizasyonunu inhibe etmektedir. Bu inhibisyonun dolaylı aktine bağlı tüm hareketler engellenerek sitokinez inhibe olmaktadır. Sitokinezi bloklayarak in vitro MN tekniğinin uygulanmasındaki güvenilirlik artmıştır (Fenech, 2000; Choy, 2001; Aardema ve Kirsch-Volders, 2001).

Nükleer bölünmesini tamamlayan ancak sitoplazma bölünmesini tamamlayamayan hücrelerde mikronükleus yöntemi ile kromozom kayıpları ve kromozom kırıkları hatasız şekilde ölçülüp değerlendirilmektedir. Bölünme geçirmiş ökaryotik hücrelerde görülebilen mikronükleuslar, hücre döngüsünün anafaz safhasında kutuplara hareket edemeyen sentromersiz (asentrik) kromozom parçacıkları veya bütün kromozomlardan oluşabilir. Bu parçacıklar, daha sonra telofaz evresinde nükleoplazma ile kaplanarak oluşan yeni hücrelerdeki küçük çekirdeklerdir (Fenech, 2000).

Titenko-Holland ve ark. (1997) ve Fenech (2000)’e göre yapılan nükleus ve mikronükleus ayırımında şu kriterler kullanılmaktadır (Fenech ve Morley, 1986).

» Sitoplazması yuvarlak ve belirgin hücreler incelenmelidir.

» Belirgin bir nükleus zarıyla çevrili olan nükleuslar, yuvarlak veya oval olmalıdır.

» Ana nukleus ile mikronukleus ayrımı net olmalıdır.

» Mikronukleusların çapı nukleusun büyüklüğünden fazla ya da eşit olmamalı ve mikronukleuslar daima nukleusdan küçük olmalıdır.

» Mikronukleusların boyama yoğunluğu ana nukleus ile aynı olmalıdır.

1.2. MN Testinin Kullanım Alanları

1980'lerden sonra özellikle deney hayvanları ile yapılan kontrollü çalışmalarda, fiziksel ve kimyasal faktörlerin sebep olduğu sitogenetik hasarın belirleyicisi olan MN çalışmalarının sayısı artmıştır (Vanparys, 1990; Choy, 2001; Demirel ve Zamani, 2002). MN testi, sitotoksik, genotoksik, ve karsinojenik ajanların hücre genomu ve viabilitesi üzerine etkilerinin analizinde, ilaçların piyasaya sürülmeden önce toksik etkilerinin ve güvenilirliğinin araştırılmasında, kanser genetiğinde hastalığın tanısının konulması ve takibinin yapılmasında bir biyoizlem testi olarak kullanılmaktadır. MN yöntemi ile hücrelerdeki morfolojik bozukluk, kromozom kırıkları gibi hasarlar belirlenir ve bunlar birer kanser göstergesi olarak düşünüldüğünden bu yöntemi biyomarker olarak değerlendirilir (Stich ve Rosin, 1984; Lehucker-Michel ve ark., 1995). Tedavi edici özelliğinin dışında ilerlemiş olan hastalıkla birlikte oluşan ikincil kromozom değişikliklerin tespiti için de oldukça kullanışlı bir yöntemdir (Wang ve ark., 2004). MN testi; sigara, pestisitler, nanomateriyaller, gıda katkı maddeleri gibi birçok kimyasal maddeler, parazitik enfeksiyonlar gibi çevresel ve mesleki etkileri değerlendirmek için de kolaylıkla kullanılmaktadır (Al-Sabti, 2000; Lopez ve ark., 2003). İlaçların genotoksik etkilerinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan bu test, gerek yeni üretilen ilaçların mutajenik etkilerinin önceden belirlenmesinde gerekse ilaç kullanan kişilerdeki genotoksik etkilerin belirlenmesinde ilaç şirketleri ve farmakolojik çalışmalar için değeri gün geçtikçe artan bir test haline gelmiştir. Bununla birlikte ilaçların genotoksik bakımdan güvenilirliğini gösterdiğinden insan sağlığı için de önemi oldukça büyüktür (Lorge ve ark., 2007).

1.3. MN Test Sisteminin Uygulandığı Hücre Tipleri

Kan ve kemik iliği hücrelerine daha çok uygulanan bir yöntem olan MN testi, mitoz geçiren tüm insan, hayvan ve bitki hücrelerinde, çeşitli ajanların oluşturduğu genotoksik etkinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Akciğer, karaciğer, böbrek, bağırsak, ağız epitel hücreleri, embriyo ve yumurtalık hücreleri gibi pek çok hücre üzerinde uygulama alanı bulmuştur. Farklı hücre çeşitlerine uygulanabilen MN testi, insan lenfositleri, sıçan, fare, balık, kurbağa, midye, salyangoz ve bitkiler gibi farklı organizmalar üzerinde de test yapılması olarak kullanılmıştır (Demirel ve Zamani., 2003). Yapılan çalışmalarda, kanser hastalarından alınan periferik kan lenfositlerindeki MN frekansında belirlenen artış, kanser oluşan hedef dokudaki MN frekansı kadar bulunduğu

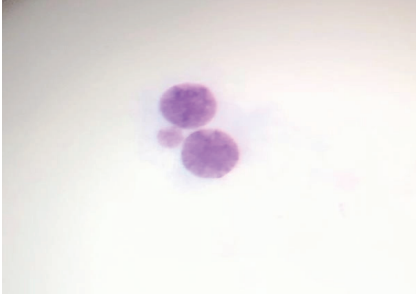
için MN testi genotoksisiteyi belirlemek amacıyla çoğunlukla insanlarda periferik kan lenfositlerinde uygulanır (Stich ve ark., 1984; Choy, 2001).

1.4. In Vitro MN Testi

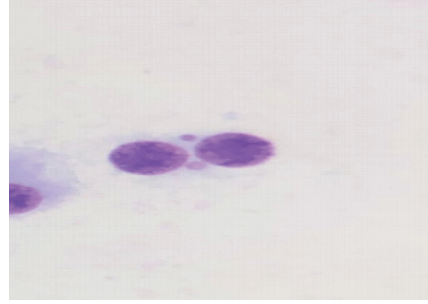
MN testi, birçok memeli primer hücrelerinde, insan periferik kan lenfositleri, fare kemik iliği hücreleri ve yanak epiteli hücreleri gibi farklı hücrelerle yapılabilen bir testtir. Kimyasal ve fiziksel ajanların yapısal ve sayısal etkilerini değerlendirmek için kullanılan metotlardan biri Mikronükleus testi veya Sitokinezi Bloklanmış Mikronükleus testi (Cytokinesis-Blocked Micronucleus Assay= CBMN Assay) dir. Mikronükleus yönteminde, bir aktin polimeraz inhibitörü olan sitokalsin-B (Cyt-B) kullanılarak sitokinez durdurulur böylece ilk bölünmeyi geçirmiş mitotik hücrelerin binükleer görüntüleri elde edilir (Krishna ve Hayashi, 2000). Mikronükleuslar (MN), çeşitli kimyasalların etkisi ile hücre bölünmesi sırasında kromozomda meydana gelen kırıklar sebebiyle oluşan asentrik kromozom parçalarından veya iğ ipliklerindeki hasar nedeniyle, telofazda kutuplara çekilemeden geri kalan bütün bir kromozomdan oluşan ve interfaz hücrelerinin sitoplazmasında gözlenen küçük çekirdeklerdir (Krishna ve Hayashi, 2000).

In vitro MN testinde, hücrelerin mitoz bölünme geçirmesini sağlayan kromozom medyumunu bulanan steril tüplere, steril şartlarda periferik kan örneklerinden yeterli miktarda ekim yapılır ve hücre kültürü inkübasyona bırakılır. Kültürün 24. saatinde genellikle test bileşiği ilave edilir ve 48 saat boyunca test maddesi ile muamele edilir. Inkübasyona bırakılan kültür tüpleri daha sonra, sitokinezi engelleyerek iki nükleuslu hücre oluşumunu sağlamak için, kültürün bitimine 24 saat kala (inkübasyonun başlangıcından 44 saat sonra) bütün tüplere Cyt-B ilave edilir. Kültür süresinin bitiminde tüpler santrifüjlenerek süpernatant atılır ve tüplere hipotonik eriyik ilave edilerek yaklaşık 10 dakika 37°C'de inkübasyona bırakılır. Süre sonunda tüpler santrifüjlenerek, tüplere glasiyal asetik asit ve metanol karışımından oluşan fiksatif ilave edilir. İlk fiksatif ile oda sıcaklığında muamele edildikten sonra tüpler tekrar santrifüj edilir ve bu işlem tüpte kalan sıvının berraklaştığı görülünceye kadar 2-3 kez tekrarlanır. Daha sonra tüplerdeki sıvı lamaların üzerine damlatılarak preparatlar hazırlanır. MN'lerin boyanması için preparatlar Giemsa-tampon boya eriyiğinde boyanır ve ışık mikroskobu ile incelenir (Fenech, 2000).

MN Sayısının Saptanması: MN sayısını belirlemek amacıyla, her bir kişiye ait daimi preparatlarda genellikle 2000 binükleat hücre incelenir ve bu hücreler içerisinde MN taşıyanlar belirlenir (Şekil 1, 2). Ayrıca incelenen binükleat hücrelerde toplam MN sayısı saptanarak, MN taşıyan binükleat hücrelerin oranı ve toplam MN sayısının incelenen binükleat hücre sayısına bölünmesiyle hücre başına düşen MN ortalaması ve % MN hesaplanır (Fenech, 2000).



Şekil 1. Mikronukleus içeren hücre



Şekil 2. İki mikronukleus içeren hücre

Sitotoksik Etkinin Belirlenmesi: Sitotoksosite, DNA'daki mevcut bazların modifikasyonlarından doğan kromozom değişiklikleri ve DNA'daki diğer bozukluklara bağlı olarak oluşur. Nükleer bölünme indeksi (NBI), sitotoksiteyi göstermek için kullanılan indikatör testlerdendir. NBI'daki bir azalma veya artma hücrelerdeki bazı kimyasalların etki mekanizması hakkında önemli bilgiler vermekle birlikte sitotoksosite ve tümör oluşumu arasındaki ilişki de göstermektedir (Albert ve Magee, 2000).

Hazırlanan preparatlardan her bir test maddesi için genellikle 2000 hücre sayılarak, bu hücreler arasından mononükleat (bir nükleuslu), binükleat (iki nükleuslu), trinükleat (üç nükleuslu) ve tetranükleat (dört nükleuslu) olanların oranı saptanır (Şekil 3'ten-6'ya). Bu orandan yola çıkarak aşağıdaki formüle göre NBI hesaplanır. NBI ve binükleat hücrelerin oranı, lenfositlerin mitojenik, kimyasal, fiziksel ve sitotoksik etkisinin karşılaştırılması için oldukça faydalı parametrelerdir (Fenech, 1997; Fenech, 2000; Yavuz ve Topaktaş, 2000).

$$NBI = (1 \times MI) + (2 \times MII) + (3 \times MIII) + (4 \times MIV) / N$$

Bu formülde;

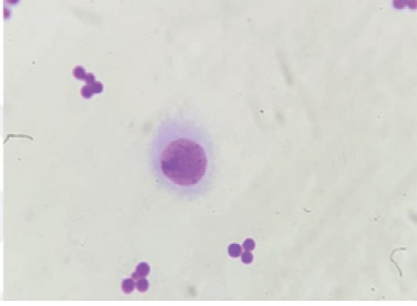
MI: Mononükleer hücre sayısı

II: Binükleer hücre sayısı

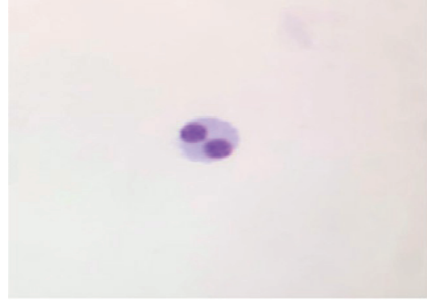
III: Trinükleer hücre sayısı

IV: Tetranükleer hücre sayısı

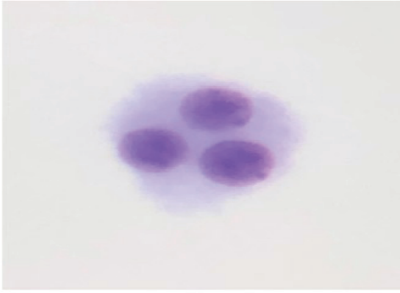
N: İncelenen total hücre sayısını göstermektedir.



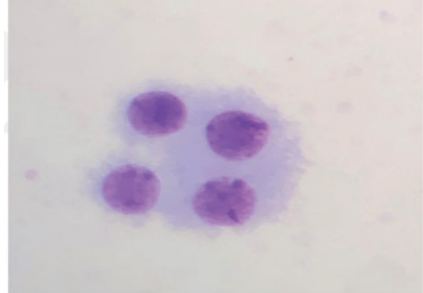
Şekil 3. Mononukleer hücre



Şekil 4. Binukleer hücre



Şekil 5. Trinukleer hücre



Şekil 6. Tetranukleer hücre

2. Kromozomal Anormallik (CA) Testi

DNA'daki çift zincir kırıklarından oluşan kromozom kırıkları ile DNA'daki zincir kırıklarının yanlış onarılmasından kaynaklanan kromozomların meydana gelmesi ve DNA'da oluşan kromozom aberasyonları, kromozomlardaki hem yapısal hem de sayısal değişiklikleri ifade eder. Aynı zamanda kromozomlarda meydana gelen hasarın genotoksik ajanlara maruz kalan popülasyonlarda en kapsamlı şekilde uygulanan biyolojik bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Genetik materyalde oluşan bu tip hasarlar tamir edilemediğinde ortaya çıkan yüksek KA frekansı, artmış kanser riskini göstermektedir (El-Zein ve ark., 2011; Suspiro ve Prista, 2011). Kromozomal anormallikler, kromozom yapısında veya sayısında meydana gelen kendiliğinden veya kimyasal/radyasyon yollarla oluşan birtakım değişikliklerdir. Lenfositlerde gözlenen kromozomal anormalliklerin artışı kanser riskinin bir göstergesi olarak kabul edildiğinden yapılan çalışmalar sonucunda, periferik kan lenfositlerinde gözlemlenen kromozomal anormallik sıklığı, insanlarda kanser riskiyle ilişkili bir biyolojik gösterge olarak kabul görülmektedir. Bu teknik kanser riskiyle ilgili mükemmel hassasiyetine rağmen, teknik olarak kromozomal anormalliklerin tespiti zor ve yavaş bir süreçtir (Suspiro ve Prista, 2011).

In vitro memeli KA testinde, hücrelerin mitoz bölünme geçirmesini sağlayan ortamlarda, genellikle periferik kan lenfosit hücreleri inkübe edilmektedir. *In vitro* KA testinde kültürler hasat edilmeden genellikle 2 saat önce, bir tübülün polimerizasyon inhibitörü olan ve hücre bölünmesini metafaz aşamasında durduran kolşisin uygulanmaktadır. Kültürlerden veya kemik iliği hücrelerinden uygun protokollere göre metafaz hücreleri elde edilmekte ve kromozomlarda ortaya çıkan çeşitli yapısal ve sayısal anormallikler (Şekil 7'den-13'e) tespit edilmektedir (Evans, 1984).

2.1. Kromatid ve Kromozom Kırığı

Kromozom kırıkları, ya kendiliğinden ya da mutajenik ajanlar nedeniyle oluşabilirken; bazen de radyasyon veya DNA hasarına neden olan kimyasallardan kaynaklanabilmektedir. Genellikle DNA da meydana gelen kırılmış uçlar yeniden birleşerek kırık onarılır ancak bazı durumlarda, bir kırık kromozomlarda delesyona yol açabilir veya bir hücrede birden fazla kırık meydana gelmişse kromozomların yeniden düzenlenmeleri mümkün olamayabilir (Rooney ve Czepulkowski, 1992). Pek çok mutajen hem kromozom kırıklarını hem de gen mutasyonlarını indüklediğinden kromozom kırık çalışmaları, gen mutasyonlarında yapılan araştırmalar ile bağlantılıdır ve hücre siklusunun G_1 , S ve G_2 evrelerinde mitoz ve mayoz süresince oluşabilir. DNA'nın bir kolunda meydana gelen kırık; pirimidin dimerlerinin oluşması (kısa dalga boylu UV), baz alkilasyonu (alkilleyici ajanlar), iplikçikler arasında çapraz bağlantı (uzun dalga boylu UV, çok fonksiyonlu alkilleyici ajanlar), DNA çift sarmalının arasına mutajen girmesi (acriflavin, proflavin vb.) gibi etkenlere bağlı olarak oluşabilir (Conner ve Smith, 1993; Başaran, 1999).

Kromozomlarda yapısal olarak kromatid tipi (Şekil 7) kırık ve kromozom tipi (Şekil 8) kırıklar olmak üzere iki tip kırık mevcuttur. Herhangi bir ajanın kromozom ya da kromatid tipi kırıklara neden olması, hücre siklusunun hangi fazında etkili olduğuna bağlıdır. Eğer etki eden ajan mitoz bölünmenin G_0 ya da G_1 fazında etkiliyse kromozom tipi kırıklara, S ya da G_2 fazında etkili ise kromatid tipi kırıklara sebep olur. Kromozom kırıkları, eğer G_1 fazında yalnız bir kromatid de bir kırık meydana getirir ve S fazı boyunca devam ederse, metafazdan sonra her iki kromatid de kırık oluşur ve böylece kromozom tipi kırık meydana gelir. Bu kırık tekrar birleşmez ise, bir delesyonlu kromozom ve bir asentrik fragment meydana gelir. Kromozom kırılması sonucu oluşan asentrik parçalar ya metafazda kaybolmakta ya da anafazda mikronükleusları oluşturmaktadır (Rooney ve Czepulkowski, 1992; Gardner, 1996).



Şekil 7. Kromatid kırığı



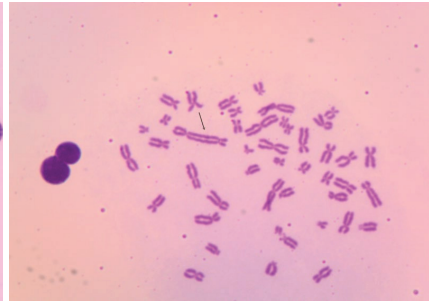
Şekil 8. Kromozom kırığı

2.2. Fragment ve Disentrik

Kromozomlarda kırılan parça, ilk mitozda asentrik fragment şeklinde görülür. Asimetrik parça değişimi, aynı kromozomun iki kolunda kırılma olması ve kromozomun kırılan iki kolunun birbirine, kırılan iki parçanın da birbirine yapışması ile oluşur ve mitozda halka kromozom ve fragment şeklinde görülür (Şekil 9). Farklı iki kromozomun iki segmentinin ya da tek kromozomunun iki kromatinden her birinin kendi sentromeri ile birlikte uç uca eklenmesiyle oluşan disentrik kromozomlar, iki sentromere sahip anormal kromozomlardır ve daha çok cinsiyet kromozomlarında rastlanmaktadır (Şekil 10).



Şekil 9. Fragment



Şekil 10. Disentrik kromozom

2.3. Kromatid Değişimi ve Kardeş kromatidlerin birleşmesi

Kromatid Değişimi, kromozom morfolojisi değişmeksizin, kardeş kromatidler arasında özdeş segmentlerin simetrik genetik materyal alışverişi sonucu oluşan değişimlerdir (Şekil 11). Kromatidlerin birbirine bağlanması ile oluşan kardeş kromatidler, birbirine yapışık yeni kopyalanmış kromozomlardır (Şekil 12).



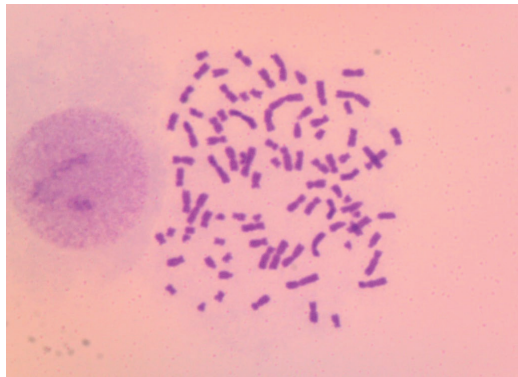
Şekil 11. Kromatid değişimi



Şekil 12. Kardeş kromatidlerin birleşmesi

2.4. Poliploidi

Organizmalarda kromozom sayılarında meydana gelen değişmelere “ploidi”, vücut hücrelerinde kromozom takımının ikiden fazla bulunması durumuna ise “poliploidi” (Şekil 13) denir. Bir tür içinde genom sayısının katlanarak artmasına “autopoliploidi” ya da “autopoliploidi”, farklı genomların bir araya gelmesine “allopoliploidi” ya da “allopoliploidi” denir. Genom olarak bilinen temel kromozom sayısı “x” ile gösterilir. Bazen “x” yerine “n” harfi de kullanılmaktadır. $2n$, somatik hücrelerin kromozom sayısını; n ise gamet hücrelerinin kromozom sayısını gösterir. Bitki türlerinin kromozom yapıları çeşit geliştirmede kullanılacak ıslah uygulamalarını etkiler. Normal mayoz ve mitoz bölünmelerde genomun kromozomları birlikte yavru döllere geçer. Ploidi, kromozom takımları değişimleri (euploidi) ve kromozomların birkaçında ortaya çıkan değişimler (aneuploidi) olarak iki gruba ayrılır.



Şekil 13. Poliploidi

SONUÇ

Genetik hastalıkların nedenleri spontan mutasyonlara bağlansa da, çevremizde sürekli maruz kaldığımız dış kaynaklı fiziksel ve kimyasal ajanların etkileri de genetik hastalıkların oluşmasında göz ardı edilemeyecek kadar büyük ve etkilidir. Teknolojinin gelişmesi birçok sorunu beraberinde getirmekle birlikte, hemen her alanda kimyasal madde kullanımını da arttırarak hayatımızın vazgeçilmez durumu haline gelmektedir. Karsinojenik etki gösterme potansiyeli olan bu maddeler canlı hayatına nüfus ederek, ciddi derecede sorunlara sebep olmakta ve genetik defektler, genetik hastalıklar ve kanser vakalarının sayısında son yıllarda önemli bir artışa sebebiyet vermektedir. Bu nedenle mutajenlerin genotoksitesinin belirlenmesi ve ciddi genotoksik risk taşıyanları belirlenerek gerekli önlemlerin alınması amacıyla genotoksikite testlerinin kullanımının yaygınlaştırılması ve geliştirilmesi gerekmektedir.

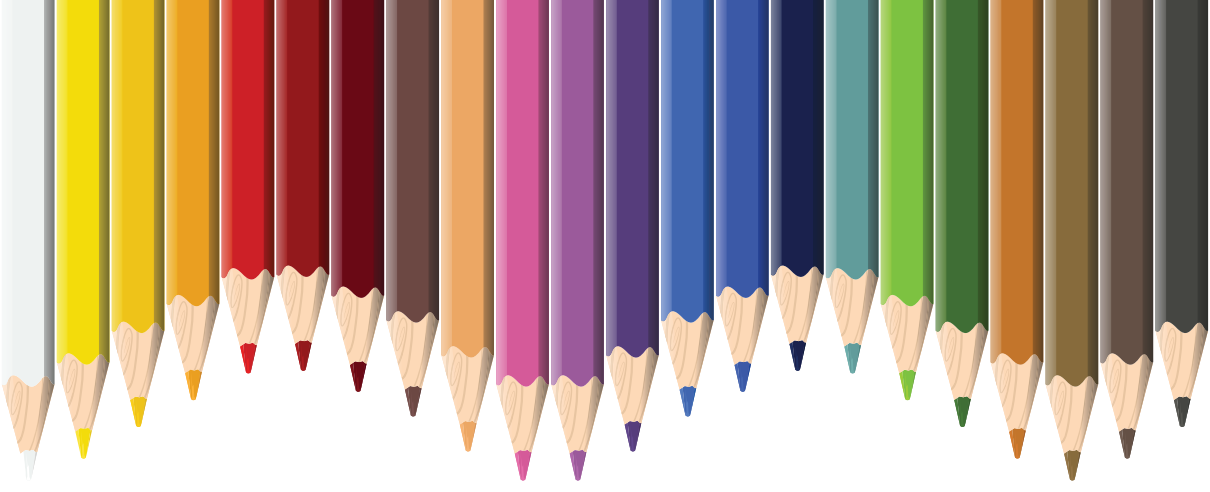
KAYNAK

- Aardema JM, Kirsch-Volders M. The in vitro micronucleus assay. In Choy WN, eds. Genetic toxicology and cancer risk assesment. New York. Marcel Dekker, 2001; 163-86.
- Albert RE, Magee PS. The tumorigenicity of mutagenic contact sensitizing chemicals. Risk Anal, 2000; 20(3): 317-25..
- Al-Sabti K. Chlorotriazine reactive azo red 120 textile dye induces micronuclei in fish, Ecotox Environ Safe, 2000; 47: 149-55
- Atlı Şekeroğlu Z, Şekeroğlu V. Genetik toksisite testleri. TÜBAV Bilim Dergisi, 2011;4(3):221-9.
- Başaran, N, "Tıbbi Genetik", 7. Baskı, Güneş ve Nobel Tıp Kitabevi, (1999).
- Choy WN. 2001. Genetic toxicology and cancer risk assessment. New York: Marcel Dekker, 2001: 163-86.
- Conner, J.M., Smith, F. M.A, "Essential Medical Genetics", Blackwell Scientific Publications, Fourth ed., (1993)
- Cunney H, Hodgson E, 2004. Toxicity Testing, In: Hodgson, E. (ed.), A Textbook of Modern Toxicology, John Wiley & Sons, Inc., USA, p. 353-397.
- Çakır Ş, 2004. Bazı organik fosforlu insektisitlerin Drosophila melanogaster'in yaşama yüzdesi üzerine etkisi. Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi, 24(3): 71-80.
- Çavaş T, Ergene-Gözükar S, 2003. Micronuclei, nuclear lesions and interphase silver-stained nucleolar organizer regions (AgNORs) as cyto-genotoxicity indicators in Oreochromis niloticus exposed to textile mill effluent. Mutation Research- Gen Tox En, 538: 81-91.
- Demirel S, Zamani A. MN tekniği ve kullanım alanları. Genel Tıp Dergisi, 2002; 12(3): 123-7.
- Eastmond DA, Tucker JD. Identification aneuploidy inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody. Environ Mol Mutagen, 1989; 13: 34-43.
- El-Zein R, Vral A, Etzel, CJ. 2011. Cytokinesis- blocked micronucleus assay and cancer risk assessment. Mutagenesis 26(1): 101-106.
- Fenech M, Morley AA. Cytokinesis-block micronucleus method in human lymphocytes: Effect of in vivo ageing and dose X-irradiation. Mutat Res, 1986; 161: 193-8.
- Fenech M. The Advantages and disadvantages of the cytokinesis-block micronucleus method. Mutat Res, 1997; 392: 11-18.
- Fenech M. The in vitro micronucleus technique. Mutat Res, 2000; 455: 81-95.

- Gardner, R. J. M. K., Sutherland, G. R., "Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling", Oxford University Press, 1996.
- Gomez-Arroyo S, D'az-Sánchez Y, Meneses-Perez MA, Villalobos- Pietrini R, De León-Rodríguez J, 2000. Cytogenetic biomonitoring in a mexican floriculture worker group exposed to pesticides. *Mutation Research*, 466: 117-124.
- Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM, 2000. *An Introduction to Genetic Analysis*. W.H. Freeman and Company, New York, USA.
- H. Norppa, S. Bonassi, I.L. Hansteen, L. Hagmar, U. Strömberg, P. Rössner, P. Boffetta, C. Lindholm, S. Gundy, J. Lazutka, A. Cebulska-Wasilewska, E. Fabianova, R.J. Sram, L.E. Kunudsen, R. Barale, A. Fucic, "Chromosomal aberrations and SCE as biomarkers of cancer risk", *Mutat Res*, 600 (1-2): 37-45, (2006).
- H.J. Evans, "Human peripheral blood lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen tests", In: Kilbey, B.J., Legator, M., Nichols, W., Ramel, C., eds., *Handbook of Mutagenicity Test Procedures*, Elsevier Science, Amsterdam, 405-427, (1984).
- J.R.K. Savage, "Update on target theory as applied to chromosomal aberrations", *Env Mol Mutagen*, 22: 198207, (1993).
- Krishna G, Hayashi M. In vivo rodent micronucleus assay: protocol, conduct and data interpretation. *Mutat Res*, 2000; 455: 155-66.
- Laffon B, Pasaro E, Mendez J, 2001. Genotoxic effects of styrene- 7,8- oxide in human white blood cells: comet assay in relation to the induction of sister-chromatid exchanges and micronuclei. *Mutation Research*, 491:163-172.
- Lehucker-Michel MP, Di-Giorgio C, Amara YA, Laget M, Botta A. The micronucleus assay in human exfoliated urothelial cells: Effects of smoking. *Mutagenesis*, 1995; 10: 329-32.
- Lopez Nigro MM, Palermo AM, Mudry MD, Carballo MA. Cytogenetic evaluation of two nitroimidazole derivatives. *Toxicol In Vitro*, 2003; 17: 35-40.
- Lorge E, Lambert C, Gervais V, Becourt-Lhote N, Delongas L, Claude N. Genetic toxicity assessment: employing the best science for human safety evaluation. Part II: Performances of the in vitro micronucleus test compared to the mouse lymphoma assay and the in vitro chromosome aberration assay. *Toxicol Sci*, 2007; 96(2): 214-7.
- Maluszynska, J., Juchimiuk, J. 2005. Plant Genotoxicity: A Molecular Cytogenetic Approach in Plant Bioassays. *Journal of Plant Genotoxicity*, 56, 177-184.
- Mateuca R, Lombaert N, Aka PV, Decordier I, Kirsch-Volders M. Chromosomal changes: induction, detection methods and applicability in human biomonitoring. *Biochimie*, 2006; 88(11):1515-31.
- Monarca S, Feretti D, Zanardini A, Moretti M, Villarini M, Spiegelhalter B, Zerbini I, Gelatti U, Lebbolo E, 2001. Monitoring airborne genotoxicants in the rubber industry using genotoxicity tests and chemical analyses. *Mutation Research*, 490: 159-169.

- Öcal A, 2012. İnsan periferik kan lenfositlerinde *Hypericum heterophyllum* vent. türünün mikronükleus, mitotik indeks ve replikasyon indeksi üzerine etkileri. Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Yozgat.
- Parlak H, Arslan ÖÇ, Boyacıoğlu M, Karaaslan MA, 2011. Ekotoksikoloji. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 339 s.
- R.J. Albertini, D. Anderson, G.R. Douglas, L. Hugmar, K. Hemminki, F. Merlo, A.T. Natarajan, H. Norppa, D.E.G. Suhaker, R. Tice, M.D. Waters, A. Aitio, “ IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans”. *Mutat Res*, 463: 11-172, (2000).
- R.J. Preston, B.J. Dean, S. Galloway, H. Holden, A.F. McFee, M. Shelby, “Mammalian in vivo cytogenetic assays: Analysis of chromosome aberrations in bone marrow cells”, *Mutat Res*, 189: 157-65, (1987).
- Rooney, D.E., Czepulkowski, B.H, “Human Cytogenetics”, Second Edition, Oxford University Press, (1992).
- Sandhu, S.S., de Serres, F.J., Gopalan, H.N.B., Grant, W.F., Velemisky, J., Becking, G.C. 1994. An Introduction and Study Design. *Mutation Research*, 310,169-73.
- Schmid W. The micronucleus test. *Mutat Res*, 1975; 31: 9-15.
- Stich HF, Rosin MP. Micronuclei in exfoliated human cells as a tool for studies in cancer risk and intervention. *Cancer Lett*, 1984; 22: 241-53.
- Stich HF, Stich W, Parida BB. Elevated frequency of micronucleated cells in the buccal mucosa of individuals at high risk for oral cancer: Betel quid chewers. *Cancer Lett*, 1982; 17: 125-34
- Surrallés J, Xamena N, Creus A, Catalan J, Norppa H, Marcos R. Induction of micronuclei by five pyrethroid insecticides in whole-blood and isolated human lymphocyte cultures. *Mutat Res*, 1995; 341: 169-84
- Suspiro A, Prista J. 2011. Biomarkers of occupational exposure to anticancer agents: a minireview. *Toxicol Lett* 207(1):42-52.
- Vanparys P, Vermeiren F, Sysmans M, Temmerman R. The micronucleus assay as a test for the detection of aneuploidic activity. *Mutat Res*, 1990; 244: 95-103.
- Vural N, 2005. Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 659 s.
- W.N. Choy, “Genetic toxicology and cancer risk assessment”, Marcel Dekker, New York, 29-187, (2001).
- Wang Y, Hopwood VL, Hu P, Lennon A, Osterberger J, Glassman A. Determination of secondary chromosomal aberrations of chronic myelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 2004; 153: 53-6.
- Waters MD, Stack HF, Brady AL, Lohman PHM, Haroun L, Vainio H, 1988. Use of computerized data listings and activity profiles of genetic and related effects in the review of 195 compounds. *Mutation Research*, 205: 295- 312.

- Widel M, Kolosza Z, Jedrus S, Lukaszczyk B, Raczek- Zwierzycka K, Swierniak A. Micronucleus assay in vivo provides significant prognostic information in human cervical carcinoma: The updated analysis. *Int J Radiat Biol*, 2001; 77: 631-6.
- Yavuz Kocaman A, Topaktaş M. In vitro evaluation of the genotoxicity of acetamidrid in human peripheral blood lymphocytes. *Environ Mol Mutagen*, 2007; 48: 483-90.
- Yırtıcı Ü, 2007. Tartrazinin *Cyprinus carpio*'daki genotoksik etkisinin mikronükleus yöntemiyle araştırılması. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri.



Bölüm 20

MERLE MİSHEL HASTALIKTA BELİRSİZLİK KURAMI

Kübra GÜMÜŞTEKİN¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sinop Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, <https://orcid.org/0009-0006-1342-7531>

1. HASTALIKTA BELİRSİZLİK KURAMI

1.1. Kuramcının Özgeçmişi

Merle Mishel 1939 yılında Boston’da doğmuştur. 1961 yılında Boston Üniversitesi’nden sanat lisansında mezun oldu. 1966 yılında Kaliforniya Üniversitesi’nden psikiyatri hemşireliğinde yüksek lisans derecesini almıştır. 1976’da sanat yüksek lisansını tamamladı ve 1980 yılında sosyal psikolojide doktorasını tamamlamıştır. Mishel’in kariyerinin odak noktası orta düzey bir teori olan hastalıkta belirsizlik kuramını geliştirmek olmuştur. Mishel algılanan belirsizlik kuramı çalışmalarına sosyal psikolojide doktora yaptığı sırada başlamıştır ve hastanın belirsizliği ölçeğini 1980 yılında geliştirmiştir. Kariyerinin başlarında Mishel, akut bakımda ve toplum ortamlarında psikiyatri hemşiresi olarak çalışmıştır. Los Angeles’taki California Üniversitesi’nde hemşirelik bölümünde öğretim üyesi olarak çalışmıştır. Mishel, 1973-1979 yılları arasında özel ve toplum ortamında hemşire terapisti olarak çalışmıştır. Arizona Üniversitesi’nde hemşirelik yüksek okulunda profesör olarak çalıştı. 1990 yılında Amerika’nın hemşirelik akademisinde yer almıştır. 1991’de Kuzey Caroline Üniversitesine profesör olarak katılmıştır. 1994 yılında hemşirelik başkanlığı Kenan Profesörü olarak ödüllendirilmiştir (www. <http://nort-hgeorgia/Merlemishel>).

1.2. Kuramın Amacı

Uygulama ve araştırma için temel oluşturması açısından belirsizliği açıklamaktır. Eleştirel sosyal teori bakış açısından, kesinlik isteği Batı toplumunun sosyo tarihi değerlerini oluşturan kontrol ve tahmin edilebilirlik amaçlarını yansıtabilir (Liehr, 2008).

1.3. Kuramın Geliştirilme Süreci ve Etkilendiği Kuramcılar

Belirsizlikle ilgili çalışmalar, 1960’ların başlarına kadar uzanmaktadır. Mishel babası kolon kanseri ile savaşırken kuramını geliştirme fikrini ortaya koydu. Mishel doktora tezinde belirsizlik ölçüsünün geliştirilmesi ve test edilmesi üzerinde çalışmıştır. O zamanlarda, belirsizliği bir stresli olay türü olarak ele alan stres ve başa çıkma üzerine literatürden etkilenmiştir. Bazı bilişsel psikologlar, çalışmalarını spesifik bir bağlamda uygulamamıştır; bununla birlikte, belirsizlik hakkındaki fikirleri Mishel’e belirsizliği duygusal bir yanıt yerine bilişsel bir hal olarak görmesini sağlamıştır. Bu, devam eden teori gelişimini yönlendiren önemli bir ayrımdır. Bir stres faktörü veya tehdit olarak belirsizlik güçlendirilmiştir (Liehr, 2008). Klinik veriler belirsizliği hayatlarına dahil etmeyi seçenlerin genel toplumsal fikirleri eşliğinde bir değer sistemi yaşadıklarını göstermiştir. Klinik verileri açıklamak için, belirsizliği tercih edilir bir durum olarak kavramsallaştıran bir çerçeveye ihtiyaç vardır. Walker ve Avant tarafından açıklanan teori türetme sürecini kullanarak, kaos

teorisi belirsizlik teorisini yeniden kavramsallaştıracak olan üst teori olarak seçilmiştir. Yeniden kavramsallaştırma üst teori ile uyumludur ve belirsizliğin yeni bir açıdan anlaşılmasını sağlamıştır. Kaos teorisi bir sistemin sağlıklı değişkenliği olarak düzensizlik, dengesizlik ve yeniden yapılanmayı vurgulamaktadır (Liehr, 2008).

Mishel'in başlangıç çalışması belirsizlik ile bir hastanın psikolojik durumu arasındaki ilişki hakkında bazı fikirler vermiştir. Mishel'in çalışması hastalığın belirsizliğine odaklanan ilk çalışmasıdır. Mishel, hemşirelik alanından değil, psikoloji gibi diğer alanlardan gelen araştırmalarla modellerini desteklemiştir. Sağlık hizmeti sunucuları, bilgi sağlayarak ve hastalık hakkındaki bilgilerine güvenerek belirsizliği azaltabilir. Mishel (2006) belirsizliğin azaltılmasında sağlık hizmet sağlayıcının rolünün, kanser tedavisi görenler için doğrulandığını; ancak, diğer akut hastalık popülasyonları ile sağlık hizmet sağlayıcının rolünü keşfetmek için çok az çalışma yapıldığını belirtmektedir. Hastanın evinden veya diğer hastalardan gelen destek bir hastanın kaygı düzeyini azaltmaya yardımcı olur. Bir kişinin kişiliği, bir hastalık teşhisi konusundaki sorunlarını da etkiler. Daha olumlu bir kişi hastalıklarını hayatlarını yeniden değerlendirme fırsatı olarak görmeyi seçebilir. Yaşam görüşleri daha olumsuz olan bir kişi, tanı aldıktan sonra daha düşük bir yaşam kalitesinde yaşayabilir. Daha olumsuz bir kişi depresyon, endişe ya da bir travma sonrası stres bozukluğu türü yaşayabilir (<https://uncertainty-of-illness>).

Yeniden kavramsallaştırılan teori düzensizlik fikirleri ve sürekli belirsizlikte olan bir kişinin nasıl yeni bir yaşam biçimi ortaya çıkardığını açıklamak için yeni bir stabilitenin yeniden formülasyonunu içermektedir. Kaos teorisindeki kavramlardan yararlanarak, belirsizlik hastalıktan kişinin yaşamının diğer alanlarına yayılan ve kişinin önceki işleyiş modu ile mücadele eden bir güç olarak görülmektedir. Yaşamın belirsiz alanları arttıkça, süregelen yaşam yapılarını bozabilirler. Belirsizlik kendisinden geri beslendikçe ve istenen amaçları karşılayabilmek ve istenen ilişkileri sürdürebilmek gibi daha fazla belirsizlik soruları ortaya çıkardıkça yapı bozulması meydana gelmektedir. Belirsizlik devam ettikçe, belirsizliğin konsantrasyonu artar ve kişinin tolerans seviyesini aşar. Kişisel dengesizliği artıran bir düzensizlik duygusu vardır. Yüksek seviyede düzensizlik ile uyum duygusu kaybolur. Düzensiz bir sistem belli belirsiz bir seviyede yeniden organize olmaya başlar. Bu yeniden organize olma tahmin edilebilirlik ve kontrole yönelmiş bir yaşam perspektifinden yavaş yavaş birden fazla ihtimalin tercih edildiği yeni bir yaşam görüşüne geçişi temsil eder (Liehr, 2008).

Mishel başlangıçta belirsizlik kuramını hastalık ve hastaneye yatma sırasında stres yaratan etkenler olarak sınırlamıştır ve hastalık belirsizliği ölçmek için (MUIS) başlıklı 54 sorudan oluşan değerlendirme aracı geliştirmiştir. Ölçek 259 hastaya uygulanmıştır ve sonuçlar değerlendirme aracının yararlı olduğunu göstermiştir. Mishel, kanserli hastalar için uygulandığı şekliyle te-

orik konularda çok sayıda belge yayınlayarak belirsizliği araştırmaya devam etmiştir. Yıllar sonra, teoriyi, kronik hastalık ve belirsizlik yaşayanların eklenmiş perspektifi ile, kaos teorisini kullanarak hastalığın belirsizliğini daha da genişletmek ve açıklığa kavuşturmak için yeniden gözden geçirmiştir (www.chaostheory). Orta düzey bir hemşirelik kuramı olan hastalıkta belirsizlik kuramını 1988’de, revize ettiği kuramını ise 1990 yılında yayınlamıştır (Mishel, 1988).

Yeniden Kavramsallaştırılmış Hastalıkta Belirsizlik Teorisi (RUIT) meslektaşlarla tartışmalar, kronik hasta bireylerden elde edilen kalitatif veriler ve Hastalıkta Belirsizlik Teorisi (UIT) sınırlılıklarının farkında olma yoluyla geliştirilmiştir. RUIT, değerlendirme bölümündeki orijinal teori üzerine kurulmuştur. Yeniden kavrayış teorisi başlangıçta vadesi dolmuş, uzun süren bir tehlike olarak görülen belirsizliği onun dayanıksızlıkla sonuçlanan daha geniş yaşam alanlarına girmesini tanımlamaktadır. Çizgi içindeki pürüz hem belirsizliğin işgali hem de büyüyen dayanıksızlığı belirtir. Çizginin desenli dairesel kısmı, yeniden düzenlenmiş belirsizlik görünümüyle sonuçlanan yeniden biçimlendirme ve yeniden yapılanmayı temsil eder ve bu zaman içinde gelişen bir süreçtir (Liehr, 2008).

Hastalıkta Belirsizlik Teorisi akut ve kronik hastalıkların teşhis öncesi, teşhis ve tedavi aşamalarını kapsar, fakat kronik hastalıklı kişilerce belirtilen yaşam değişikliklerini ele almamıştır. Yeniden Kavramsallaştırılmış Hastalıkta Belirsizlik Teorisi ise kronik hastalıklardaki sürekli belirsizliği ya da yenileme olasılığı olan ve öz-yönetimin tedavi için primer odak noktası olduğu hastalıkları kapsar. Dahası, UIT zamanla değişiklik içermiyordu. Kronik olarak hasta bireylerle yapılan kalitatif görüşmeler bir çok hastanın belirsizlik içeren sürekli belirsizliği ve belirsizlik içeren yeni bir yaşam görüşünü kabullendiğini göstermiştir. Yeniden Kavramsallaştırılmış Hastalıkta Belirsizlik Teorisi UIT’deki gibi belirsizlik ve başlıca temaları içermektedir. Öz örgütlenme ve olasılıksal düşünme kavramları eklenmiştir. Yeniden Kavramsallaştırılmış Hastalıkta Belirsizlik Teorisi, bir kişi kronik hastalıkta ya da nüksetme olasılığı bulunan bir hastalıkta aralıksız belirsizlik yaşarsa ortaya çıkan süreci ele alır. Öz örgütlenme, yeni bir düzen duygusunun yeniden formüle edilmesidir; sürekli belirsizliğin kişinin kendi yapısına entegrasyonundan kaynaklanan belirsizlik hayatın doğal ritmi olarak kabul edilir. Olasılıksal düşünme, kesinlik ve öngörülebilirlik beklentisinin terk edildiği, koşullara bağlı bir dünyadaki inançtır. Yeniden Kavramsallaştırılmış Hastalıkta Belirsizlik Teorisinin yeniden kavramsallaştırılması tehlike olarak değerlendirilen belirsizlikten, yeni bir hayat görüşü için bir fırsat ve kaynak olarak değerlendirilen belirsizliğe ilerleme sürecini temsil eder (Liehr, 2008).

Hastalık belirsizliği kuramının tekrar kavramsallaştırılması yeni bir yaşam perspektifinin oluşumunu etkileyen dört faktörü önermektedir: Bunlar, daha önceki yaşam deneyimi, fizyolojik durum, sosyal kaynaklar ve sağlık

bakım sağlayıcılarıdır. Yeniden düzenleme sürecinde, kişi belirsizliği, caydırıcı bir deneyime, fırsattan birine kademeli yaklaşımlarla yeniden değerlendirir. Böylece belirsizlik yeni bir düzen duygusu için temel oluşturur ve yaşamın doğal ritmi olarak kabul edilir. Birden fazla alternatif, seçenek ve olanaklara odaklanmak için yeni bir yetenek vardır; hayatta neyin önemli olduğunu yeniden değerlendirmek, kişisel yatırımı çeşitlendirmeyi düşünmek ve hayatın geçici olmamasını ve inceliğini anlamak. Teori, yeni yeteneğin korunduğu veya engellendiği koşulları tanımlar. Her iki teori arasındaki kavramlar, hastalık durumlarına verilen cevabı açıklamak ve açıklamak suretiyle hemşireye açık bir şekilde bağlanır. Belirsizlik, hastalığın ön tanı semptomatolojisinden tanı, tedavi, tedavi kalıntılarına, toparlanma, potansiyel tekrarlamaya ve alevlenmeye kadar tüm aşamalarından geçer. Dolayısıyla teoriler tüm yaş grupları için sağlıklı ilgili deneyimlere uygundur. Belirsizlik, hasta kişiler, bakım verenler ve hasta çocukların aileleri tarafından tecrübe edilir (Liehr, 2008).

1.4. KURAMIN TEMEL KAVRAMLARI

Önemli Terimlerin Tanımları

Mishel (2006) 'Hastalıkta Belirsizlik Hakkında Neleri Biliyoruz' adlı makalesinde Altta yatan stres / değer biçme / başa çıkma / uyum çerçevesi kavramlarını özgün olarak nitelendirdiğini bildirmiştir.

Belirsizlik, karar vericinin nesnelere veya olaylara belirli bir değer veremediği ve / veya sonuçlarını doğru bir şekilde tahmin edemediğinde ve yeterli ipucunun olmamasına bağlı olarak ortaya çıkan hastalıkla ilişkili olayların anlamını belirleme yetersizliğidir (Liehr, 2008; Mishel, 1990). Bu teori, belirsizliği bir kişinin hastalıkla ilişkili deneylerin anlamını kategorize edemediği bilişsel bir durum olarak tanımlar (Hoth ve ark.,2015). Hayatı tehdit eden veya kronik hastalık teşhisi konulan birçok kimsenin, özellikle de hastalığın bilinen organik nedeni bulunmayan kişiler için belirgin bir sorundur (Johnson, Zautra, & Davis, 2006). *Hastalık teorisinde belirsizlik*, hastaların hastalıklarıyla ilgili bilgiye nasıl anlam ifade ettiklerini açıklar (Hoth ve ark.,2015).

Belirsizlik teorisi, hastaların hastalıkla ilgili uyaranlara bilişsel olarak nasıl davrandıklarını ve bu olaylar için anlam ifade ettiklerini açıklar (Mishel, 1990; kavram haritası). Bu teori belirsizliğin anlaşılması güç, karmaşık, tahmin edilemez hastalık durumlarında ya da bilginin olmadığı veya tutarsız olduğu durumlarda var olduğunu ileri sürer (Liehr, 2008). Kuramlar, hastalık bağlamında bireye odaklanır veya tedavi edilebilir bir koşul ve bir hasta bireyin ailesi veya ebeveyni için geçerlidir. Gruplar ya da topluluklarla kullanım teorisinin kavramlaştırılmasıyla tutarlı değildir (Liehr, 2008).

Hastalıkta belirsizlik ölçeği yayımlandığında, bakım literatüründe kısa sürede belirsizlik üzerine bir dizi bulgu ortaya çıkmıştır. Belirsizlik üzerine bulgular ölçme modelinde sunulan belirsizliğin öncüllerini ortaya çıkarmıştır.

Olayların aşinalığı ve olayların uyumundan oluşan uyarıcı çerçeve değişkeni hastalıkta belirsizlik araştırmaları ve bilişsel psikolojide araştırmaların birleşiminden oluşmuştur. Semptom yapısı olan uyarıcı çerçevenin üçüncü bileşeni semptom yapısı oluşturmak için semptomların tutarlılığı ve tahmin edilebilirliğinin önemini açıklayan kalitatif araştırmalardan gelişmiştir. Teori gelişimi için bu modu takiben, bilişsel kapasitelerin öncülünün temelinde bilişsel psikoloji ve bilişsel işleyiş yetenekleri bozulduğunda hastaları bilgilendirmek için uygulama bilgisi vardır. Yapı sağlayıcıların son öncülü hastalıkta belirsizlik araştırmalarından gelişmiştir (Liehr, 2008).

Hastalık belirsizliği kuramı üç temel konu etrafında düzenlenmiştir: *belirsizlik öncülleri, belirsizlik değerlendirmesi ve belirsizlikle başa çıkma*. Belirsizlik ve bilişsel şema, teorinin ana kavramlarıdır ve belirsizlik teorisinin merkezinde yer alır. Önemli bir diğer kavram da hastalığa bağlı olayların kişinin subjektif yorumu olarak tanımlanan; bilişsel şemadır (Liehr, 2008).

Teorinin öncül temasında yer alan fikirler uyarıcı çerçeve, bilişsel kapasite ve yapı sağlayıcılarıdır. Uyarıcı çerçeve yapı, bileşim ve kişinin algıladığı uyaranların yapısı olarak tanımlanır. Uyarıcı çerçevesinin üç bileşeni vardır: semptom kalıbı, olayla ilgili aşinalık ve olaya uyum. Semptom kalıbı sunulan semptom derecesinin yeterli uyumla algılanan bir kalıbına ya da biçime sahip olması olarak tanımlanır. Olayla ilgili aşinalık, duruma alışkanlık, tekrarlayan veya tanınmış ipuçlarını içerdiği derecedir. Olaya uyum beklenen ve deneyimlenen hastalıkla ilgili olaylar arasındaki tutarlılıktır. Bilişsel kapasite ve yapı sağlayıcıları uyarıcı çerçevenin üç bileşenini etkiler. Bilişsel kapasite, bireyin bilgi işleme kabiliyetidir. Yapı sağlayıcıları, uyarı çerçevesinin yorumlanmasında kişiye yardımcı olacak kaynaklardır. Yapı sağlayıcıları eğitim, sosyal destek ve güvenilir otoriteyi içerir (Liehr, 2008).

Hastalık belirsizliği teorisindeki ikinci önemli tema belirsizliğin değerlendirilmesidir. Teorinin değerlendirme bölümü 1981 modelinden kaynaklar kullanarak geliştirilmiş ve meslektaşlarla klinik veri ve tartışmalara dayalı olarak genişletilmiştir. Meslektaşlar belirsizliğin değerlendirilmesinde kişilik değişkenlerini göz önünde bulundurma gereğini ortaya çıkarmış ve klinik veriler belirsizliğin spesifik durumlarda tercih edilebilir bir durum olduğunu göstermiştir. Bu belirsizlik, belirsiz olay veya duruma bir değer yerleştirme süreci olarak tanımlanmaktadır. Değerlemenin iki bileşeni vardır: anlam (sonuç çıkarma) ve illüzyon. Bu değerlendirme süreci belirsizlik üzerine yerleştirilen değeri belirlemeyi sağlar (Liehr, 2008; Mishel, 1990). Sonuç çıkarma, ilgili örnekleri kullanarak belirsizliğin değerlendirilmesi ve benlik eğilimi üzerine inşa edilen genel deneyim, bilgi ve bağlamsal tedaviler üzerine kuruludur. İllüzyon, olumsuz bir bakış açısına sahip olan belirsizlikten kaynaklanan inançların inşasını kastetmektedir. Değerlendirmenin sonucu, belirsizliğin bir tehlike veya fırsat olarak değerlendirilmesidir (Liehr, 2008). Her iki değerlendirmede kullanılan başa çıkma stratejileri etkili ise, uyum sağlanacaktır.

Uyum güçlüğü belirtileri, belirsizliğin kendisine değil, başa çıkma stratejilerinin belirsizliği arzulanan yönde manipüle etme kabiliyetine atıfta bulunmaktadır; yani, bir tehlike olarak veya azaltmak için bir fırsat olacağı şeklinde değerlendirilirse onu korumak gerekmektedir (Mishel, 1990).

Hastalık belirsizliği kuramının üçüncü teması belirsizlikle baş etmedir ve kavramlar tehlike, fırsat, başa çıkma ve uyumu içerir. Tehlike, zararlı bir sonuç olasılığıdır. Fırsat olumlu bir sonuç olasılığıdır. Bir tehlike değerlendirmesiyle başa çıkma, belirsizliğin azaltılmasına ve bir tehlike değerlendirmesinin yarattığı duyguyu yönetmeye yönelik faaliyetler olarak tanımlanır. Bir fırsatı değerlendirme ile başa çıkma, belirsizliğin korunmasına yönelik faaliyetler olarak tanımlanır. Uyum, kişinin bireysel olarak tanımlanan olağan davranış içinde meydana gelen biyopsikososyal davranış olarak tanımlanır. Belirsizliği çözmek ya da çözülemezse olumsuz duygusal uyarılmayı yönetmek için başa çıkma yanıtları yetersiz olduğunda, belirsizlik psikolojik sıkıntıya yol açabilir. Belirsizliğin yönetimine yardımcı olmak için hem sosyal destek hem de sağlık hizmeti sunucusu ile olan ilişki, hasta için mevcut olan kaynaklar olarak incelenmiştir (Liehr, 2008).

Teoriler sağlık bakım çevresinin önemini daha geniş bir destek ağı olarak göz önünde bulundurmaktadır. Hemşirelik bakımı, yapı sağlayıcıları kavramı altında temsil edilmektedir. Hemşireliğin önemli bir bölümünde bilgi açıklanması ve sunulması gerektiği için, hemşirelik eylemlerinin hastaların belirsizliği yönetmesine yardımcı olmak için müdahaleler olduğu görülür. Her iki teorisinin sonuçları doğrudan sağlık ile ilgilidir. Sağlık sonucu hastalık belirsizliği teorisindeki uyarlamada olduğu gibi kişisel denetimi yeniden kazanmak ya da hastalık belirsizliği kuramının tekrar kavramsallaştırılmasındaki gibi bilinç genişlemesine yeniden kavuşmaktır. (Liehr, 2008).

Hastalıkta belirsizlik teorisi, hastaların durumlarını anlamak için bilgi veya bilgiye sahip olmadıkları, semptomlarının veya sonuçlarının önceden belirlenemediği ve belirgin olmayan kaynakların (örn. Sosyal destek, tıbbi bakım ve eğitim) hastaları hastalıkları üzerinde kontrol hissi uyandırdığı zaman belirsizliğin arttığını belirtmektedir (Parker ve ark., 2013). Durumlar önceden tahmin edilemediğinde, genellikle tutarsız veya mevcut olmayan bilgi nedeniyle belirsizlik oluşur. Bu nedenle, hastalık belirsizliği, kişinin sağlığıyla ilişkili semptomları ve bilgiyi sınıflandırma mücadelesinden kaynaklanmaktadır ve sonuçları tahmin etme kabiliyetini engellemektedir. Mishel'in (1988) Hastalıkta Belirsizlik Teorisi, yetişkinlerin hastalıklarıyla ilgili belirsizlik üzerine yapılan araştırmaların çoğunun çerçevesini sağlamıştır ve kronik hastalıkları olan çocuklar ve ergenler ile yapılan birçok çalışmada kullanılmıştır.

Mishel'in hastalığındaki belirsizlik teorisi dört çeşit hastalık belirsizliğini özetler: (a) hastalığın durumu ile ilgili belirsizlik, (b) karmaşıklık (c) hastalık tanısı ve ciddiyeti hakkında bilgi eksikliği ve (d) hastalık seyrinin önceden

tahmin edilememesi ve prognoz. Buna ek olarak, belirsizlik aynı anda tıbbi, sosyal ve kişisel zorlayıcı kronik hastalıkları olan bireyler olabilir (Stewart, Lynn & Mishel 2010; Kerr ve Haas, 2014).

1.5. KAVRAMLARDA İLİŞKİLER: MODELLER

Hastalık belirsizliği teorisi geri bildirim döngüsü olmayan doğrusal bir model olarak gösterilir. Modele göre belirsizlik öncüllerin sonucudur. Belirsizliğin başlıca yolu, uyaran yapı değişkenleri aracılığıyla yapılır (Liehr, 2008). Bilişsel kapasiteler uyaran yapı değişkenlerini etkiler. Mishel'in Hastalığıdaki Belirsizlik Teorisinin merkezinde hastalıkla ilişkili olayların anlamını yorumlamak için yeterli bir bilişsel şema oluşturulamadığında belirsizliğin ortaya çıktığı önermesidir (Stewart, Lynn & Mishel 2010; Kerr ve Haas, 2014).

Kişinin, ateş, enfeksiyon, ağrı ya da ağrı nedeniyle zayıf bir biliş kapasitesi varsa zihin değiştiren ilaçlar, uyaran çerçeve değişkenlerinin açıklığı ve tanımlanması muhtemelen azalır ve belirsizlik meydana gelir. Böyle bir durumda uyaran çerçeve değişkenlerinin açık, ideal ve farklı olduğu varsayılır ve sadece bilişsel kapasitedeki sınırlamalar nedeniyle daha az olur. Bununla birlikte bilişsel kapasite yeterli olduğunda, uyaran çerçeve değişkenleri bilgi eksikliği, karmaşık bilgiler, aşırı bilgi yükü nedeniyle hala bir semptom modelinden yoksun veya yabancı ve uyumsuz olabilir. Yapı sağlayıcı değişkenleri daha sonra, uyaran çerçeve değişkenlerini yorumlayarak, anlam kazandırarak ve açıklayarak oynamaya başlarlar. Bu eylemler, uyarı çerçevesini yapılandırılmaya ve böylece belirsizliği azaltmaya veya önlemeye hizmet eder. Yapı sağlayıcıları ayrıca belirsizliği doğrudan etkileyebilir. Sağlık hizmeti sunucusu açıklamalar sunabilir veya doğrudan belirsizliği azaltan diğer yaklaşımları kullanabilir. Benzer şekilde, belirsizlik kişinin eğitim düzeyi ve sonuç bilgisi ile azaltılabilir. Sosyal destek ağı aynı zamanda benzer kişilerden bilgi sağlayarak uyaranlar çerçevesini etkiler, örnekler verir ve destekleyici bilgi sunar. Belirsizlik tarafsız bir durum olarak görülmekte ve değerlendirilene kadar duygularla ilişkili değildir. Belirsizliğin değerlendirilmesi sırasında sonuç çıkarma ve yanlış ortaya çıkar. Sonuç çıkarma ve illüzyon, belirsizliğin bir tehlike olarak mı yoksa fırsat olarak değerlendirildiğini etkileyen inançlara ve kişilik özelliklerine dayanmaktadır. Belirsizlik bir durumu şekilsiz ve hasta tanımlı hale getirdiğinden, belirsizliğin bir fırsat olarak değerlendirilmesine yol açan belirsizlikten pozitif yönde yanılsamalar ortaya çıkabilir. Fırsat olarak değerlendirilen belirsizlik, olumlu bir sonuç anlamına gelmektedir ve tamponlama baş etme stratejileri onu korumak için kullanılır. Buna karşın, belirsizliği bir tehlike olarak değerlendirme inançlar ve kişilik özelliklerinin sonucu olabilir. Tehlike olarak değerlendirilen belirsizlik, zarar anlamına gelir. Problem odaklı başa çıkma stratejileri, zararı azaltmak için kullanılır. Problem odaklı başa çıkma kullanılamazsa, belirsizliğe yanıt vermek için duygusal başa çıkma stratejileri kullanılır. Başa çıkma stratejileri etkili ise, uyum sağlanır.

Uyum sağlama zorluğu, belirsizliği istenen yönde işleme yeteneğini gösteremediğini gösterir (Liehr, 2008).

Modelde, fırsat ve tehlike birbirine paraleldir; bu, hastanın bir ve tek yolu seçtiğini belirtir. Bu, bazı klinik durumlar için uygun olmasına rağmen, hastalık seyrinde ortaya çıkan dalgalanmaları doğru bir şekilde yansıtmayabilir ve uzun vadeli hastalık durumunu dikkate almaz. Zamanla, belirsizliğin bir tehlike olarak değerlendirilmesi belirsizliğin olumlu bir deneyim olarak değerlendirilmesine dönüşebilir. Tek bir değerlendirme türünün seçilmesi, değerlendirme kavramını zaman içinde dalgalanan bir süreç olarak reddeder. Bunun yerine, teori belli bir sürece değil belirli bir duruma mekanistik bir yönelimi yansıtıyor. Psikolojik teori, iç / dış kontrol, öz-yeterlik ve öğrenilmiş güçlülük gibi kavramlara vurgu yaparak bu mekanik yönelimi desteklemektedir (Mishel, 1990). Burada da, teorinin belirsizliğin gelişen bir süreç olarak değerlendirilmesi için yeniden formüle edilmesi gerekiyor. Teorinin genişlemesi, (a) zamanla değişimin temalarını birleştirmek için yapılır (b) Belirsizlik değerlendirmesinde evrim (c) Çevrenin enerjisini değiştiren açık bir sistem olarak kişiye vurgu yapılması ve (d) Bir denge idealinden ziyade artan karmaşıklığa yönelik bir yönlendirme. Yeniden yapılandırma çabası öncelikle belirsizlik teorisinin, Batı toplumunda yaşayan kişilerin yaşadığı tecrübelerle uygulanabilirliğini artırmak için yönlendirilir. (A) belirsizlik, yıllar boyunca devam eden sürekli bir deneyimdir (B) hastalık, ya remisyonlar ve alevlenmeler ile kroniktir ya da bilinmeyen bir akut fazın tedavisi sonrasında tekrarlama veya uzatma olasılığı yaşamı tehdit edebilecektir (Mishel, 1990).

1.6. ÖRTÜŞÜK VARSAYIMLAR

Belirsizlik teorisinde, kişinin normatif işleyiş seviyesi içerisinde psiko-sosyal davranışlara adaptasyonu belirsizlikle başa çıkıldıktan sonra elde edilen nihai durum olarak ileri sürülür. Nihai durum olarak adaptasyon denge edinme yoluyla kişisel düzenin sağlanması için kültürel tercihle uyumludur. Açık olan soru şudur, eğer bir kişinin hastalığı çevreleyen belirsizlikle başa çıkmayı öğrenmesi gerekiyorsa, bu neden hastalık öncesi işleyiş seviyesi içerisinde stabilize elde etmek olarak kavramsallaştırılmalıdır? Mevcut teorideki stabilite ve adaptasyona uyum belirsizlik deneyimini takiben gelişim ve değişimin kavramsallaştırılmasına izin vermez. Akut hastalık durumunda, belirsizlik sonuçları ile başa çıkmayı öğrenmek bu deneyimin yeni öz-organizasyon seviyesini içine alma ile sonuçlanır ve eskiden var olan bir işleyiş seviyesine geri dönüş değildir, mevcut deneyimden kaynaklanan gelişimi içerir. Belirsizliğin üstesinden gelinemediği ve kişilerin sürekli belirsizlikle yaşamak zorunda olduğu uzun vadeli belirsizlikte, belki de daha öncekinden gelişen yeni bir durum elde edilebilir. Kısa süreli belirsizliği idare etmenin ve sürekli belirsizlikle yaşamının kişisel gelişme ile sonuçlanabileceği fikri kişinin belirsizlik deneyiminin zamanla nasıl değişebileceğini düşünmeye yol açar. Model ve teori temporal değişkenlik sorununu ele almadığından, zaman içerisinde belirsizli-

ğin değerlendirilmesinde sağlık bakımı sağlayıcıları ve sosyal destekler gibi öncül değişkenlerin lineer olmayan etkisi göz önünde bulundurulmaz. Birçok hastalığın bireysel yaşamlar üzerine uzun süreli etkisi olduğundan, hastalıkla ilişkili fenomenleri açıklayacak teoriler fenomenin zamanla nasıl geliştiğini gösterecek bir bakış açısı içermelidir. Değişiklik üzerine bu ilgi eksikliği stabilite ve kontrole karşı kültürel önyargıyı yansıtır. Psikolojik teorilerde sistem ve çevre arasındaki alışverişe karşı ya da değiştirilemez süreçlere karşı çok az dikkat edilir. Kalitatif belirsizlik araştırmalarında kronik olarak hasta deneklerin sürekli belirsizlikle ne kadar uzun yaşarlarsa, belirsizliği o kadar olumlu değerlendirdikleri bulunmuştur. Bu belirsizliğin değerlendirmesinin zamanla geliştiğini göstermektedir ve bu sonuç belirsizlik teorisinde açıklanmamıştır (Mishel, 1990).

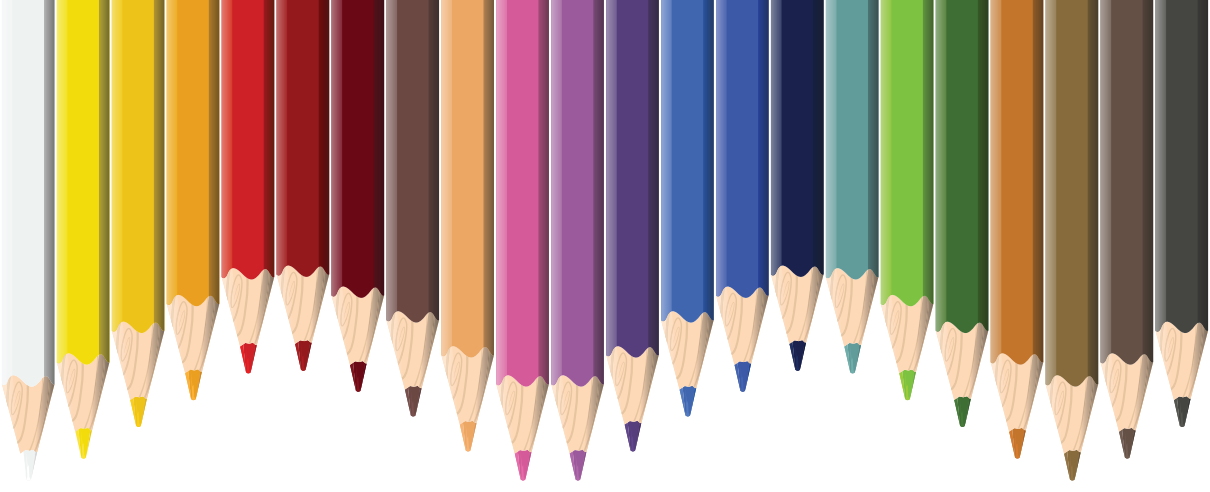
1.7. ÇELİŞKİLİ BULGULAR

Orijinal teoride, bir fırsat olarak belirsizlik değerlendirmesinin yüksek olasılıklı olumsuz belirsizlik, ya da bilinen bir kötüye gidişat olan hastalık durumunda meydana gelmesi beklenmektedir. Belirsizliğin bu gibi durumlarda fırsat olarak değerlendirilmesine dair açıklama mantıklıdır, çünkü, alternatif olumsuz kesinlik olduğunda, belirsizlik tercih edilir bir durum olur. Belirsizliğin pozitif değerlendirmesini kesin sonucu ilerleyen kötüleşme veya ölüm olan bir durumla sınırlandırmak belirsizliğin kaçınılması gereken bir deneyim olduğu ve aşırı durumlar haricinde kesinliğe tercih edilmeyeceği kültürel değeri yansıtmaktadır. Teoriyi desteklemek için bulgular olmasına rağmen, belirsizliğin istenen bir durum olarak değerlendirildiğini gösteren kötüye doğru gidişatı olmayan uzun süreli kronik hastalığı olmayan kişilere dayalı araştırmalardan başka sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgular teori ile zıt olduğundan, teori olumsuz kesinlik ile karakterize olanların dışında tercih edilir belirsizliğin varlığını açıklamak için genişletilmelidir (Mishel, 1990).

Belirsizlik, teşhisten kronik bir hastalıkla yaşama kadar sürekli bir olaydır. Belirsizlik zamanla azalır ve hastalık tekrarına veya alevlenmeye döner. Belirsizlik, tanı aşamasında bir kişiyi en çok rahatsız eden şeydir. Hastalık konusunda hastayı eğitmek, hastalıklarını tedavi etmek için güven göstermek ve hastaya açık ve özlü bilgileri vermek suretiyle sağlık bakım kuruluşlarının bir hastadaki belirsizliği azaltabileceği yer burasıdır. Gelecek ile ilgili belirsizlik yaşayan insanlar, her günün tadını çıkarmak ve anı yakalamak için harekete geçirilir (Lin, Yeh & Mishel, 2010).

KAYNAKLAR

- Hoth, K. F., Wamboldt, F. S., Ford, D. W., Sandhaus, R. A., Strange, C., Bekelman, D. B. and Holm, K. E. (2015). The social environment and illness uncertainty in chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of behavioral medicine*, 22(2), 223-232.
- Johnson, L. M., Zautra, A. J. and Davis, M. C. (2006). The role of illness uncertainty on coping with fibromyalgia symptoms. *Health Psychology*, 25(6), 696.
- Kerr, A. M., and Haas, S. M. (2014). Parental Uncertainty in Illness: Managing Uncertainty Surrounding an "Orphan" Illness. *Journal of pediatric nursing*, 29(5), 393-400.
- Liehr, (2008). *Middle Range Theory for Nursing*, Second Edition. : Springer Publishing Company. Retrieved from
- Lin, L., Yeh, C. H. and Mishel, M. H. (2010). Evaluation of a conceptual model based on Mishel's theories of uncertainty in illness in a sample of Taiwanese parents of children with cancer: A cross-sectional questionnaire survey. *International journal of nursing studies*, 47(12), 1510-1524.
- Mishel, M. H. (1988). Uncertainty in illness. *Image: The Journal of Nursing Scholarship*, 20(4), 225-232.
- Mishel, M. H. (1990). Reconceptualization of the uncertainty in illness theory. *Image: The Journal of Nursing Scholarship*, 22(4), 256-262.
- Mishel, M. H. (2006). What do We Know about Uncertainty in Illness. *Image: 日本看護研究学会雑誌*, 29(1), 19-26.
- Parker, P. A., Alba, F., Fellman, B., Urbauer, D. L., Li, Y., Karam, J. A. and Matin, S. F. (2013). Illness uncertainty and quality of life of patients with small renal tumors undergoing watchful waiting: a 2-year prospective study. *European urology*, 63(6), 1122-1127.
- Stewart, J. L., Lynn, M. R. and Mishel, M. H. (2010). Psychometric evaluation of a new instrument to measure uncertainty in children with cancer. *Nursing Research*, 59(2), 119.
- <http://chaostheorynursng.weebly.com/uncertaintyinillnesstheory>. Html (17.11.2023 tarihinde erişilmiştir).
- <https://sites.google.com/a/northgeorgia.edu/merle-mishel-middle-range-nursing-theorist/theorist/home/uncertainty-of-illness> (17.11.2023 tarihinde erişilmiştir).



Bölüm 21

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS¹

İnci KAHRİMAN²

Sanem NEMMEZİ KARACA³

Yeltekin DEMİREL⁴

1 Bu çalışmanın tamamı “Oral glukoz tolerans testi yaptıran ve yaptırmayan annelerin gestasyonel diyabetes mellitus ile ilişkilendirilen olumsuz sonuçlar açısından maternal, fetal ve ilk altı ay bebek verilerinin karşılaştırılması: ileriye dönük bir kohort çalışması” adlı uzmanlık tezinin genel bilgiler kısmından derlenmiştir.

2 Uz. Dr. Orcid: 0009-0003-8386-5869, Doğanşar İlçe Hastanesi Aile Hekimliği, Sivas

3 Doç. Dr. Orcid: 0000-0002-4853-8366, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, Sivas

4 Prof. Dr. Orcid:0000-0002-6105-0293, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, Sivas

Gebeliğin sık görülen bir komplikasyonu olan GDM, gebelik sırasında başlayan veya ilk kez tespit edilen herhangi bir derecede glukoz intoleransıdır (1). Bu tanım, tedavi için beslenme tarzı değişikliği, farmakolojik tedavi verilmesi durumuna veya gebelik sonrası devam edip etmemesine bakılmaksızın geçerlidir. Tanı konmamış glukoz intoleransının gebelik öncesi veya gebelikle beraber başlamış olma olasılığını dışlamaz (2). Gebelik esnasında ortaya çıkan bu durum GDM olabileceği gibi daha önce tanı konulmamış glukoz intoleransı, Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) veya latent evredeki Tip 1 DM olabilir (3). Genç yaş kadınlarda sedanter yaşam, obezite ve Tip 2 DM görülme sıklığının arttığı düşünülürse; gebelikte saptanan hiperglisemisi olan bazı kadınlarda, aslında tanı konulmamış bir pregestasyonel diyabetten söz edilebilir (4).

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Cemiyeti (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ilk olarak gebelikte tanı alan ancak gebelik öncesinde diyabetik olduğu düşünülen kadınların, gebelik sürecinde açığa çıkan geçici diyabetten ayırt edilmesi gerektiğini belirtmektedir. Bu cemiyetlere göre GDM, gebeliğin ikinci yarısında açığa çıkan diyabetir. IADPSG daha az insülin direncinin olduğu erken gebelik döneminde gerçekleşen ilk prenatal vizitte ve gebeliğin ilk yarısında tanı konulan diyabetin GDM olarak değil pregestasyonel diyabetes mellitus (PGDM) olarak adlandırılmasını, gebeliğin ikinci yarısında tanı konulan diyabetin ise GDM olarak adlandırılmasını önermektedir (1,2,5).

Prevalansı

Dünya çapında yaygınlık, kullanılan tanı testi, popülasyon özelliklerindeki farklılıklar, ırk veya etnik gruplara göre değişmektedir. Kafkas kadınlarında genellikle en düşük oranlarda görülmesine karşın, İspanyol, Afro-Amerikan, Kızılderili ve Asyalı ya da Pasifik Adalı kadınlar arasında artan bir GDM prevalansı vardır (6). Tip 2 DM için risk oluşturan obezite, sedanter yaşam ve ileri yaş gibi risk faktörlerinin prevalansının artmasıyla, üreme çağındaki kadınlar arasında GDM prevalansı da küresel olarak artmaktadır (7,8). Gebeliklerin %7'sinin herhangi bir diyabet tipi ile komplike olduğu ve bu vakaların yaklaşık %86'sını GDM'li kadınların oluşturduğu tahmin edilmektedir (7).

O'Sullivan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Avrupa nüfusunda GDM prevalansını %12.4 olarak bildirirken; yapılan geniş katımlı çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %19.4, Japonya'da %32.5, İran'da %12.1, Brezilya'da %7.5 ve İsveç'te %5.2 olarak bildirilmiştir (9-14). IADPSG'nin 2010 yılında yayınlanan gebelikte diyabet için tarama ve tanı kriterleri kullanılarak bakıldığında GDM'nin küresel prevalansının %17 olduğu tahmin edilmektedir (1).

Türk Diyabet Epidemiyolojisi-II (TURDEP-II) 2010 araştırması ön raporunda Türk erişkin toplumunun DM prevalansının %13.7 olduğu tespit edilmiştir (15). Yine Türkiye'de yapılan bir çalışmada farklı kriterlere göre

değerlendirilmiş; Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG), C&C, O'Sullivan ve IADPSG kriterlerine göre GDM prevalansı sırasıyla %4.8, %8, %13.4 ve %22.3 olarak bulunmuştur (16). Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde yürütülen çalışmalarda GDM sıklığının %2.6–27.9 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (16-20).

Patofizyolojisi

Gebeliğin normal sürecinde fetüsün oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak için meydana gelen fizyolojik değişikliklere bağlı olarak özellikle gebeliğin ikinci yarısında plasentadan salgılanan gebeliğe bağlı hormon düzeylerinin yükselmesi ile metabolik değişiklikler ortaya çıkar. Bu süreçte insülin duyarlılığında artış, hiperinsülinemi ve hafif postprandiyal hiperglisemi gelişir. Annedeki hormon değişiklikleri sebebiyle plasentadan üretilen diyabetojenik hormonların başında plasental laktojen (hPL) gelmektedir. Progesteron, kortikotropin salgılatıcı hormon, tümör nekrozis faktör- α , büyüme hormonu diğer plasenta kaynaklı diyabetojenik hormonlardır. Bu hormonlar fetusun artan glukoz ve aminoasit ihtiyacını karşılamak, fetusa sürekli besin desteği sağlamak için özellikle gebeliğin ikinci yarısında karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkilemektedir (21,22).

Gebeliğin anabolik faz da denen ilk yarısında östrojen artışı sonucunda beta hücre hiperplazisi gelişir. Glukoza karşı insülin yanıtı artar. Periferik dokulardaki glukoz kullanımının artışına bağlı olarak annenin glukozu bir miktar azalır. Buna bağlı olarak gebeliğin ilk yarısında sıklıkla hipoglisemi görülür. Annenin glikojen, yağ ve protein sağlayan depoları artar. Aminoasitler plasental duvarı rahatlıkla geçer ve glukozdan önce fetal pankreas beta hücrelerinde insülin salgılanmasını uyarır. Erken gebelik evresinde oluşan hiperinsülinizm lipolizi önler, lipid üretimini artırır ve glikojen seviyesi baskılanır.

Gebeliğin katabolik bir süreci olan ikinci yarısında diyabetojenik plasental hormonların ve progesteronun artışı ile insülin rezistansı gelişmektedir. Bu durumda maternal glukoz kullanımını azaltır ve fetal büyümeyi desteklemek için fetal-plasental kompartman tarafından glukoz alımını kolaylaştırır. hPL, gebeliğin 30. haftasında en yüksek seviyesine ulaşır ve gebelikte oluşan insülin rezistansında en önemli role sahiptir. Buna bağlı olarak gebede meydana gelen insülin rezistansının ikinci trimesterde başladığı ve üçüncü trimesterde ise en yüksek seviyelere ulaştığı saptanmıştır (23). Gebelikte açığa çıkan bu insülin direnci tip 2 diyabettekine benzerdir. Bu direnci kompanse etmek için fizyolojik olarak pankreastan insülin salınımı gebelik öncesine göre yaklaşık iki kat artmaktadır ve buna bağlı olarak hiperinsülinemi gelişmektedir. Ortaya çıkan bu hiperinsülinemi ve insülin direnci pankreas rezervleri yeterli olan ve öncesinde diyabet tanısı olmayan gebelerde tolere edilebilir. Fakat PGDM olan olgularda glukoz intoleransını artırmaktadır. Diyabetik olmayan ancak insülin rezervi kısıtlı olan olgularda artmış insülin ihtiyacının karşılanama-

ması nedeniyle GDM gelişir. İnsülin rezervi düşüklüğünün tam nedeni bilinememektedir. Otoimmün beta hücre disfonksiyonu, insülin salgı bozukluğuna yol açan genetik bozukluklar, kronik insülin rezistansı ile ilişkili beta hücre disfonksiyonu sorumlu tutulmaktadır (24,25).

Risk Faktörleri

TEMED, DM 2022 önerilerine göre bütün gebelerde ilk doğum öncesi vizitte risk değerlendirmesi yapılmalı ve açlık plazma glukozu (APG) bakılmalıdır. Bu ilk prenatal başvuruda APG normal değerlerde saptansa bile, yüksek risk gruplarından birine giren tüm gebelere diyabet taraması yapılmalıdır. Diyabet tespit edilmezse, sonraki trimesterlerde GDM açısından tarama yapılmalıdır (4).

GDM maternal risk faktörleri:

- İleri anne yaşı (>35 yaş)
- Yüksek risk taşıyan etnik kökenden olma (İspanyol, Asyalı, yerli Amerikalı veya Avustralyalı)
- Ailede diyabet geçmişi
- Daha önceki gebeliklerde GDM tanısı alması
- Daha önce istenmeyen gebelik sonuçları (ölü doğum, makrozomi, doğumsal anomalili bebek, tekrarlayan spontan abortuslar)
- Gebelik öncesi aşırı kilolu ya da obez olmak (Vücut Kitle İndeksi=VKİ >25 kg/m²)
- Gebelikte normalin üzerinde ağırlık artışı
- Gebelik öncesi prediyabet geçmişi
- Polikistik over sendromu (PCOS)
- Hamilelikte glikozüri varlığı
- Sigara öyküsü
- Fiziksel inaktivite
- Metabolik sendrom
- Esansiyel hipertansiyonu (HT) veya gestasyonel HT'ü olanlar (4,26).

Gestasyonel Diyabet Taraması ve Tanısı

GDM'nin anne ve bebek sağlığı üzerindeki etkisi giderek daha fazla fark edilmesine rağmen, GDM için tanı yöntemleri ve eşik değerler konusunda evrensel bir fikir birliğine varılamamıştır. Büyük topluluklardan yayınlanan kılavuzlar, agresif taramadan rutin taramanın hiç yapılmamasına kadar değişen önerilerde birbirinden önemli ölçüde farklılık gösterir (27).

Küresel olarak artan obezite ve diyabet prevalansı, üreme çağındaki daha çok tip 2 DM'li kadınla karşılaşmamıza sebep olmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde var olan yüksek glukoz düzeyleri olumsuz perinatal sonuçlara ve fetüste konjenital anomali riskinde artışlara neden olmaktadır. Bu nedenle pek çok kılavuz PGDM'i atlamamak için ilk prenatal muayenede risk faktörlerinin sorgulanmasını ve düşük riskli değilse tarama yapılmasını önermektedir (1,2,5,28). Risk faktörleri sınıflandırması Tablo 1'de belirtilmiştir (24).

Tablo 1. GDM Taraması Açısından Risk Değerlendirmesi*

<u>Düşük Risk:</u> Aşağıdaki tüm kriterler mevcutsa tarama için glukoz yükleme testine gerek yoktur: • Yüksek GDM prevalansına sahip etnik grubun üyesi olmayan gebeler (İspanyol, Afrikalı, Yerli Amerikalı, Güney ve Doğu Asyalı gebeler) • Birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olmaması • < 25 yaş • Doğumda ve gebelik öncesi normal ağırlıkta olmak • Bozulmuş glukoz toleransı öyküsü bulunmaması • Kötü obstetrik öyküsü olmayanlar <u>Orta Risk:</u> • Düşük veya yüksek riske sahip olmayan bu gruptaki gebelere 24-28. haftalarda aşağıdaki iki testten birini tercih edin: • İki aşamalı yaklaşım: 50 g glukoz ile tarama (CGT), eşik değeri geçenlere tanı için diagnostik 100 g OGTT uygulanır. • Tek aşamalı yaklaşım: Tüm gebelere diagnostik 100 g OGTT uygulanır. <u>Yüksek Risk:</u> Aşağıdaki kriterlerin bir veya daha fazlası mevcutsa, mümkün olan en kısa zamanda tek ya da iki basamaklı yaklaşım ile test edilmelidir: • Belirgin obezite • Birinci derece akrabalarda DM öyküsü • Önceki GDM, Glukoz intoleransı, glikozüri öyküsü Eğer GDM teşhisi konmazsa 24-28. Gebelik haftaları arasında veya şeker yüksekliğini akla getiren semptom ve bulguların tespit edildiği herhangi bir zamanda test tekrar edilmelidir.
--

*Gestasyonel Diyabet Dördüncü Uluslararası Çalıştay Konferansı Kriterleri- Criteria of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes, GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GDM tanı kriterlerinin temeli 1964'te O'Sullivan ve Mahan'a dayanmaktadır. Gebelikten sonraki dönemlerde annede gelişebilecek tip 2 DM riskini belirlemek açısından, iki aşamalı yöntemi geliştirmişlerdir. Postpartum dönemde diyabet gelişebilecek kadınların saptanması için oluşturulan bu test sonraki dönemlerde GDM tanısı için kullanılmıştır. Tanı kriterleri asemptomatik 752 gebeye uygulanan 100 g OGTT sonuçlarına göre belirlenmiştir. 1979 yılına kadar bu kriterler kullanılmıştır (29).

O'Sullivan ve Mahan'ın araştırmasında glukoz Somogy-Nelson yöntemi ile tam kandan test edilmiştir. NDDG ise 1979 yılında glukoz ölçümünde plazma kullanılması gerektiğini ifade etmiştir. Plazma glukozunun tam kana kıyasla %11 daha fazla olması sebebiyle O'Sullivan ve Mahan kriterlerinin sınır değerleri modifiye edilmiş ve daha yüksek sınır değerler önerilmiştir (Tablo 2), (30).

Tablo 2. Oral Glukoz Tolerans Testi ile GDM Tanı Kriterleri

Kriterler	Kullanılan Test	Glukoz Düzeyi (mg/dl)			
		Açlık	1.Saat	2.Saat	3.Saat
O'Sullivan (1964)	100 g OGTT	90	165	145	125
NDDG (1979)	100 g OGTT	105	190	165	145
Coustan&Carpenter (1982)	100 g OGTT	95	180	155	140
DSÖ (1999)	75 g OGTT	126	-	140	-
IADPSG (2010)	75 g OGTT	92	180	153	-

NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu

Carpenter ve Couston, 1982 yılında, eski bir glukoz tespit yöntemi olan Somogy-Nelson ile belirlenen bu eşik değerlerin çok yüksek olduğunu belirtmiş, günümüzde uygulanan enzimatik yöntemlere göre düzenleyerek bu kriterleri bir miktar daha düşürmüş ve plazma glukozu için yeni eşik değerler belirlemiştir (Tablo 2), (31).

1994 yılında ACOG VE ADA tarafından düzeltilmiş bu kriterler kabul edilmiş; ilerleyen dönemlerde yapılan yeni çalışmalarla 75 g OGTT değerleri bildirilmiş ve bu metodun Carpenter ve Coustan'ın 100 g OGTT sonuçlarına benzer plazma glukoz değerlerine sahip olduğu belirtilmiştir (32-34).

ADA tarafından 1997'de düzenlenen Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diyabetes Mellitus Konferansı'nda ise, Carpenter/Coustan tanı kriterlerinin

100 g OGTT sonuçlarının yorumlanmasında kullanılmasını önermeye devam etmiştir. Bu konferansta günümüzde kullanılan tanı kriterleri oluşturulmuştur ve yine ilk olarak bu konferansta; düşük, orta ve yüksek riskli gebe popülasyonu belirtilerek tarama için önerilerde bulunulmuştur. İlk prenatal muayenede gebelerin risk faktörlerinin belirlenmesi ve yüksek risk grubunda ise GDM açısından tetkik edilmesi önerilmiştir. Eğer GDM saptanmadıysa 24-28. haftalarda tekrar taranması önerilmiştir. Ekonomik maliyetleri göz önünde bulundurularak düşük riskli gebelerin taranmaması, orta riskli gebelerin ise 24-28. gebelik haftasında taranması önerilmiştir. Yine bu konferansta 75 g OGTT sonuçlarının perinatal verilerinin yetersiz olması sebebiyle ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (24).

1999 yılında DSÖ, GDM taramasında tek basamaklı OGTT kullanılmasını desteklediklerini belirtmiştir. Eşik değer olarak $APG \geq 126$ mg/dl ya da OGTT 2. saat plazma glukozu (PG) ≥ 140 mg/dl olarak tespit edilmesinin tanı koymak için yeterli olacağı belirtilmiştir (Tablo 2,3), (35).

Tablo 3. DSÖ'nün GDM Tarama Önerileri

- Yüksek risk varsa, ilk trimesterde tarama yapılmalıdır.
- Tüm diğer gebelere, 24–28 haftada tarama yapılır.
- 75g OGTT ile tarama/teşhis yapılması önerilmektedir.

2003 yılında ADA diyabetes mellitus tanı ve sınıflama komitesi tarafından yayınlanan raporda 4.Uluslararası GDM konferansı kriterlerini benimsemeye devam ettiğini belirtmiştir. 2007 yılında ADA tarafından düzenlenen 5. Uluslararası GDM Konferansı'nda ise bir önceki konferansta belirtilen kriterlerin kullanımına devam edilmesi önerilmiştir (36,37).

Gebelikte oluşacak hipergliseminin maternal ve fetal açıdan ne gibi sonuçlar doğuracağı bilinmiyordu. Ancak 2008 yılında yayımlanan Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) epidemiyolojik çalışması, 9 ülke ve 15 merkezden 23.316 gebeye 75 g iki saatlik OGTT uygulanarak yapılmış, anne kanındaki yüksek şeker düzeyi ile kötü perinatal sonuçlar arasında devamlı ve kademeli bir bağlantı olduğu saptanmıştır (38).

Bevier ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada, 50 gr glukoz ile yükleme testi (GCT) bozuk ancak 100 gr ile normal çıkan hiperglisemili kadınlar tedavi edilmiş ve tedavisiz gruba göre makrozomi oranlarında bir azalma olduğu gösterilmiştir (39). Bu da aşikar diyabet için kullanılan tanısal eşik değerlerin altındaki maternal hipergliseminin tedavi edilmesinin maternal ve fetal olum-

suz perinatal sonuçları iyileştireceğini göstermiştir (40).

HAPO annedeki hiperglisemiyi tedavi etmenin etkinliğini değerlendirmek için değil, annedeki glikoz konsantrasyonları ile olumsuz perinatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi aydınlatan veriler sağlamak için tasarlanmıştır. Pek çok kişi, HAPO'nun olumsuz perinatal sonuçlar için annede glisemik bir eşik değer sağlayacağını ve böylelikle GDM için kesin tanı kriterleri ve tedavi hedefleri üzerinde anlaşmaya yol açacağını umuyordu (40). HAPO çalışması maternal hiperglisemi ile 90. persentil üzerinde doğum ağırlığı (LGA), omuz distosisi, sezaryen ile doğum, erken doğum, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, neonatal yoğun bakım ihtiyacı ve annede preeklampsi riski gibi olumsuz maternal ve fetal sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (38,41). HAPO çalışması açıklandıktan sonra, IADPSG tarafından 2010 yılı raporunda GDM'nin tanı kriterleri revize edilmiştir. GDM'nin teşhisi için kullanılan kriterlerin gebelik sonrası diyabet gelişimi açısından yüksek risk taşıyan kadınları belirlemek için seçildiğini veya hamile olmayan kişiler için kullanılan kriterlerden türetildiğini belirtmiştir. Bu kriterlerin perinatal risk artışı yanı sıra sınırlarını savunmuştur (1). IADPSG'nin yayınladığı bu önerilerde erken gebelik döneminde tanı konulmamış aşikar diyabetli kadınların tespit edilmesi için taranmasını ve eğer OGTT normal sınırlarda ise 24-28. Haftalar arasında 75 g OGTT ile tekrar taranması gerektiğini vurgulamıştır. Tanı için bir yüksek değer yeterli olduğu ve daha düşük eşik değerlerin kullanılması gerektiğini belirtmiştir (Tablo 2), (1).

IADPSG önerileri her ne kadar ilk geniş çaplı ve kanıta dayalı kriterler olsa da tavsiye edilen bu düşük değerlerin tanı koymada kullanılması, GDM tanısı alacak kadın sayısında ve tedavi maliyetlerinde artışa sebep olacağından tartışmaya yol açmıştır. Bu nedenle bazı dernekler tarafından kabul edilmiştir (7,42).

ADA 2010 yılında yayınladığı 'Diyabette Tıbbi Bakım Standartları' raporunda IADPSG önerilerine yer vermiştir. Tüm gebelerin ilk prenatal muayeneinde değerlendirilmesi, düşük riskli olmayan bütün gebelere gebeliğin 24-28. haftaları arasında iki aşamalı yaklaşımı ya da tek aşamalı 100 gr OGTT önerilmiştir. GDM tanısı için açlık ≥ 95 mg/dl, 1.saat ≥ 180 mg/dl, 2.saat ≥ 155 mg/dl, 3.saat ≥ 140 mg/dl plazma glukoz değerlerinde en az iki değer saptanması gerektiğini belirtmiştir (43). ADA 2011-2013 yılları arasında IADPSG'nin önerdiği tek basamaklı test ve kriterleri benimsemiş, tek eşik değeri aşan değerlerin tanı için yeterli olduğunu belirtmiştir (44-46). ADA 2018 yılı kılavuzu GDM tarama önerileri tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. ADA 2018 Yılı Kılavuzu GDM Tarama Önerileri

• Risk faktörü bulunanlarda ilk prenatal ziyarette diagnostik kriterler kullanılarak test edilmeli
• Öncesinde bilinen diyabeti olmayan gebeler 24-28. Haftalarda test edilmeli
• GDM saptanan gebeler, postpartum 4-12. Haftalarda persistan diyabet açısından gebe olmayanlardaki gibi yorumlayarak OGTT ile test edilmeli
• GDM öyküsü olan kadınlar, her 3 yılda bir diyabet veya prediyabet gelişimi için yaşam boyu taranmalı
• GDM öyküsü olup prediyabetik olduğu saptanan kadınlar diyabeti önlemek için yaşam tarzı müdahalesi ya da metformin kullanmalı

Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 10 Konsensus Geliştirme Konferansı'nda (2013) tek basamaklı yaklaşımın sonuçlarıyla ilgili yeterli kanıt olmadığı ve tek basamaklı yöntemde kullanılan daha düşük sınırlar ile daha fazla GDM tanısı konulacağı ve tedavi maliyetlerinin artması sebebiyle iki basamaklı yöntemi kullanmaya devam edilmesine karar verilmiştir (47).

ACOG, 2013 yılında yayınlanan kılavuzunda IADPSG kriterlerini kullanarak tek basamaklı yaklaşım ile tanı konulmasının anne ve bebek sağlığı hakkındaki sonuçlarını düzeltereğine ilişkin kanıtların yetersiz olduğunu, bu kriterlerle tanı konulan gebe sayısının artacağını ve buna bağlı olarak sağlık harcamalarının artacağını belirterek iki basamaklı yaklaşımın uygulanmaya devam edilmesini önermiştir ve günümüzde de bu önerilerine devam etmektedir (Tablo 5), (48).

Tablo 5. ACOG 2013 Yılı Kılavuzu GDM Tarama Önerileri

• 24-28. haftada risk değerlendirmesi yapılması veya tüm gebelere tarama yapılması önerilir.
• Düşük riskli hastalar tarama dışı bırakılabilir.
• 50 g ile 1. saat GCT ile tarama yapılması önerilir.
• 1.sa >7.2 mmol/l (130 mg/dl) veya 7.8 mmol/l (140 mg/dl) ise pozitif kabul edilerek; 100 g OGTT ile GDM teşhisi konulur.

Endokrin Derneği ve DSÖ 2013 yılında kılavuzlarını düzenlediler ve IADPSG kriterlerini kullanarak tek basamaklı yaklaşımı önerdiler. Günümüzde de önerilerine bu şekilde devam etmektedirler (5,49).

ADA'nın 2015 yılından itibaren yayınladığı raporlarında seçilmiş toplumun özellikleri göz önüne alınarak IADSPG'nin tek basamaklı yaklaşımı veya buna alternatif olarak NDDG veya Carpenter/Coustan kriterleri ile iki

basamaklı yaklaşımın kullanılabileceğini belirtmiştir. ADA günümüzde de tek basamaklı veya iki basamaklı yaklaşımlardan birinin kullanılabileceğini belirtmeye devam etmektedir (50).

ACOG ve ADA'nın önerilerine göre düşük risk grubunda bulunan gebelerin tarama yöntemlerine yönlendirilmemesinin, GDM'li bazı hastalara tanı konulmamasına sebep olabileceği düşünülmektedir (51). ADA'nın önerilerine göre yirmi beş binin üzerinde gebeye yapılan bir araştırma, tarama yapılan gebelerde yaklaşık %10-11'inin düşük riskli olacağı ve tarama yapılmayacağını, yaklaşık %4 gebenin de GDM tanısının atlanacağını göstermiştir (52,53).

Bugün ülkemizde her iki yöntem de kurum ve hekim seçimlerine bağlı olarak farklılık gösterse de uygulanmaktadır. Elli gram glukoz ile iki aşamalı tarama yönteminin kolay uygulanabilir ve gebelerin önemli bir kısmında yeterli bilgi sağladığını düşündüklerinden, çoğu endokrinolog ve obstetrisyen iki aşamalı yaklaşımı benimsemiştir. Ayrıca IADPSG kriterleri kullanıldığında GDM tanısı konan gebe sayısında artış olacağını, bu durumun ekonomik ve duygusal sorunlara yol açacağını iddia etmektedirler. TEMD de bütün gebelere doğum öncesi ilk muayenede risk değerlendirmesi yapılmasını ve APG ölçülmesi gerektiğini, ilk trimesterdeki başvuruda APG normal olsa bile yüksek risk grubundan herhangi birinde olan gebelerde (Tablo 1), tercihen 75 g glukozlu OGTT ile diyabet taramasının yapılmasını ve gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmasını, diyabet saptanmaz ise 24-28. gebelik haftasında GDM için tarama yapılmasını önermektedir (4).

Uzun yıllardır GDM tanı ve taraması için yapılan tüm bu araştırmalara rağmen ortak fikir birliğine varılamamıştır. Fakat annede oluşan hipergliseminin anne ve bebek üzerindeki olumsuz etkileri ve bu etkilerinin takip ve tedavi ile önlenemediği düşünüldüğünde tüm gebeleri taramak daha akılcı görülmektedir.

Kullanılan yaklaşım ve tanı kriterleri farklı olsa da bu kriterlerin herhangi biriyle tanı alan gebelerde anne ve bebek sağlığı açısından olumlu sonuçların olduğu çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ülke ya da bölge bazında çok disiplinli bir anlaşmaya ulaşılması, hangi yöntemin seçileceği konusunda fikir birliği olmasa dahi bu alandaki belirsizlikleri gidermek için faydalı olacaktır (4,54,55).

Gestasyonel Diyabet Tanı Testleri ve Kriterleri

GDM tarama ve tanı testlerinin ortaya çıkarılmasındaki ana amaç, tanının erken konulması ve oluşabilecek maternal hipergliseminin anne ve bebek üzerinde komplikasyonlara yol açmasını önlemektir (56). Obezite ve diyabet prevalansındaki artışla birlikte, üreme çağındaki kadınlarda tip 2 diyabet sayısında artış vardır. Pek çok kılavuz pregestasyonel diyabeti atlamamak için ilk prenatal muayenede risk faktörlerinin değerlendirilmesini önermiştir (1,43).

Tarama yapılması planlanan hastada APG, herhangi bir zamanda bakılan

kan şekeri, glikolize hemoglobin (HbA1c) veya 75g 2 saatlik OGTT kullanılabilmektedir. Sonuçların gebe olmayanlar gibi yorumlanması önerilmiştir. $APG \geq 126$ mg/dl ya da herhangi bir zamandaki $PG \geq 200$ mg/dl 8 saat ve üzeri açlıkta, OGTT 2.saat $PG \geq 200$, $HbA1C \geq \%6,5$ ise gebe aşikar diyabet olarak kabul edilmelidir.

Aşikar diyabet saptanmayan gebelerde oluşabilecek fetal morbiditeyi azaltmak ve annede ileride gelişebilecek tip 2 diyabeti öngörebilmek için Türk toplumunda risk durumuna bakılmaksızın 24-28. gebelik haftalarında iki aşamalı ya da tek aşamalı OGTT yapılması önerilmektedir (4).

İki Aşamalı Tanı Yaklaşımı

Birinci aşama tarama testi olarak 50 g 1 saatlik glukoz tarama testi (GCT) uygulanmaktadır (42). Günün herhangi bir saatinde açlık durumuna bakılmaksızın 50 g glukoz çözeltisi verilir, bir saatlik beklemeden sonra kan glukoz seviyesi belirlenir. Normalde 50 gr OGTT'nin sınır değeri 140 mg/dL'dir. Ancak 130 mg/dL ve 135 mg/dL gibi daha düşük eşik değerleri kullanıldığında sensitivitenin artacağını, bununla birlikte yalancı pozitif sonuçların arttığını gösteren çalışmalar vardır (57,58). Carpenter ve Coustan 135 mg/dL, O'Sullivan ve ark. 130 mg/dL, Fourth International Workshop Conference ise 140 mg/dL değerlerini eşik değer olarak önermiştir. Bu değerlerin birbirine üstünlükleri hakkında yeterli kanıt yoktur (24,31,59,60).

Elli g glukoz yükleme testinde eşik değeri geçen kadınlara ikinci aşama olarak 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT uygulanmalıdır. Yükleme testi sonrası 1. Saat $PG \geq 180$ mg/dl olması halinde OGTT'ye ihtiyaç duyulmadan GDM kabul edilmektedir (61). Altında ancak eşik değeri aşmış plazma glukoz seviyelerindeki gebelere tanıyı netleştirmek için 100 g 3 saatlik OGTT uygulanmalıdır. Hastaya en az sekiz saat süren açlık sonrası sabah tarama öncesi APG bakılır. Yüz g glukozu 5 dakika içinde içmesi sağlanarak; 1, 2 ve 3. saatlerde plazma glukozuna bakılır. Ölçülen bu dört değerden NDDG veya Carpenter/Coustan tarafından önerilen kriterlere göre ikisinin belirtilen sınır değerleri aşması halinde GDM tanısı konulur (Tablo 6), (30,31,62).

Tek Aşamalı Tanı Yaklaşımı

Ön tarama yapılmadan 75 g glukozla yapılır. Sekiz saat süren açlıktan sonra APG bakılır ve sonrasında 75 g glukoz çözeltisi verilmesinin ardından 1. ve 2. saatte PG ölçülür. Ölçülen bu değerlerden tek bir değer yüksek olması yeterlidir. IADPSG tarafından belirlenen eşik değerler kullanılmaktadır (Tablo 6).

Ölçülen bu değerlerden tek bir değer yüksek olması yeterlidir (1). Tek bir değer ile tanı konulabilmesi sebebiyle riskli gebelerin belirlenmesinde 100 g OGTT'ye göre daha duyarlı ve kolaydır. Ayrıca 100 g OGTT'ye kıyasla daha tolere edilebilir ve uygundur (63).

Tablo 6. Kullanılan OGTT Yöntemine Göre Eşik Değerler

		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 g glukozlu test	-	≥140	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (En az 2 patolojik değer tanı koydurur)				
	Carpenter/Couston	≥95	≥180	≥155	≥140
	NDGG	≥105	≥190	≥165	≥145
Tek aşamalı test					
	75 g glukozlu OGTT (En az 1 patolojik değer tanı koydurur)				
	IADPSG Kriterleri	≥92	≥180	≥153	-
	DSÖ	≥92	≥180	153-199	
IADPSG: International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group, NDDG: National Diabetes Data Group, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, 1.st PG, 2.st PG, 3.st PG: 1., 2., 3.saat plazma glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı.					

OGTT'nin Yan Etkileri ve Potansiyel Zararları

Diyabet için yaygın olarak kullanılan tarama ve teşhis testi olan OGTT, glikoz içeren bir içeceğin içilmesini ve ardından kan şekeri ölçümünü içerir. Tarama veya teşhis testlerinin hiçbirisi anne veya fetus üzerine ciddi zararlı etkileriyle ilişkili olmadığı belirtilmiştir. OGTT için kullanılan yüksek konsantrasyonlu hiperozmolar glukoz solüsyonu gastrik irritasyona, gecikmiş boşalmaya ve gastrointestinal ozmotik dengesizliğe neden olarak mide bulantısına ve hastaların küçük bir yüzdesinde kusmaya neden olabileceğinden hiperozmolar içecekler bazı kişiler tarafından zayıf bir şekilde tolere edilir. Ayrıca OGTT'nin baş ağrısına da neden olabilmektedir (64-68).

Gestasyonel Diyabet Komplikasyonları

Gebelikte diyabet ile birlikte PG'nin yüksekliği sonucunda hem anne hem bebek risk altındadır ve her ikisinde ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Hem GDM hem de PGDM'li gebeliklerde diyabet ile komplike olmamış gebeliklere göre perinatal morbidite ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (69). GDM'de komplikasyonlar annenin PG seviyesiyle alakalıdır. PGDM'de ise daha çok glisemik kontrolün düzeyine göre komplikasyonların seyri değişebilmektedir. Kontrolsüz hiperglisemi birçok komplikasyonun temelinde yer almaktadır. HAPO çalışmasında maternal hipergliseminin artışıyla maternal ve fetal komplikasyonların oranında artış kanıtlanmıştır (70).

GDM’li anne bebeklerinde PGDM’li hastaların aksine konjenital anomali riskinin artmadığı çünkü bozukluğun başlangıcının organogenez döneminden sonra olduğu belirtilmiştir. Fakat GDM tanısı konulan bazı hastaların aslında önceden var olan ve gebelik öncesi veya gebeliğin erken dönemlerinde taranmadıkları için fark edilmeyen diyabetleri olduğunu düşünürsek bu komplikasyonların gelişebileceğini aklımıza getirmemiz gerekmektedir (71).

GDM pek çok komplikasyona neden olur. Annede HT, preklamsi, artmış C/S riski ve postpartum kanamaya neden olurken; fetusta polihidroamnios, makrozomi, IUGR, doğum travması, erken doğum gibi komplikasyonların artışına neden olur. Neonatal dönemde erken doğum, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polistemi, yoğun bakım ihtiyacı ve ölü doğum riskinde artışa neden olmaktadır (1,70,72-78), (Tablo 7).

Tablo 7. GDM’ye Bağlı Oluşabilecek Komplikasyonlar

MATERNAL	FETAL	NEONATAL	ÇOCUK/ ERİŞKİN
Spontan abortus	Polihidroamniyoz	Hipoglisemi	Obezite
Preeklampsi	Makrozomi	Hiperbilirubinemi	Glukoz intoleransı
Hiperglisemi	İntrauterin gelişim geriliği	Hipokalsemi/ hipomagnezemi	Tip 2 DM
Şiddetli hipoglisemi	Konjenital anomali	Respiratuar distress sendromu (RDS)	
Uç organ hasarı	Erken doğum	Doğum travması	
Sık üriner sistem enfeksiyonu	Doğum travması	Polisitemi ve hiperviskozite	
Sezaryen doğum		Kardiyomiyopati	
Kronik anemi		Yenidoğan ölümü	
Postpartum kanama/ enfeksiyon			
İlerleyen dönemde Tip 2 DM			

GDM’li kadınların %70’e yakınında yaşamın ilerleyen dönemlerinde gebelik sonrası 22-28 yıl içinde diyabet (özellikle tip 2 DM) gelişeceği tahmin edilmektedir (79-81). Ayrıca annede erken ateroskleroz ve kardiyovasküler

risk açısından belirleyici bir faktör olduğu saptanmıştır (82). Annede var olan diyabetin obezite ve genetik yatkınlıkla ilişkisinden bağımsız olarak çocukluk ve yetişkin başlangıçlı obezite ve diyabet oluşumuna zemin hazırladığı bilinmektedir (7). Tüm bunlara ek olarak çocukluk döneminde davranışsal ve entelektüel gelişimi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (83). GDM nin anne ve bebek üzerinde oluşturduğu tüm bu olumsuz sonuçlara bakıldığında taramanın ve zamanında önlem alınmasının komplikasyonlardan korunmasında büyük önem taşıdığı görülmektedir (84).

Gestasyonel Diyabet Tedavisi

GDM tedavisinin ana amacı normale yakın glisemik kontrolün sağlanarak anne ve bebekte morbidite ve mortaliteyi en aza indirmektir. Yapılan pek çok çalışmada gebelikte hafif seviyede glukoz intoleransı tedavisi ile özellikle preklampsi ve makrozomi gibi perinatal sonuçların azaldığı gösterilmiştir (55,73).

İki bin beş yılında yayınlanan 1000 kadın üzerinde yapılan Avustralya karbonhidrat intolerans çalışması tedavinin perinatal ölüm, omuz distosisi, kırık veya sinir felci dahil doğum travması gibi yenidoğan komplikasyonlarında azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tedavi aynı zamanda preklampsiyi %18'den %12'ye, LGA olan bebeklerin sıklığını %22'den %13'e ve makrozomili bebeklerin sıklığını %21'den %10'a azaltmıştır (7,73).

ABD'de hafif GDM'li 958 kadın üzerinde yürütülen başka bir randomize çalışmada, tedavi ile perinatal ölüm, neonatal hipoglisemi, doğum travması, LGA, 4000 g'ı aşan doğum ağırlıklı bebek sıklığı ile neonatal yağ kütlelerinde ve göbek kordonu C-peptit seviyesinde azalma gözlemlenmiştir (7,55). Ayrıca, GDM tedavisi gören kadınlarda sezaryen doğum, omuz distosisi ve hipertansif bozuklukların oranları önemli ölçüde azalmıştır. Bir ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü sistematik incelemesinde, GDM tedavisinin preklampsi, omuz distosisi ve makrozomi risklerinin azaldığını vurgulanmıştır (7,85). Bu araştırmadaki tedavi özel beslenme yaklaşımları ve egzersiz içeren diyet danışmanlığından oluşuyordu. Bu kanıtlara dayanarak, GDM tanısı konan kadınlara beslenme ve egzersiz danışmanlığı verilmeli ve bu yöntemler glukoz seviyelerini yeterince kontrol edemediğinde, anne ve fetus yararı için ilaç kullanılması gerektiği belirtilmiştir (7,86-90).

Tedavide ilk basamak beslenmenin düzenlenmesi ve egzersizdir. Yaşam tarzı düzenlemeleri ile 1-2 hafta içinde hedeflenen kan glukozu düzeylerine ulaşılamazsa, farmakolojik tedavi başlanır. GDM'de hastaların %80'den fazlasında sadece beslenmenin düzenlenmesi ve egzersiz programı ile hedeflenen kan glukoz seviyelerine ulaşılır. Geri kalan %20 hastada ilaç tedavisi gündeme gelmektedir (4).

1. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Gebe GDM tanısı aldıktan sonra zaman kaybetmeden deneyimli bir beslenme uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Gebenin yeme alışkanlıkları, klinik bulguları ve sosyoekonomik durumuna göre tıbbi bir beslenme programı düzenlenmelidir (91).

Tıbbi beslenme tedavisindeki amaç; maternal VKİ'ne göre yeterli ağırlık alımının sağlanması, normogliseminin sağlanması, ketozisin engellenmesi, fetal iyilik halinin sağlanmasıdır (92).

Tıbbi beslenme tedavisi günlük alınması gereken kalori miktarı, besin içeriklerinin düzenlenmesi ve öğünlerdeki kalori alımı ile düzenlenmektedir (93).

Gebe olmayan kadınlarda günlük kalori ihtiyacı 1800-2500 kcal/gün arasında değişmektedir. Gebelerde kalori ihtiyacı annenin yaşına, gebelik haftasına, VKİ ve günlük aktivite durumuna göre değişmektedir. Enerji gereksinimi en ideal VKİ'ye göre hesaplanır. VKİ normal sınırlardan düşük olan kadınlarda kalori ihtiyacı 40 kcal/kg/gün, normal sınırlarda olan kadınlarda 30 kcal/kg/gün, fazla kilolu kadınlarda 22-25 kcal/kg/gün ve morbit obezlerde 12-14 kcal/kg/gün'dür (94).

Enerji alımı, gebelik sırasında arzu edilen ağırlık alımını sağlamalıdır, GDM tanılı obez gebelerde düşük kalorili diyetler sonucunda ketonemi ve ketonüri görülmektedir. Daha ılımlı bir enerji kısıtlaması (tahmini enerji ihtiyacının %30 kalori kısıtlaması), plazma serbest yağ asitlerinde veya ketonüride yükselme olmaksızın ortalama kan glukoz seviyelerine ulaşmayı sağladığı görülmektedir. Günlük yemek kayıtları, haftalık ağırlık kontrolleri ve keton testi, bireysel enerji önerilerini ve bir kadının insülin tedavisinden kaçınmak için yetersiz beslenip beslenmediğini belirlemek için kullanılabilir (95).

2. Egzersiz

Egzersiz, kas kütlesini artırarak doku seviyesinde insülin duyarlılığını artırıp kan şekeri regülasyonunu iyileştirmektedir. Bu egzersiz tipleri hem açlık hem postprandial glukoz konsantrasyonunu azaltır ve bazı GDM'li kadınlarda insülin ihtiyacının ortadan kalkmasını sağlayabilmektedir. Ayrıca GDM saptanmış gebelerde düzenli egzersiz yapmaları durumunda yaşamın ileri dönemlerinde diyabet riskini azalttığı bilinmektedir (96). Egzersizin kalp damar hastalık riskini, preeklampsi ve C/S riskini azalttığı gösterilmiştir (4). ADA, herhangi bir kontrendikasyon yoksa orta düzeyde bir egzersiz programı önermektedir (97).

3. Farmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı değişikliği, tıbbi beslenme tedavileri ve düzenli egzersiz programına uyan GDM tanılı kadınların yaklaşık %80'inde istenilen glisemik

kontrol düzeylerine ulaşılabilir. Bu tedavi yöntemlerine rağmen normoglisemi sağlanamamışsa, APG>95 mg/dl, 1. Saat PG>140 mg/dl ve 2.saat PG>120 mg/dl ise ilaç tedavisinin başlanması gerekmektedir (4). Gebelerde ilaç tedavisinde öncelikli olarak insülin tercih edilir. Fakat oral antidiyabetiklerin kullanılabileceğini belirten kılavuzlarda vardır (98,99).

İnsülin Tedavisi

GDM tanısı alan gebelerin yaklaşık %15-20'sinde yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi beslenme tedavisine rağmen kötü glisemik kontrol nedeni ile insülin tedavisine başlanmaktadır. İnsülinin, GDM tedavisinde fetal morbiditeyi en fazla azaltan ve en sık kullanılan farmakolojik ajan olduğu bilinmektedir. İnsülin tedavisinin seçiminde annenin glikoz seviyesine ve fetal gelişime önemiyet gösterilmelidir. Düşük antijeniteli insülin preparatı kullanımı insülin antikorlarının transplasental geçişini en aza indirir. İnsan insülinleri en az immünojenik olan insülin preparatlarıdır ve gebelerde güvenli şekilde kullanılabilirler (99). Gebelik kategorileri B'dir. Çok az da olsa plasental geçişleri mevcuttur. Hızlı etkili analog insülinlerin etkisi regüler insüline göre 5-15 dk daha çabuk başlayıp 3-5 saat daha erken sonlanmaktadır ve regüler insüline göre daha az postprandial hipoglisemiye neden olurlar. Uzun etkili analog insülinler hakkında henüz yeterli veri bulunmamaktadır. İki bin on iki yılında American Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından uzun etkili analog insülin olan detemirin gebelik kategorisi C'den B'ye yükseltilmiştir (100). Fakat NPH yerine detemirin rutinde kullanılması henüz önerilmemektedir (98). Glarjin, Glulisin ve karışım analog insülinlerin gebelik sürecinde kullanılması ile alakalı yeterli veri yoktur.

GDM'li gebelerde insülin ihtiyacı obezite ve hipergliseminin derecesine göre değişmekle birlikte PGDM'li vakalardan daha düşüktür. TEMD'e göre total doz 0.1-0.5 IU/kg/gün arasında değişebilir. Çoğu durumda sadece gece insülin dozu ile tedaviye başlanır, ihtiyaç halinde yemekten önce bolus insülin verilerek çoklu doz uygulamasına geçilir. Açlık ve 1.saat PG hedeflerine göre tavsiye insülin tedavi şeması Tablo 8'deki önerilere göre düzenlenir (4).

Tablo 8. GDM'de İnsülin Tedavi Şeması

APG (mg/dl)	1.st PG (mg/dl)	İnsülin tedavi şeması	Doz (IU/kg/gün)
95-120	<140	Gece yatarken tek doz orta etkili (NPH/detemir)	0.1-0.15
>105	120-160	Günde iki doz orta etkili (NPH/detemir): •Toplam dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam öğün öncesi	0.3-0.4
>120	>180	Çoklu doz (bazal-bolüs) insülin tedavisi: •Sabah ve akşam orta etkili (NPH/detemir) ve •Sabah-öğle-akşam kısa/hızlı etkili (kristalize/aspart, lispro)	0.5

Oral Antidiyabetik İlaçlar

Oral antidiyabetiklerle (OAD) ilgili çalışmalar devam etmekle birlikte, bu kategorideki ilaçların pek çoğu plasentadan geçtiğinden fetal anomaliye veya fetus üzerinde başka olumsuz etkilere neden olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bazı OAD ajanların güvenli kullanılabileceğini düşündürmektedir fakat yeterli veri ve klinik tecrübe bulunmadığından ülkemizde tercih edilmemektedir (4).

GDM tanılı gebeler üzerinde yapılan bir çalışmada metformin, gliburid ve akarbozun kullanılması ile insülin kullanan gebelere kıyasla neonatal komplikasyonlarda bir artış saptanmamıştır (36,99). Metforminin etki mekanizması karaciğer ve periferik dokularda insülin duyarlılığını artırmaktır. PCOS'ı olan kadınlarda androjen üretimini azaltıp fertilitiyi artırarak tekrarlayan düşük oranını azaltmak için kullanılır. Metformin, plasentadan geçer ve fetal konsantrasyonlarda maternal konsantrasyonlardan yüksek saptanmıştır (101). Yine yapılan bir çalışmada metformin kullanan grupta erken doğum oranlarında artma yaşanmışken; gebelik hipertansiyonunda azalma görülmüştür. ACOG, insülin tedavisini reddeden veya kadın doğum uzmanlarının insülini güvenli bir şekilde uygulayamayacaklarına inandıkları kadınlarda metformin makul bir alternatif seçim olabileceğini belirtmiştir (7). Gliburid ikinci kuşak bir sulfonilüredir ve plasentadan çok az geçtiğinden gebelerde kullanılabileceği belirtilmiştir (102). Bazı yapılan çalışmalarda gliburid ve insülin karşılaştırılmış ve benzer perinatal sonuçlar elde edilmiştir (99,102,103). Yalnızca daha yüksek neonatal hipoglisemi oranları gösterilmiştir (104). Ek olarak, %4-16 (veya daha fazla) kadın, tedaviye başlangıç olarak gliburid kullanıldığında kan şekeri regülasyonunu devam ettirmek için insülin eklenmesini gerektirdiği gösterilmiştir (102,105-107). Son yıllarda artan gliburid kullanımına karşın, bulgular gliburid tedavisinin öncelikli tercih edilen farmakolojik tedavi

olarak tavsiye edilmemesi gerektiğini göstermektedir (7). Akarboz; sistemik emilimi çok azdır ve gastrointestinal sistemde etki eder. Plasental geçişi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (108).

Gestasyonel Diyabetli Gebelerin İzlemi

Tedavideki esas hedef anne ve bebekte gelişebilecek mortalite ve morbiditeyi en az seviyeye çekmek ve normale yakın bir glisemik kontrol sağlamaktır. Hastalığın anne ve bebek sağlığı üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkiler, glisemik kontrolün önemi ve uygulanacak tedavi hakkında bilgilendirilmeli ve gebeye evde glukoz ölçümü öğretilmelidir. TEMD'in önerilerine göre glisemik hedefler: Açlık ve öğün öncesi PG <95 mg/dl, 1.st PG <140 mg/dl, 2.st PG <120 mg/dl ve A1C <%6-6.5 olmasıdır (4). Genellikle Beşinci Uluslararası GDM Çalıştayı önerilerinde belirtilen glisemik hedefler kullanılmaktadır (Tablo 9). Gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, GDM'deki ortalama kılcal glikoz seviyeleri 87 mg/dl'de (4,8 mmol/l) tutulduğunda, gebelik yaşına göre küçük bebeklerin görülme olasılığının arttığını göstermektedir (36).

Tablo 9. Gebelik Dönemi Glisemik Kontrol Hedefleri

Glisemik kontrol	İnsülin kullanmayan gebe	İnsülin kullanan gebe
A1C	<%6-6.5 (42-48 mmol/mol)	<%6-6.5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	<95 mg/dl	70-95 mg/dl
1.st PG	<140 mg/dl	110-140 mg/dl
2.st PG	<120 mg/dl	100-120 mg/dl

A1C: Hemogloblin A1C, APG: açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, 1.st PG: 1.saat plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu,

GDM'li Hastaların Gebelik Sonrası Dönemde İzlemi

Yirmidört haftadan önce GDM tanısı alanlarda, obezlerde ve aşırı hiperglisemisi olan gebelerde yaşamın ilerleyen dönemlerinde diyabet gelişme riski GDM olmayan gebelere göre daha fazladır (109,110). Bu sebeple GDM tanısı almış gebeler doğumdan sonraki dönemde diyabet gelişimi açısından takip edilmelidir. Sağlıklı beslenme, fiziksel aktivitenin artırılması gibi yaşam tarzı değişikliği programlarına öncelikli olarak alınmalıdır. Doğumdan sonrası 6-12 hafta sonra tek aşamalı yaklaşım ile kontrol önerilmektedir. Bu taramada DM gelişebilecek hastaların yaklaşık yarısı belirlenebilmektedir (111). Doğum sonrası birinci yılda ve sonrasında 1-3 yılda bir taranması önerilmektedir (Tablo 10). Gebelik planlayan gebelerde gebelik öncesi taranması mutlaka önerilmektedir (36).

Tablo 10. GDM Tanısı Alan Gebelerin Takipleri (36)

Zaman	Test	Amaç
Postpartum 1-3 gün	Açlık veya random PG	Kalıcı ya da belirgin diyabeti saptamak
Erken postpartum dönem (6-12. hafta)	75 g OGTT	Doğum sonrası glukoz metabolizmasını kategorize etmek
Postpartum 1. Yıl	75 g OGTT	Glukoz metabolizmasını değerlendirmek
Yıllık	Açlık PG	Glukoz metabolizmasını değerlendirmek
Üç yılda bir	75 g OGTT	Glukoz metabolizmasını değerlendirmek
Gebelik öncesi	75 g OGTT	Glukoz metabolizmasını değerlendirmek
GDM: gestasyonel diyabetes mellitus, PG: plazma glukozu, APG: açlık plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi		

Birinci Basamakta Gebe Takibi

Her gün pek çok kadın gebelik ve doğuma bağlı önlenabilir nedenlerden dolayı ölmektedir. Bunlarında %99'u gelişmekte olan ülkelere meydana gelmektedir (112). Anne bebek ölümü ile mücadele ve ölüm oranlarını en aza indirmek için DSÖ 1987 yılında kapsamlı bir mücadele başlatmış ve antenatal bakım öne çıkarılmıştır (113).

Birinci basamak sağlık kuruluşları kolay ulaşılabilir olduğundan gebe takip, tarama ve yönlendirilmesinde aile hekimleri önemli bir role sahiptir. Doğum öncesi bakım, gebeliğin belirlenmesinden doğuma kadar geçen zamanda anne ve bebek sağlığı için risk oluşturabilecek problemlerin erken tanı ve tedavisinin sağlanması amacıyla anne ve bebeğin periyodik kontrollerinin yapılmasıdır (114,115). Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenen 'Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi' ve yine bakanlığın hazırladığı 'Aile Hekimliği Uygulama Yönetmeliği'nin ilgili mevzuatında aile hekimleri, vaziye, yetki ve sorumlulukları kapsamında nüfusa kayıtlı tüm gebelerin izlem ve taramalarını doğru şekilde yapmakla yükümlü tutulmuştur (116,117). Gebe takipleri ve muayenelerinin standartlaşmasını sağlamak ve doğum öncesi bakımının daha kaliteli yürütülmesi amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından 'Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi' yayınlanmıştır (117). Ülkemizde görülme oranı artmakta olan GDM'un erken tanı ve tedavisi amacıyla tüm gebeleri OGTT hakkında bilgilendirmek, 24-28. haftalarda yaptırması hususunda yönlendirmek birinci basamak hekimlerinin sorumlulukları içerisinde (117).

KAYNAKLAR

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement_1):S13-28.
3. Mauricio D, Balsells M, Morales J, Corcoy R, Puig-Domingo M, de Leiva A. Islet Cell Autoimmunity in Women with Gestational Diabetes and Risk of Progression to Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes/Metabolism Reviews*. 1996;12(4):275-85.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [İnternet]. [Erişim Tarihi: 06 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://temd.org.tr/yayinlar/kilavuzlar>
5. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy [Internet]. World Health Organization; 2013 [Erişim Tarihi: 08 Haziran 2023]. Report No.: WHO/NMH/MND/13.2. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85975>
6. Caughey AB, Cheng YW, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal and paternal race/ethnicity are both associated with gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2010;202(6):616.e1-616.e5.
7. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(2):e49.
8. Bouthoorn SH, Silva LM, Murray SE, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Moll H, vd. Low-educated women have an increased risk of gestational diabetes mellitus: the Generation R Study. *Acta Diabetol*. 2015;52(3):445-52.
9. O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, Dennedy MC, Gaffney G, Dunne F, vd. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia*. 2011;54(7):1670-5.
10. Åberg A, Rydhstroem H, Frid A. Impaired glucose tolerance associated with adverse pregnancy outcome: A population-based study in southern Sweden. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2001;184(2):77-83.
11. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. Clinical outcomes of pregnancies complicated by mild gestational diabetes mellitus differ by combinations of abnormal oral glucose tolerance test values. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2524-30.
12. Henshaw N. Racial /Ethnic Differences Metabolic Profiles of American Women Diagnosed Diabetes Mellitus. [Erişim Tarihi:08 Haziran 2023]; Erişim adresi: https://scholarworks.gsu.edu/iph_theses/315
13. Shirazian N, Mahboubi M, Emdadi R, Yousefi-Nooraie R, Fazel-Sarjuei Z, Sedighpour N, vd. Comparison of different diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus based on the 75-g oral glucose tolerance test: a cohort study. *Endocr Pract*. 2008;14(3):312-7.

14. Sugaya A, Sugiyama T, Nagata M, Toyoda N. Comparison of the validity of the criteria for gestational diabetes mellitus by WHO and by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology by the outcomes of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;50(1):57-63.
15. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TURDEP-II Sonuçları. The web site: http://endokrin.org.tr/files/file/TURDEP_II_2011.pdf. 2011;).
16. Akgöl E, Abuşoğlu S, Gün FD, Ünlü A. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to the different criterias. *Turk J Obstet Gynecol.* Mart 2017;14(1):18-22.
17. Aktün HL, Uyan D, Yorgunlar B, Acet M. Gestational diabetes mellitus screening and outcomes. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2015;16(1):25-9.
18. Boran B, Özyurt R, Güngördük K, Gültekin T, Aşicioğlu O. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Başvuran Gebelerde Gestasyonel Diyabet Sıklığı. *Jinekoloji Obstetrik Pediatri ve Pediatrik Cerrahi Dergisi.* 2013;5(1):7-12.
19. Gürel C, Özgün MT, Batukan C, Başbuğ M. Prevalence of gestational diabetes among pregnant women attending Erciyes University Medical Faculty. *Erciyes Medical Journal.* 2009;31(4):323-30.
20. Erem C, Kuzu UB, Deger O, Can G. Prevalence of gestational diabetes mellitus and associated risk factors in Turkish women: the Trabzon GDM Study. *Arch Med Sci.* 12 Ağustos 2015;11(4):724-35.
21. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2000;71(5):1256S-1261S.
22. Goletzke J, De Haene J, Stotland NE, Murphy EJ, Perez-Rodriguez M, King JC. Effect of a Low-Glycemic Load Diet Intervention on Maternal and Pregnancy Outcomes in Obese Pregnant Women. *Nutrients.* 2021;13(3):748.
23. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. İn: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan eds. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment.* Lange Medical Boks. McGraw Hill Companies; 2003.
24. Metzger BE, Coustan DR, Committee O. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes care.* 1998;21:B161.
25. Handwerger S, Freemerk M. The Roles of Placental Growth Hormone and Placental Lactogen in the Regulation of Human Fetal Growth and Development. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2000;13(4):343-56.
26. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, vd. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *Jama.* 1997;278(13):1078-83.
27. Van Leeuwen M, Opmeer BC, Zweers EJK, Van Ballegooie E, Ter Brugge HG, De Valk HW, vd. External validation of a clinical scoring system for the risk

- of gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2009;85(1):96-101.
28. Leary J, Pettitt DJ, Jovanović L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;24(4):673-85.
29. O'sullivan JB, Mahan CM. Criteria For The Oral Glucose Tolerans Test in Pregnancy. *Diabetes*. 1964;13:278-85.
30. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979;28(12):1039-57.
31. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1982;144(7):768-73.
32. Pettitt DJ, Bennett PH, Hanson RL, Narayan KV, Knowler WC. Comparison of World Health Organization and National Diabetes Data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes care*. 1994;17(11):1264-8.
33. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(2):607-14.
34. Deerochanawong C, Putiyanun C, Wongsuryrat M, Serirat S, Jinayon P. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1996;39:1070-3.).
35. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
36. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, vd. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S251-260.
37. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20.
38. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, vd. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes care*. 2012;35(4):780-6.
39. Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *American journal of perinatology*. 1999;16(06):269-75.
40. Leary J, Pettitt DJ, Jovanović L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*.

2010;24(4):673-85.

41. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(3):e92485.
42. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol*. 2003;101(2):380-92.
43. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes care*. 2010;33(Suppl 1):S11.
44. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1(Suppl 1):S11-61.
45. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1(Suppl 1):S11-63.
46. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1(Suppl 1):S11-66.
47. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus- PubMed [İnternet]. [Erişim Tarihi: 12 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23748438/>
48. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):406-16.
49. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, vd. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4227-49.
50. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2015;33(2):97-111.
51. Williams CB, Iqbal S, Zawacki CM, Yu D, Brown MB, Herman WH. Effect of selective screening for gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(3):418-21.
52. Chevalier N, Fénichel P, Giaume V, Loizeau S, Bongain A, Daideri G, vd. Universal two-step screening strategy for gestational diabetes has weak relevance in French Mediterranean women: should we simplify the screening strategy for gestational diabetes in France? *Diabetes & metabolism*. 2011;37(5):419-25.
53. Avalos GE, Owens LA, Dunne F, ATLANTIC DIP Collaborators. Applying current screening tools for gestational diabetes mellitus to a European population: is it time for change? *Diabetes Care*. 2013;36(10):3040-4.
54. Moss JR CCHJ, JS MAJWR, Group ACIS in PW (ACHOIS) T. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;35224:2477-86.
55. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, vd. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(14):1339-48.
56. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B, Gümüş İİ. Gestasyonel diabetes mellitus

tanı ve tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi*. 2009;26(3):134-8.

57. Esakoff TF, Cheng YW, Caughey AB. Screening for gestational diabetes: different cut-offs for different ethnicities? *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3 Pt 2):1040-4.
58. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159(2):115-22.
59. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;116(7):895-900.
60. Davey RX. Gestational diabetes mellitus: a review from 2004. *Curr Diabetes Rev*. 2005;1(2):203-13.
61. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-69.
62. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-27.
63. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, vd. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes care*. 2012;35(3):526-8.
64. Lamar ME, Kuehl TJ, Cooney AT, Gayle LJ, Holleman S, Allen SR. Jelly beans as an alternative to a fifty-gram glucose beverage for gestational diabetes screening. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(5 Pt 1):1154-7.
65. Farrar D, Simmonds M, Griffin S, Duarte A, Lawlor DA, Sculpher M, vd. The identification and treatment of women with hyperglycaemia in pregnancy: an analysis of individual participant data, systematic reviews, meta-analyses and an economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(86):1-348.
66. Beilby H, Yang F, Gannon B, McIntyre HD. Cost-effectiveness of gestational diabetes screening including prevention of type 2 diabetes: application of the GeDiForCE model in Australia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Aralık 2022;35(25):8286-93.
67. Agarwal MM, Punnose J, Dhatt GS. Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract*. Ocak 2004;63(1):73-4.
68. Fachnie JD, Whitehouse FW, McGrath Z. Vomiting during OGTT in third trimester of pregnancy. *Diabetes Care*. 1988;11(10):818.
69. Petitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy. Long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes*. 1985;34 Suppl 2:119-22.

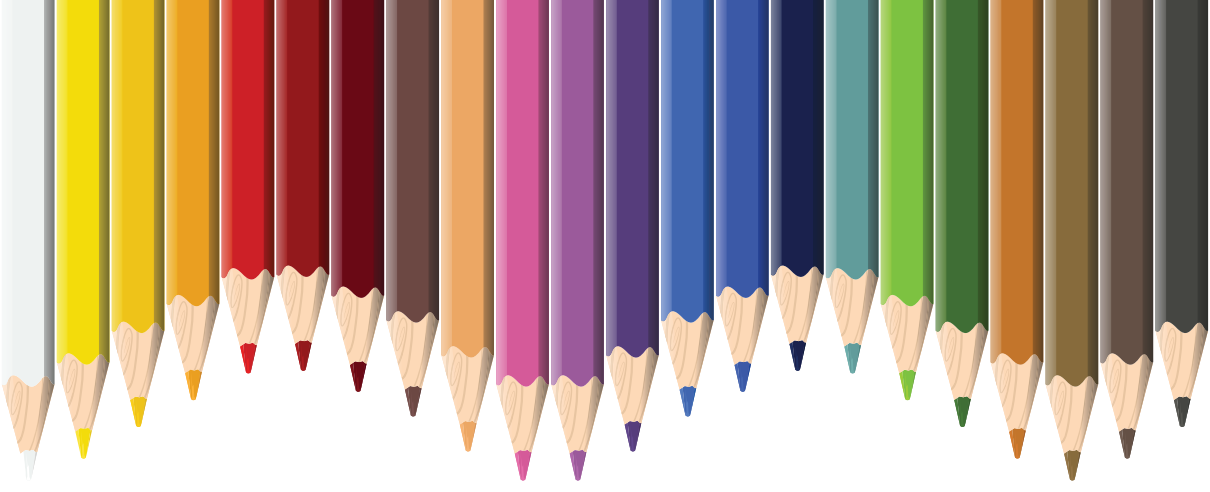
70. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, vd. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
71. Aaron BC. Gestational diabetes mellitus: Obstetric issues and management. UpToDate [İnternet]. [Erişim Tarihi: 12 Ağustos 2023]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-obstetric-issues-and-management?search=Gestational%20diabetes%20mellitus:%20Obstetric%20issues%20and%20management%20%20UpToDate&source=search_result&-selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
72. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, vd. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*. 2000;17(1):26-32.
73. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, vd. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477-86.
74. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):969-74.
75. Yogev Y, Xenakis EMJ, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(5):1655-60.
76. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4):309.e1-7.
77. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab*. Aralık 2010;36(6 Pt 2):617-27.
78. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, vd. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:23.
79. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862-8.
80. England LJ, Dietz PM, Njoroge T, Callaghan WM, Bruce C, Buus RM, vd. Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(4):365.e1-8.
81. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA*. 1982;248(8):949-52.
82. Gunderson EP, Chiang V, Pletcher MJ, Jacobs DR, Quesenberry CP, Sidney S, vd. History of gestational diabetes mellitus and future risk of atherosclerosis in

- mid-life: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000490.
83. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med.* 1991;325(13):911-6.
84. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005;3(2):104-13.
85. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013;159(2):123-9.
86. Moses RG, Barker M, Winter M, Petocz P, Brand-Miller JC. Can a low-glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus? A randomized trial. *Diabetes Care.* 2009;32(6):996-1000.
87. Louie JCY, Markovic TP, Perera N, Foote D, Petocz P, Ross GP, vd. A randomized controlled trial investigating the effects of a low-glycemic index diet on pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34(11):2341-6.
88. Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(3):CD004225.
89. Barakat R, Pelaez M, Lopez C, Lucia A, Ruiz JR. Exercise during pregnancy and gestational diabetes-related adverse effects: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med.* 2013;47(10):630-6.
90. Han S, Middleton P, Shepherd E, Van Ryswyk E, Crowther CA. Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(2):CD009275.
91. Bayraktar F, Akinci B, Celtik A, Tunali S, Genc S, Ozcan MA, vd. Insulin need in gestational diabetes is associated with a worse cardiovascular risk profile after pregnancy. *Intern Med.* 2012;51(8):839-43.
92. American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S46-60.
93. American Diabetes Association. American Diabetes Association- ADA. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004; 27(Suppl 1):88 90 [İnternet]. [Erişim Tarihi: 19 Haziran 2023]. Erişim adresi: https://diabetesjournals.org/care/article/27/suppl_1/s88/24587/Gestational-Diabetes-Mellitus
94. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, vd. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S36-46.
95. American Diabetes Association. Nutrition Principles and Recommendations in

Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl_1):s36.

96. Peirce NS. Diabetes and exercise. *Br J Sports Med*. 1999;33(3):161-72; quiz 172-3, 222.
97. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, vd. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33(12):e147-167.
98. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, vd. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S255-82.
99. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, vd. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2008;(162):1-96.
100. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S200-205.
101. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;83(5):1575-8.
102. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1134-8.
103. Moore TR. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. A critical appraisal. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S209-213.
104. Song R, Chen L, Chen Y, Si X, Liu Y, Liu Y, vd. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182488.
105. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(1):118-24.
106. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):55-9.
107. Camelo Castillo W, Boggess K, Stürmer T, Brookhart MA, Benjamin DK, Jonsson Funk M. Association of Adverse Pregnancy Outcomes With Glyburide vs Insulin in Women With Gestational Diabetes. *JAMA Pediatr*. 2015;169(5):452-8.
108. Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: The evidence for effectiveness and safety. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(1):51-63.
109. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus af-

- ter gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773-9.
110. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ*. 2008;179(3):229-34.
111. Akinci B, Celtik A, Genc S, Yener S, Demir T, Secil M, vd. Evaluation of postpartum carbohydrate intolerance and cardiovascular risk factors in women with gestational diabetes. *Gynecological endocrinology*. 2011;27(5):361-7.
112. Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, Say L, Chou D, Mathers C, vd. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(2):e98-108.
113. Adalı T, Çağatay P, Koç İ, Abbasoğlu A, TÜRKİYİLMAZ A, Yüksel Kaptanoğlu İ, vd. 2013 Türkiye nüfus ve sağlık araştırması Ulusal Toplantı Ankara. 2014;56-8.
114. Demir E, Hadimli A. Düzenli antenatal bakım hizmetinin sunumu: Pender'in sağlığı geliştirme modeli doğrultusunda ebeler için görüşme planı. *JGON*. 2021;18(3):987-93.
115. Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri [İnternet]. [Erişim Tarihi: 17 Ağustos 2023]. Erişim adresi: https://www.ktu.edu.tr/dosyalar/aile_e6f8c.pdf
116. Mevzuat Bilgi Sistemi [İnternet]. [Erişim Tarihi: 22 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=17051&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
117. T.C. Sağlık Bakanlığı | E-Kütüphane- Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi [İnternet]. [Erişim Tarihi: 22 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Yayin/466>



Bölüm 22

YAŞLILIK İLE İLGİLİ TEMEL KAVRAMLAR

Filiz DİLEK¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yaşlı Bakımı Programı, Orchid: 0000-0002-0245-0713

1. Yaşlılık Kavramı

Yaşlanma, intrauterin dönemde başlayan çocukluk, ergenlik, yetişkinlik ile devam eden yaşamsal sürecin son evresi olarak tanımlanmaktadır (Gülde-mir & Can, 2023). Türk Dil Kurumu göre ise “*doğumdan bu yana geçen ve yıl birimi ile ölçülen zaman*” olarak ifade tanımlanmaktadır (TDK, 2023). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yaşlanma; bireyin stres ve çevresel etmenlere uyum sağlama yetisindeki azalma olarak tanımlanmaktadır. Farklı bir ifade ile yaşlanma; evrendeki tüm canlılarda molekül, hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde zamanın ilerlemesiyle ortaya çıkan geri dönüşü olmayan fiziksel, fonksiyonel, mental ve biyopsikososyal işlevlerinde azalmaya neden olan bir süreçtir. Zamanın geçmesine bağlı olarak hastalık olmaksızın ortaya çıkan anatomik yapı ve fiziksel işlev değişikliğidir (Gacar, 2009; Altındış, 2013).

Yaşlılık sınıflamasında kronolojik tanımlama dikkate alınmakta ve yaşlılık dönemi için farklı yaş tanımlamaları kullanılmaktadır. Birleşmiş milletler 60 yaş ve üzerini temel almakta iken, ulusal ve uluslararası çalışmalarda Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yaşlılık dönemi için kullandığı 65 yaş ve üzeri esas alınmaktadır (Ekinci,2020). 65 ve üzeri yaştaki birey sayısının toplam nüfus içinde aldığı pay toplumsal yaşlanma olarak ifade edilmektedir. Bu sınıflamaya göre; yaşlı nüfusun toplam nüfus içerisindeki payı %4'den az ise genç nüfus, %4- 6,9 arasında ise olgun nüfus, %7-10 arasında ise yaşlı nüfus, %10'un üzerinde ise çok yaşlı nüfus olarak tanımlanmaktadır. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşam standartlarının iyileşmesine ve doğum oranlarındaki düşüşe bağlı olarak insan ömrü uzamaktadır. Türkiye nüfusu son 10 yılda ortalama %1,3 artmasına rağmen yaşlı nüfus %4,0'lık artış göstermekte ve 2010 yılında ülke nüfusu içerisinde yaşlıların payı %7,2 iken 2020 yılında %9,5'e yükselmiştir (Yakar & Özgür, 2022). Nüfus projeksiyonlarına göre ülkemizde yaşlı nüfus oranının 2030 yılında %12,9, 2060 yılında % 22,6 olması beklenmektedir (Ekinci, 2020). Yaşlılık yaşının ifade edilmesinde kronolojik yaş ifade edilse de yaşlılığı etkileyen diğer faktörlerde ele alındığında biyolojik, sosyolojik ve psikolojik (Erol ve Tekin, 2021) yaşlanma olmak üzere dört boyut ön plana çıkmaktadır (Çunkuş ve ark., 2019).

Biyolojik Yaşlanma: Gelişim sürecinde vücutta meydana gelen yapısal ve işlevsel değişikliklerdir. Anne karnında başlayan süreçte yaşam şeklimiz biyolojik yaşlanmayı yavaşlatabileceği gibi hızlandıranda bilir. Biyolojik yaşlanma hücrelerin yenilenmemesi nedeni ile meydana gelmektedir (Çunkuş ve ark., 2019; Samancı & Kara, 2018).

Kronolojik Yaşlanma: Doğum tarihi ile açıklanmaktadır (Çunkuş ve ark., 2019; Samancı & Kara, 2018).

Sosyolojik yaşlanma: Bireyin sosyal rollerinin değişmesini ifade etmektedir. Birey geçmiş yaşantısı ve deneyimlerine bağlı olarak yaşlanma döneminden olumlu ya da olumsuz olarak etkilenebilir (Çunkuş ve ark., 2019; Sa-

mancı & Kara, 2018; Aslan & Hocaoglu, 2017).

Psikolojik yaşlanma: Bilişsel fonksiyonlarda, dürtü ve güdülerde ve kişilikte değişimler olması olarak tanımlanmaktadır (Çunkuş ve ark., 2019; Samancı & Kara, 2018).

2. Yaşlılıkta görülen fizyolojik ve psikolojik belirtiler

Hücre, organ ve sistemlerdeki değişikliklerin ve fonksiyonel kayıpların görüldüğü geri dönüşü olmayan süreç olarak ifade edilen yaşlılık sürecinde fizyolojik ve psikolojik değişiklikler görülmektedir (Ağar, 2020). Yaşlılıkta görülen fizyolojik ve psikolojik değişiklikler bireyin; günlük ve iş yaşantısını, çevresi ile uyumu ve iletişimi, bağımlılık düzeylerini etkilemektedir. Yaşlı bireyde patolojik değişiklikleri tanımlayabilmek için yaşlanma sürecinde meydana gelen değişimleri bilmek gerekmektedir (Ağar, 2020; Yıldırım ve ark., 2012). Tablo 1’de yaşlılıkta görülen fiziksel ve psikolojik değişiklikler kısaca sunulmaktadır (Ağar, 2020; Yıldırım ve ark., 2012).

Tablo 1. Fizyolojik ve psikolojik belirtiler

Fizyolojik belirtiler	Psikolojik belirtiler
Solunum Sistemi: Solunum kas gücünde zayıflama, göğüs kafesi ve akciğer parankimindeki yapısal değişiklikler, ventilasyon ve gaz alışverişi anormallikler, Kardiyovasküler Sistem: Kardiyak debi, stroke volüm azalma, damar duvarlarında kalınlaşma, Gastrointestinal Sistem: Diş sağlığının bozulması, ağız kuruluğu, sindirimde zorluk, Endokrin ve İmmün Sistem: Kadınlarda menopoz, erkeklerde testosteron düzeyinde azalma, immün sistemi fonksiyonunda azalma, Nörolojik Sistem: Kognitif değişiklikler, duyu kaybı, Kas İskelet Sistemi: Kas kütlesi ve gücünde azalma, Duyu İşlevleri: Optik özellikler ile ilgili değişiklikler, gözyaşı üreten hücrelerin azalması, işitme kaybı, tat ve koku reseptörleri sayısı ve işlevlerinde azalma, Deri: Hücre yenilenmesinde azalma, Üriner Sistem: Böbreklerin hacminde ve ağırlığında azalma, böbreklerin filtrasyon yeteneğinde azalma.	Psikolojik değişiklikler, kognitif beceriler ve ruhsal davranış değişimleri ile ilgili ortaya çıkmaktadır. Yaşa bağlı ortaya çıkan psikolojik değişiklikler; bireyin iş yaşantısı ve sosyal ilişkilerini etkilemektedir. Yaşla birlikte görülen psikolojik değişikliklerin nedeni sadece yaş değil; hareketsiz yaşam tarzı, çevre koşulları ve var olan sağlık sorunları olabilir. Psikolojik değişiklikler, çeşitli hastalıklar için artmış bir risk faktörüdür. Psikolojik belirtilere yol açabilecek durumlar arasında; Depresyon Deliryum Demans Ölüm Korkusu Uyku Bozuklukları Anksiyete Bozuklukları yer almaktadır.

3. Yaşlanma Teorileri/Kuramları

İnsanoğlu var olduğundan beri yaşlanmayı durdurmanın ve ölümsüzlüğün nedenlerini öğrenmek istemiştir. Yaşlanma sürecinin işleyişini, canlıların sahip oldukları kalıtsal özellikleri açıklamaya çalışan birçok teori bulunmaktadır. Başlangıçtan itibaren kendisiyle ilgili olarak merak ettiği çok sayıdaki sorulardan birkaçı da “Nasıl ve neden zaman içinde yaşılanıyoruz?”, “Acaba genç kalarak uzun süre yaş almak olası mıdır?” gibi sorulardır. Bu sorulara yanıt bulabilmek için gözlemler ve çalışmalar yapılmaktadır. Fakat yaşlanma ile ilgili evrensel olarak kabul edilen, yaşlanma sürecini tek başına açıklayabilen tek bir teori henüz açıklanmamıştır. Her kuram yaşlanmanın bir veya birkaç yönünü açıklamaktadır. Her bilim alanı kendi alanı ile ilgili teoriler geliştirmiştir (Akın, 2006). Bu teorilerden bazıları;

Gen Teorisi (Gene Theory-Programmed Longevity): Yaşlanma sürecinin işleyicini, canlının sahip olduğu kalıtsal özelliğiyle açıklamaya çalışan teoridir. Gen teorisine göre canlının veya canlının yapısını oluşturan hücrelerin yaşam süresi kalıtsal olarak programlanmıştır. Örneğin; kaplumbağalar 300 yıl, filler 70, köpekler 13-14 yıl yaşarlar (Akın, 2006; Jin, 2010). Kalman (1957) yaptığı araştırmada tek yumurta ikizlerinde ömür uzunluğu farkını 36 ay, çift yumurta ikizlerinde 72 ay olarak bulmuştur. Tek yumurta ikizlerindeki ömür uzunluğu farkının, çift yumurta ikilerine göre daha az bulunması, ömür uzunluğuna genetik yapının etkisini göstermektedir. Her türün beklenen ömür uzunluğu belli, fakat o türe ait bireylerin yaşama süreleri kalıtsal yapı ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimleri sonucuna göre, beklenen ömür uzunluğuna daha yakın veya daha gerilerde olabilir. Burada kalıtsal yapıda bulunan modifikatör genler ile ömür uzunluğu farkları saptanabilir (Akın, 2006; Jin, 2010).

Metabolik Hız Teorisi (Metabolic Rate Theory): Yeryüzünde yaşayan hayvanların metabolizma hızları yüksek olanların daha az, metabolizma hızı düşük olanların ise daha fazla yaşadığı görüşüdür. Bu teori ilk olarak Alman fizyolog Max Rubner tarafından ileri sürülmüştür. Rubner, “hayvanların her biri belirli bir miktar enerjiyle dünyaya gelmekte ve sahip oldukları enerji miktarlarını harcadığında ölüm kaçınılmazdır demiştir. At, kedi, inek ve fare gibi hayvanların metabolizma hızları, vücut büyüklükleri ve yaşam sürelerini değerlendiren Max Rubner, metabolizma hızı yüksek olan hayvanların, metabolizma hızı düşük olanlara göre daha az yaşadıklarını görmüştür. Yani hayvanların metabolizma hızıyla yaşam süreleri arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Stres, heyecan, düzensiz uyku, aşırı bedensel yorgunluk, aşırı beslenme gibi olaylar vücudun aşırı yorulmasına ve yaşam süresinin kısalmasına neden olmaktadır. Bu görüşe göre, Yaşantımızı enerji tasarrufu yapacak biçimde düzenleyerek yaşam süresini uzatabiliriz. 1985 yılında Amerika’nın Teksas Üniversitesinde bir grup araştırmacı fareler üzerine kalori kısıtlaması şeklinde yapılan deneylerde farelerde görülen ömür uzamasının, metabolizma

hızının yavaşlatılmasından meydana gelmediğini görmüşlerdir. Araştırmada kalori kısıtlamasına başlandığında gerçekten farelerin metabolizma hızlarının yavaşlatılmasından meydana gelmediğini görmüşlerdir. Çünkü araştırmada, kalori kısıtlamasına başlandığında, gerçekten farelerin metabolizma hızlarının eski düzeyine ulaştığını saptamışlardır. Kartal ve akbaba gibi kuşların metabolizmalarının, aynı büyüklükte olan memelilerin metabolizma çok daha fazla hızlı olmasına rağmen, memeliden daha uzun ömre sahiptir (Nalçacı,1994; Akın 2006). Bu teorinin de diğer teoriler gibi yaşlılığı birçok yönüyle açıkladığı söyleyemeyebiliriz.

Mitokondriyal Yaşlanma Teorisi (Mitochondrial Damage Theory): Mitokondrilerde bulunan mtDNA'ların hücre çekirdeğinde bulunan DNA'lara göre daha yüksek oranda hasar görmeleri nedeniyle, hücrelerin fonksiyonlarını yerine getirmekte giderek güçlük çekmeleri ve bunun sonucunda yaşlanmanın ortaya çıkması teorisidir (Akın,2006).

Telomer teorisi (Telomer Theory): Kromozomlarının her iki kolonunun uç kısımları telomer olarak adlandırılmaktadır. Telomer kısalmasının replikatif yaşam uzunluğunu kontrol edebileceği ilk kez Olovkinov 1973'de tespit edilmiş, fakat telomer yapısı ve fonksiyonu ile ilgili bilgiler 1990 yılında Harley tarafından açıklanmıştır. Vücut hücrelerinin her bölünmesinde yapısında bulunan DNA nükleotidlerinde kopmalar olduğundan telomerlerin boyu biraz daha kısalmaktadır. Kısalma ne kadar fazla ise yaşlanmanın da o derece ilerlediği görüşü mevcuttur (Akın, 2006; Yıldız ve ark.,2009).

Somatik Mutasyon Teorisi (Somatic DNA damage theory): Bu teori, DNA'daki mutasyonların ya da kopma, kısalma gibi diğer hasarların yaşlanmaya neden olduğunu belirtmektedir. Cockayne sendromu olarak bilinen hastalıkta bireylerde genç yaşta yaşlılık belirtileri görülmeye başlamaktadır. Yapılan araştırmalarda bu bireylerde DNA onarımının hiç gerçekleşmediği veya çok yavaş gerçekleştiği tespit edilmiştir (Akın, 2006; Jin, 2010).

Metabolik Artık Birikimi Teorisi (Waste Accumulation Theory): Yaşlandıkça hücrelerdeki metabolik sürecin bir sonucu olarak metabolik artıklar birikerek, hücre, doku, organ ve sistemlerin yaşamsal faaliyetlerinde düzensizliğe yol açmaktadır. Yaşla birlikte hücrede artık madde birikiminin artmasına paralel olarak, hücre fonksiyonunda aksamaların arttığı ve hücrenin yıprandığı sonuçta, doku, organ, organ sistemleri ve canlının yaşlanmaya başladığını ileriye süren bir teoridir (Jin, 2010).

Replikatif Sonlanma Teorisi (Replicative Termination Theory): İlk olarak 1961 yılında Leonard Hayflick tarafından ileri sürülen teori insan vücudundaki hücrelerin sınırlı bir çoğalma kapasitesine sahip olduğu belirtmektedir. Hayflick laboratuvar koşullarında insanın bağ dokusu fibroblast hücrelerinin 80-90 kez bölünebildiğini daha sonra bir daha bölünmediklerini gözlemlemiştir. Bu durum hücre yaşlanmasının laboratuvardaki bir modeli olarak görül-

müş ve replikatif sonlanma teorisi olarak adlandırılmıştır (Akın, 2006).

Mitekonrial Yaşlanma Teorisi (Mitochondrial Damage Theory): Mitokondrilerde bulunan mtDNA'ların hücre çekirdeğinde bulunan DNA'lara göre daha yüksek oranda hasar görmeleri nedeniyle, hücrelerin fonksiyonlarını yerine getirmekte giderek güçlük çekmeleri ve bunun sonucunda yaşlanmanın ortaya çıkması teorisidir (Akın, 2006).

Otoimmün Yaşlanma Teorisi (Autoimmune Aging Theory): Bu teoriye göre yaşlanma, bağışıklık sistemindeki gerilemeye bağlı olarak vücudun dış etkilere karşı kendini savunamamasından değil, bağışıklık sisteminin vücudun kendi hücrelerini tanıyamaz hale gelmesi ve vücut hücrelerini yok etmeye başlamasının sonucu gerçekleşmektedir (Aslan & Hocaoglu, 2017).

Bağışıklık mekanizması teorisi (Immunological Theory): Yaşın ilerlemesine paralel olarak vücudun bağışık sisteminin performansı ve olanaklarında azalmanın görülmesi esasına dayanan bir yaşlılık teorisidir. İmmün sistemdeki bu gerileme, organizmanın yaşlanmasına yol açar ve organizmayı ölüme kadar sürükleyebilir (Akın, 2006; Aslan & Hocaoglu, 2017).

Kullanılmaya Bağlı Eskime Teorisi (Used Connected Aging Theory): Bu teori Eklem ve dişlerin yaşlanma ile birlikte erozyona uğraması gibi yaşlanmanın mekanik ve biyokimyasal özelliklerini kapsamaktadır (Jin, 2010).

Aşınma ve Yıpranma Teorisi (Wear and Tear Theory): Bu teori ilk olarak Alman biyolog August Weismann tarafından 1882 yılında öne sürülmüştür. Aşınma ve yıpranma teorisi temel olarak canlıları makinelere benzetir. Organizmanın makine ve makine sistemlerinde olduğu gibi gün geçtikçe yıpranması, yani eskimesi esasına dayanan bir yaşlanma teorisidir. Makinelerin kullanılmalarına bağlı olarak aşınmaları ve yıpranmaları gibi beden de bir süre sonra uzun yıllar çalışmaya bağlı olarak aşınma ve yıpranmaya başlar. Bu aşınma ve yıpranma, vücudun kendini tamir edemeyeceği boyuta ulaştığında ise yaşlanma süreci başlamış olur. Organizma, yıpranma neticesi homeostatik dengeyi korumada güçlük çekmeye başlar, birikimli olarak devam eden süreçte organizma ölüme kadar sürüklenir. Bu teori yaşlanmanın fizyolojik, psikolojik ve toplumsal yönlerini bir arada ele alarak yaşlanmayı açıklamaya çalışmaktadır. Buna göre kaza, hastalık, ruhsal, fiziksel ve diğer çevresel baskıların artmasına bağlı olarak fizyolojik yetersizliklerin ortaya çıkmasıyla yaşlanma meydana gelmektedir (Akın, 2006).

Evrimsel yaşlanma teorisi (Evolutionary theory aging): Steven Austad tarafından tanımlanan bu teori göre; yaşlanma adı verilen süreç canlıların çevrelerine uyum sağlama mekanizmalarından biridir. Canlıların yaşam sürelerini anlamak ve değerlendirmek için bulunduğu çevreyi ve yaşam koşullarını bilmek gereklidir. Canlıların yaşlılık dönemi ve yaşam uzunluğu dâhil tüm hayatsal faaliyetleri, üremenin başarılı bir şekilde gerçekleşmesine göre ayarlanır. Er-

ken üreme yapabilen türler, enerjisini ve diğer olanaklarını yavrularının başarılı bir şekilde yetişmesine ve hayatta kalmasına harcarken, geç üreme yapan türler enerjilerini vücutlarının bakımına ve tamirine harcamaktadır (Akın, 2006).

Aktivite Teorisi (Activity Teori): Havighurst ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu teori orta yaştaki davranış kalıpları ve değerlerin ileriki yaşlarda da sürdürülerek başarılı bir yaşlılığa ulaşılabileceğini savunmaktadır. Aktivite teorisine göre, yaşlının etkinlik durumunu önceki yaşam biçimi, sosyoekonomik durumu ve sağlık düzeyi belirlemektedir. Bu teori aktif olan yaşlıların aktif oldukları ölçüde yaşamdan haz duyacağı görüşüne dayanır (Kalınkara, 2011; Bölüktaş, 2019).

Yaşamdan Geri Çekilme Teorisi (disengagement theories): Elaine Cumming ve William E. Henry'in geliştirdiği bu teoride yaşlılık fiziksel, psikolojik ve toplumsal açıdan toplumsal yaşamdan aşamalı geri çekilme süreci olarak görülmektedir. Bu görüşe göre, yaşlılığa uyum yapmış birey sosyal ve psikolojik bağlarının azalması biçimindeki gerçeği zihinsel olarak kolay kabul eden, sosyal, kişisel bakımdan ortaya çıkan değişmelere tepki göstermeden uyum sağlayan birey olarak görülmektedir (Kalınkara, 2011).

Modernleşme Teorisi (Modernization Theory): Modernleşme teorisine göre, gelişen toplumlardaki yaşlıların "yapabildikleri" ile teknolojik gelişim hızı ve olanakları denk olamamaktadır. Modernleşme teorisi, modern kültürdeki ikilemli yaşlılık imgelerine nasıl anlam verildiğine ilişkin bir görüşten hareket eder. Bu teoride, toplumlar daha modern hale geldikçe yaşlıların konumunda bir gerilemenin olduğu iddia edilir (Kalınkara, 2011; Bölüktaş, 2019).

Rol Kaybetme Teorisi (Role Theory): Bu teori, insanların sosyal yapılar içinde pozisyonlar işgal ettiğini ve her pozisyonun kendine ait rolleri olduğunu belirtmektedir. Rol kaybetme teorisi, sosyal işlevselliğin uygun sosyal olanakların artırılması ve sosyal benliği geliştirecek normların yaratılması yolu ile sağlanabileceğini ortaya koymaktadır. Bu şekilde yaşlının benliği yeniden ve daha işlevsel bir biçimde tanımlanabilecektir (Kalınkara, 2011).

Süreklilik Teorisi (Continuity Theory): Bu teori, insanların sosyal yapılar içinde pozisyonlar işgal ettiğini ve her pozisyonun kendine ait rolleri olduğunu belirtmektedir. Rol kaybetme teorisi, sosyal işlevselliğin uygun sosyal olanakların artırılması ve sosyal benliği geliştirecek normların yaratılması yolu ile sağlanabileceğini ortaya koymaktadır. Bu şekilde yaşlının benliği yeniden ve daha işlevsel bir biçimde tanımlanabilecektir (Kalınkara, 2011; Bölükbaş, 2019).

4. Yaşlıda geriatrik sendromlar

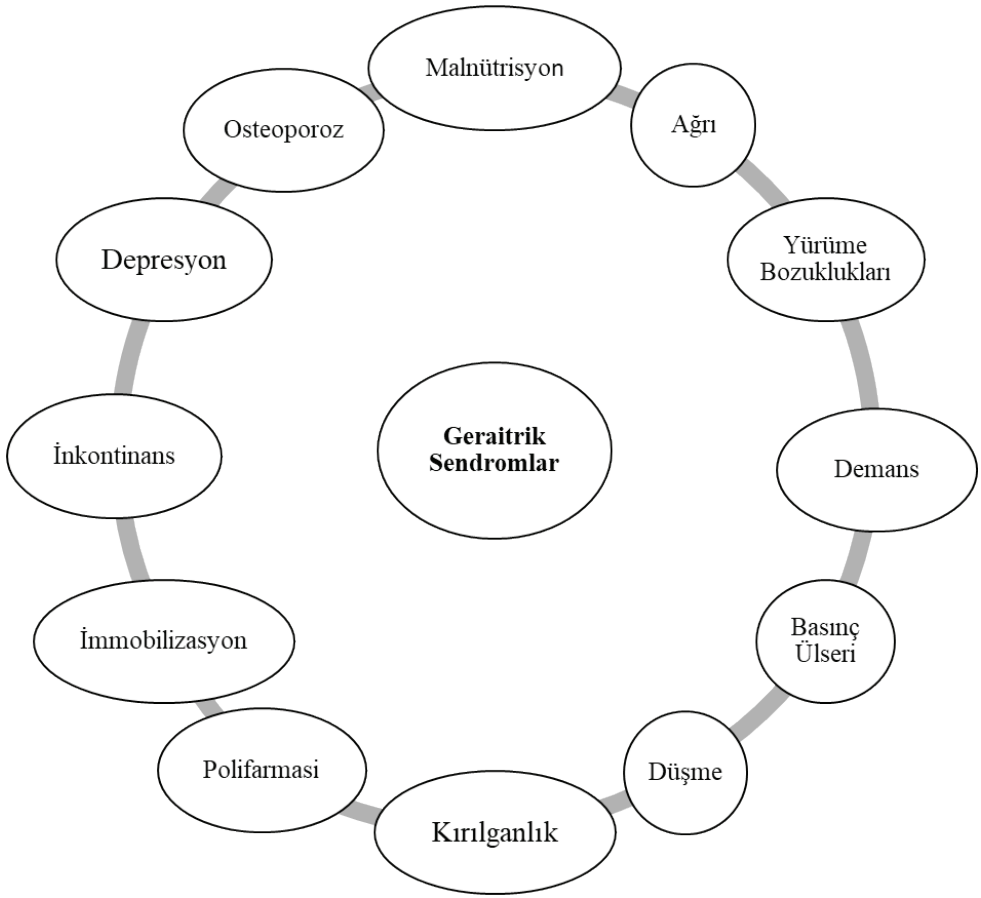
Yaşlılık dönemi birçok hastalığın eşlik edebildiği bir yaşam dönemidir. Kendini semptomlar ile gösteren ve hastalık tanımı ile tam olarak açıklana-

mayan nedenlere bağlı olarak görülebilen klinik durumları ve semptomları açıklayabilmek amacı ile geriatrik sendrom tanımını kullanılmaktadır. Geriatrik sendromlarda belirtiler yaşlanma ile ilişkilendirildiği içim gözden kaçabilmekte ve bireylerde fonksiyon kayıplarına yol açabilmektedir. Yaşam kalitesinde azalmaya neden olan geriatrik sendromlara erken tanı konulması ile hastalığın yükü, hastane yatışları ve tedavi maliyetleri azalmaktadır. Yaşlı nüfusun artması ile birlikte geriatrik sendromlar sağlık alanında ön plana çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada 60-69 yaş arası bireylerin %80'inde en az bir, 80 yaş ve üzeri bireylerin ise %48'inde 4 ve üzeri geriatrik sendrom olduğu belirtilmiştir (Bulut ve ark., 2018). Yaşlı bireylerde geriatrik sendromların değerlendirilmesinde kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılmalı ve hastanın medikal, psikososyal ve fonksiyonel kapasitesini saptamaya yönelik olarak multidisipliner bir tanılama süreci izlenmelidir (Bulut ve ark., 2018). Şekil 1'de Geriatrik sendromlar yer almaktadır. Geriatrik sendrom başlığı altında tanımlanabilen klinik durumlar bir kısmı aşağıda kısaca açıklanmaktadır.

Malnütrisyon: Dokuların gereksinimi olan makro ve mikro besin öğelerinin yeterli miktarda alınamaması sonucu dokularda fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Yaşlanma ile birlikte meydana gelen gastrointestinal sitemdeki fizyolojik değişiklikler (tat almada bozulma, diş kayıpları, mide boşalmasının gecikmesi vb.), bilişsel işlev bozuklukları, kas gücünde azalma, ekonomik yetersizlikler, çevresel etmenler gibi birçok faktör geriatrik popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan malnütrisyonu neden olmaktadır (Keskinler ve ark., 2014). Saka ve ark tarafından yapılan çalışmada yaşlı bireyler Mini Nutrisyonel Değerlendirme testi ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda; malnütrisyon oranı % 13, malnütrisyon riski oranı ise % 31 olarak saptanmıştır (Saka ve ark., 2010).

Üriner İnkontinans: Yaşlı bireylerde en sık görülen geriatrik sendromlara arasında yer almakta ve bireylerin sosyal, fiziksel ve psikolojik durumları üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Yaşla birlikte görülme sıklığı artan üriner inkontinans nedeni ile cilt tahrişi, depresyon, sosyal izolasyon görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada yaşlı bireylerin %44,1'inde, Çinde yapılan bir çalışmada ise %46,8'inde üriner inkontinans gözlenmiştir (Kaya ve ark., 2018, Luo ve ark., 2022).

Sarkopeni: iskelet kas kütleisindeki azalma ile birlikte kas gücünde ve fonksiyonlarında azalma olarak tanımlanmaktadır. Kas kaybı; kırılğanlık, düşme eğiliminde artış, yaşam kalitesinde bozulmaya neden olmakta ölüm riskini arttırmaktadır. Risk altındaki bireylerin tespit edilip direnç egzersizleri, beslenmenin düzenlenmesi, eksik vitamin ve minerallerin replasmanının yapılması bireyin fonksiyonelliğinin artmasını sağlayabilir (Sieber, 2019).



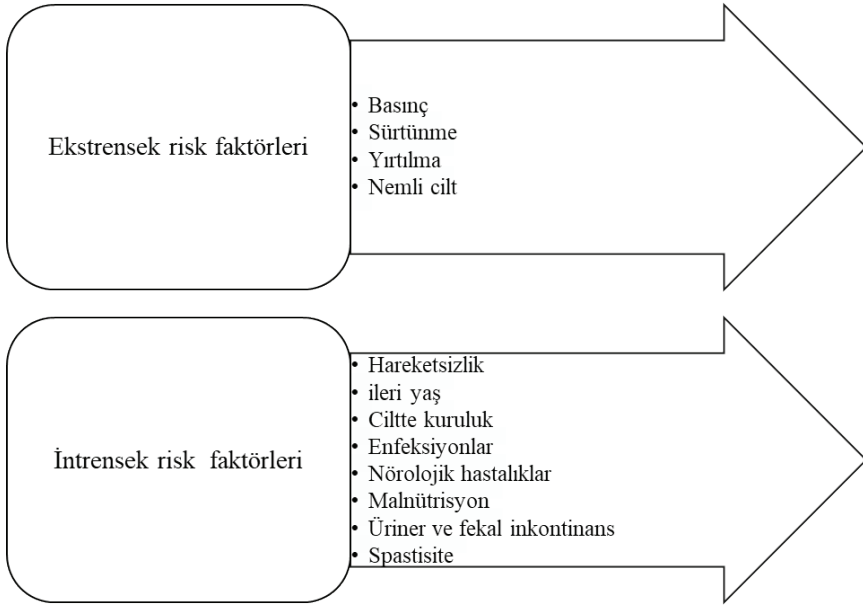
Şekil 1. Geriatrik Sendromlar

Kırılgnlık: Fizyolojik rezervin azalması ve strese karşı artış hassasiyetiyle karakterize bir durumdur. Kırılgnlığın temel bileşenleri olarak yorgunluk, güçsüzlük, azalmış fiziksel aktivite, bilişsel işlev yetersizliği, metabolik işlevlerde bozulma, kas kütlelerinde azalma kırılgnlığın sebepleri arasında yer almaktadır. Kırılgnlık sonucu bireylerde düşme görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada; ileri yaş, düşük eğitim seviyesi, düşük ekonomik düzey, düzenli ilaç kullanımı ve bireyin son 1 yıl içinde düşme öyküsü varlığının kırılgnlık ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Düzgün ve ark., 2021). Kırılgnlık bireyin fiziksel aktivitelerini kısıtlayarak bağımsızlığı ve yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyeceğinden bireyin Tilburg Kırılgnlık Ölçeği, Rockwood ve Mitnitski's Kırılgnlık Ölçeği gibi geçerliliği ve güvenilirliği yapılmış ölçekler ile değerlendirilmesi önemlidir (Sarı & Durna, 2020).

Düşme: 65 yaş ve üzeri nüfus için önemli bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmakla birlikte yaşlı popülasyonun yaklaşık olarak üçte birinin

yılda bir kez düştüğü belirtilmektedir. Düşme sonucu, görülen yaralanmalar, kırıklar bireyin günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede bakım verenin bağımlılığına duyulan ihtiyacın artmasına, hastane yatışlarının artmasına ve yaşam kalitelerinin azalmasına yol açmaktadır. Düşmede risk faktörleri; ileri yaş, polifarmasi, sedanter yaşam tarzı, çevresel faktörler (yetersiz aydınlatma, kaygan zemin), düşük ekonomik düzey, yetersiz beslenme, sağlık hizmetlerine erişimde karşılaşılan sorunlar olarak sıralanabilir (Kılınc ve ark., 2015; Kılınc ve ark. 2021). Kılınc ve ark., 373 yaşlı birey ile yürüttükleri çalışmalarında; kronik hastalığı olan ve yardımcı araç kullananların son bir yıl içerisindeki düşme oranı daha yüksek bulunmuştur (Kılınc ve ark., 2021).

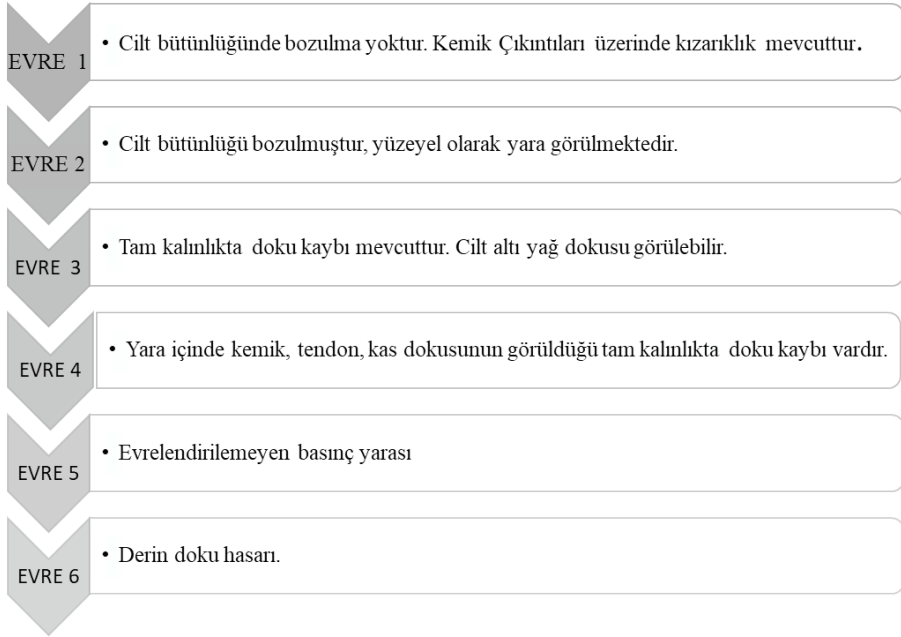
Basınc yaraları: Uygun tedbirlerin alınması ile önlenebilen, deri veya deri altı dokularda, çoğunlukla kemik çıkıntıların üzerinde basınç ve/veya basınçla birlikte olan lokalize doku hasarı olarak tanımlanmaktadır. En sık olarak yoğun bakımda yatan hastalarda görülmektedir ve önlem alınmazsa uzun süre yatan hastalarda %87 oranında basınç yarası gelişebileceği ifade edilmektedir (Uzun & Kaya, 2020). Bası yarası gelişmesine neden olan faktörler şekil 2’ de sunulmaktadır.



Şekil 2: Bası yarası oluşumunda risk faktörleri

Bölgedeki basınca bağlı kan akımının kesilmesi ve doku hipoksisi bası yarasının oluşmasındaki temel nedendir. Bu nedenle risk altındaki bireylerin en tanılanması ve bası yarası gelişimi açısından sık takibi ve oluştuğunda ise tedavisinin başlanması önemlidir. Basınc yarası risk değerlendirmesi için Braden, Norton, Ramstadius, Suriadi ölçekleri kullanılmaktadır (Doğu, 2021).

Yaranın durumu değerlendirilerek uygun tedavi ve iyileşme sürecinin takip edilmesinde yaranın sınıflandırılması önemlidir. European Pressure Ulcer Advisory Panel sınıflaması Basınç yaralarının evrelendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. NPUAP/EPUAP 2014 yılında güncellenmiştir. Sınıflama 6 evrede yapılmaktadır (Doğu, 2021; Sivrikaya & Erdem). Şekil 3’de sınıflama verilmektedir:



Şekil 3. European Pressure Ulcer Advisory Panel/ Ulusal Basınç Ülseri Danışma Paneli sınıflaması

Basınç yaralarının önlenmesinde; cilt destekleri, iki saatte bir pozisyon değişimi, cilt bakımı önemli yer tutmaktadır. Lokal tedavide cerrahi yöntemler uygulanmaktadır (Doğu, 2021; Sivrikaya & Erdem).

Deliryum: Akut olarak gelişmektedir ve başta bilinç olmak üzere çeşitli bilişsel işlevlerde bozulmalarla kendini gösteren bir organik ruhsal bozukluktur. Yoğun bakım hastalarının yaklaşık olarak %80’ini etkilediği belirtilmektedir. Demans, komorbidite, ileri yaş, görme ve işitme bozuklukları malnütrisyon risk faktörleridir. Çevresel faktörler, fiziksel kısıtlama, ilaçlar, enfeksiyonlar, dehidratasyon tetikleyici faktörler olarak tanımlanmaktadır. Hiperalert-hiperaktif (Aşırı uyarılmışlık, hareketlilik), hipoalert-hipoaktif uyuklama, hareketsizlik) ve ikisinin karışımı şeklindeki karma tip olmak üzere üç alt tipi tanımlanmıştır. Hastanede yatan ve deliryum açısından risk altında olan bireylerin sağlık çalışanları tarafından günlük olarak oryantasyon

değerlendirilmelerinin yapılması erken tanı konmasını sağlayabilir (Keskinler ve ark., 2014).

Polifarmasi: Literatürde net bir tanımı bulunmamakla birlikte İki, dört ya da beş ve daha fazla ilacın kullanımı polifarmasi olarak tanımlanmaktadır. Yaşlı bireylerde çoklu ilaç kullanımı ilaç yan etkileri ve ilaç etkileşimi ile sonuçlanmaktadır. Öztürk ve Uğraş yaptıkları çalışmada; e %38'i 5 ve daha fazla ilacı birlikte kullandıklarını bulmuşlardır (Öztürk & Gülen Uğraş, 2017). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada; 65 yaş ve üzeri bireylerin %59,4'ünün uygunsuz ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Yaşlı hastalarda polifarmasinin önlenmesi için tedavi protokolü öncesi geriatrik değerlendirme yapılması önemlidir (Bozkurt ve ark., 2019).

5. Yaşlılıkta yaşam kalitesi

Çok boyutlu bir kavram olan yaşam kalitesi, bireyin yaşadığı kültür ve sosyal çevre içerisindeki istekleri amaçları, beklentileri doğrultusunda hayat-taki durumunu algılaması ile ilgilidir. Tıpta ise yaşam kalitesi var olan hastalık ve hastalığın tedavi sonucunun bir göstergesi olarak ifade edilmektedir. Yapılan çalışmalar yaşam kalitesinin nesnel sorunlardan çok kişisel mutluluk ve öznel yaşam doyumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Flanagan'a göre yaşam kalitesi Boyutları Şekil 4' de sunulduğu gibi 5 alanda 15 yaşam kalitesi ögesini içermektedir (Toper & Özpolat 2023).

Flanagan'a göre yaşam kalitesi Boyutları				
Fiziksel ve maddi refah *Finansal güvenlik *Kişisel güvenlik	Diğer insanlarla ilişkiler *Eş ile ilişkiler *Çocuk sahibi olmak ve çocuk ile ilişkiler *Ebeveynler, kardeşler veya diğer kişiler ile ilişkiler *Arkadaşlarla ilişkiler	Sosyal, Toplumsal ve Sivil Faliyetler *Diğer insanlara yardım etme Yerel ve ulusal yönetimlerle ilgili faaliyetler	Kişisel gelişim ve kendini gerçekleştirme *Entellektüel olma *Kişisel anlayış ve planlama *Mesleki rol *Yaratıcılık	Rekreasyon *Sosyalleşme *Pasife ve gözlemsel etkinliklere katılma *Aktif ve katılımcı eğlence aktiviteleri

Şekil 4: Flanagan'a göre yaşam kalitesi Boyutları

Yaşlıkta; sağlık durumu, ekonomik durum, sosyal yaşam, ekonomik özgürlük, çalışma durumu, ihmal ve istismara uğrama, engellilik gibi birçok etmen yaşam kalitesini etkilemektedir (Altay ve ark. 2016; Boylu & Paçacıoğlu, 2016). Yaşam kalitesi ölçümü, objektif (gelir, eğitim, sağlık koşulları vb.) ve sübjektif (yaşamdan duyulan memnuniyet) olarak iki açıdan değerlendirilmektedir. Yaşlı bireylerde; genel yaşam kalitesi ölçekleri kullanılabildiği gibi, Yaşlılar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (WHOQOL-OLD). Yaşlılar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (CASP-19) de kullanılmaktadır (Toper & Özpolat 2023). Sağlık çalışanları tarafından güvenilirlik-geçerlilik çalışması yapılan ölçekler kullanılarak yaşlıların yaşam kalitesi ve yaşam kalitesini etkileyen faktörler belirlenmelidir. Yaşlı bireylerde yaşam kalitesini yükseltmek için; yaşlı bireylerin sağlığının korunması ve geliştirilmesine yönelik ulusal ve uluslararası politikalar geliştirilmeli, eğitimler verilmeli (Çayak & Erol, 2022) ve yaşama aktif olarak katılımı sağlanarak üretkenlikleri desteklenmelidir.

Kaynakça

- Ağar, A. (2020). Yaşlılarda ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*, 3(3), 347-354.
- Akın, G. (2006). Gerontoloji her yönüyle yaşlılık. Ankara. Palme yayıncılık.
- Altay, B., Çavuşoğlu, F., & Çal, A. (2016). Yaşlıların sağlık algısı, yaşam kalitesi ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini etkileyen faktörler. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 15(3), 181-189.
- Altındış, M. (2013). *Yaşlıda Güncel Sağlık Sorunlarına Yaklaşım*. İstanbul. İstanbul Tıp Kitabevi.
- Aslan, M., & Hocaoglu, Ç. (2017). Yaşlanma ve yaşlanma dönemiyle ilişkili psikiyatrik sorunlar. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(1), 53-62.
- Boylu, AA., & Paçacıoğlu, B. (2016). Yaşam kalitesi ve göstergeleri. *Akademik Araştırmalar ve Çalışmalar Dergisi (AKAD)*, 8(15), 137-150.
- Bozkurt, E., Parlar, A., & Arslan, SO. (2019). Yaşlı hastalarda uygunsuz ilaç kullanımının incelenmesi ve polifarmasi varlığı. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 1254-1266.
- Bölüktaş, RP. (2019). Yaşlanma teorileri ve geriatrik değerlendirme. İstanbul Üniversitesi Açık ve Uzaktan Eğitim Fakültesi. İstanbul.
- Bulut, EA., Soysal, P., & Isik, AT. (2018). Frequency and coincidence of geriatric syndromes according to age groups: single-center experience in Turkey between 2013 and 2017. *Clinical interventions in aging*, 1899-1905.
- Çayak, S. & Erol, İ., (2022). Öğretmenlerin değişime hazır olmaları ile okulların yenilikçilik düzeyleri arasındaki ilişki. *Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi*, 23(2), 1529-1558.
- Çunkuş, N., Yiğitoğlu, GT., Akbaş, E. (2019). Yaşlılık ve toplumsal dışlanma. *Geriatrik Bilimler Dergisi*, 2(2), 58-67.
- Doğu, Ö. (2021). Basınç ülseri takip ve tedavisinde kullanılan ölçekler. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 24(3), 199-208
- Düzgün, G., Üstündağ, S., Karadakovan, A. (2021). Yaşlılarda kırılabilirliğin değerlendirilmesi. *Florence Nightingale J Nurs*. 2021; 29(1): 2-8.
- Ekici, E. (2020). Covid 19 pandemisi sürecinde yaşlı bireylerin bakım yönetimi. *Halic Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(3), 145-152.
- Erol, İ. & Tekin, Ö. E. (2021). Covid-19 Sürecinde Eğitime Devam Eden Öğrencilerin Sınav Kaygısı ve Psikolojik Sağlamlıklarının Karma Metodoloji ile İncelenmesi. *OPUS International Journal of Society Researches*, 18(44), 7818-7854.
- Gacar, MN. (2009) *Adı Eylül Sağlık bilimlerinde yaşlılık*. İstanbul. Nobel Matbaacılık
- Güldemir, E., & Can H. (2023). Nörobilişsel Yaşlanma Modelleri: Kaybedilenin Telafisi Mümkün mü?. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, (51), 437-453.

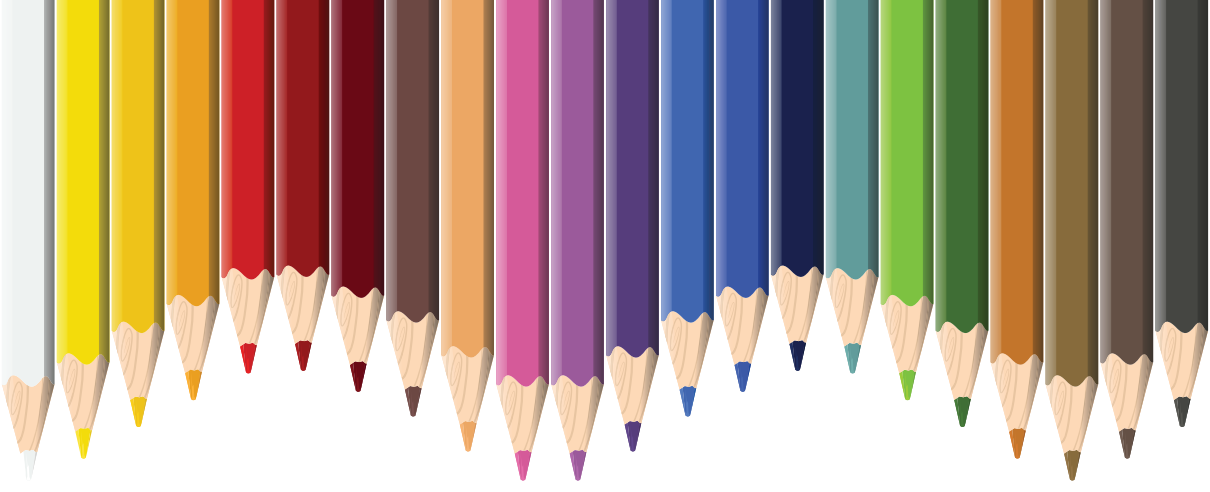
- Jin, K. (2010). Modern biological theories of aging. *Aging and disease*, 1(2), 72.
- Kalınkara, V. (2011). Temel Gerontoloji Yaşlılık Bilimi, Nobel Medikal Yayıncılık, Ankara
- Kaya, D., Koçyiğit, SE., Dokuzlar, Ö., Soysal, P., Işık, AT. (2018). Geriatri poliklinik olgularında geriatrik sendromlar: 1048 olgunun analizi. *Ege Journal of Medicine*. 57(1): 31-35.
- Keskinler, MV., Tufan, F., & Oğuz, A. (2013). Geriatrik sendromlar. *Okmeydanı tıp dergisi*, 29(2), 41-48.
- Kılıç, D., Ata, G., & Hendekci, A. (2021). Yaşlılık döneminin önemli sağlık sorunlarından biri: düşme ve düşmeyi etkileyen faktörler. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(2), 517-523.
- Kılınç, Ö., Polat, S. T., Turla, A., & Aydın, B. (2017). Samsun’da yaşlılık dönemi düşmeler: 2010-2015. *Adli Tıp Bülteni*, 22(1), 21-26.
- Luo, Y., Zou, P., Wang, K., Li, X., Wang, J. (2022). Prevalence and risk factors of urinary incontinence among elderly adults in rural China. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*. 2022; 49(1): 78-86.
- Nalçacı, E. (1994). Evrim ve yaşlanma sürecinde antioksidan savunma. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 47(3).
- Öztürk, Z., & Uğraş, KG. (2017). Drug use and polypharmacy in elderly patients. *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital*, 27(2), 103-108.
- Saka, B., Kaya, O., Ozturk, GB., Erten, N., & Karan, MA. (2010). Malnutrition in the elderly and its relationship with other geriatric syndromes. *Clinical nutrition*, 29(6), 745-748.
- Sarı, MK., & Durna, Z. (2022). Geriatrik Sendromlar ve Bakım. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 9(1), 39-46.
- Sieber, CC. (2019). Malnutrition and sarcopenia. *Aging clinical and experimental research*, 31, 793-798
- Sivrikaya, SK., & Erdem, G. (2019). Kronik Hastalıklarda Yara Bakımı. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(2), 99-104.
- Tekin, ÇS., & Kara, F. (2016). Dünyada ve Türkiye’de Yaşlılık. *Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Dergisi (IBAD)*, 3(1), 219-229.
- Toper, F., & Özpolat, AO. (2023). Yaşlılıkta Yaşam Kalitesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(1), 341-351.
- Uzun, Ö. & Kaya, U. (2020). Yatan Hastalarda Basıncı Yarısı Risk Faktörlerinin Belirlenmesi: Bir Üniversite Hastanesi Araştırması. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi*, 4(3), 158-166.
- World Health Organization, Ageing and health, Key facts. Erişim: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-andhealth>. Erişim tarihi: 25.11.2023
- Yakar, M., & Özgür, EM. (2022). Türkiye’de Nüfus Yaşlanması, Yerel Düzeyde Teh-

like Çanları Çalışıyor!. *Coğrafya Dergisi*, (44), 231-250.

Yaşlanma. Erişim: <https://tdk.gov.tr/> Erişim tarihi: 25.12.2023.

Yıldırım, B., Özkahraman, Ş., & Ersoy, S. (2012). Yaşlılıkta görülen fizyolojik değişiklikler ve hemşirelik bakımı. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(2), 19-23.

Yıldız, M., Arası, S, Duman, D. (2009). Telomerlerin Yaşlanma ve Kansere İlişkisindeki Rolü, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 66 (4): 187-195.



Bölüm 23

KOKLEAR İMPLANT KULLANAN YETİŞKİN BİREYLERİN CİHAZ MEMNUNİYETİ VE BAŞ DÖNMESİYLE İLİŞKİLİ YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ¹

Ebru ÇELİK²

Gülce KİRAZLI³

Tayfun KİRAZLI⁴

¹ Bu çalışma, Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Yüksek Lisans Programı öğrencisi Ebru Çelik'in, Prof.Dr.Tayfun Kirazlı tez danışmanlığında yürütülen yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

² Ody ve Konuşma Boz. Uzm., Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Yüksek Lisans Programı, ORCID No: 0009-0003-2312-1411

³ Dr.Öğr.Üyesi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, ORCID No: 0000-0001-7108-9987

⁴ Prof.Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ORCID No: 0000-0002-5284-8842

Giriş

Koklear implant (Kİ), ileri veya çok ileri derecedeki işitme kayıplarında işitme fonksiyonunu yeniden sağlamak için kullanılan bir cihazdır. Kİ, kokleaya yerleştirilen elektrodlar aracılığıyla kokleadaki işitsel sinir uçlarını elektriksel uyaranlarla aktive ederek işitme yeteneğini yeniden kazandırmayı hedefler (Filipo vd., 2006; Møller, 2006).

Koklear implantla sağlanan işitsel faydaları değerlendirirken, sadece od-yolojik faktörleri değil, aynı zamanda psikososyal etkenleri de birlikte göz önünde bulundurmak önemlidir. Bireyin işitme performansının yanı sıra, günlük yaşam aktivitelerinde, sosyal ilişkilerinde, genel yaşam perspektifinde ve kişisel özgüveninde meydana gelen değişiklikler de kritik bir rol oynar (Akdoğan vd., 2007).

Koklear implant kullanımı, ileri ve çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı olan ve işitme cihazlarından yeterli fayda sağlayamayan hastalarda işitme kaybının olumsuz etkilerini önemli ölçüde azaltmaktadır. Koklear implant sonrası değerlendirme sürecinde, sadece işitme performansı değil, aynı zamanda işitme kaybının diğer yaşamsal alanlarda yaratabileceği olumsuz etkiler de dikkate alınmalıdır. Bu değerlendirmeler, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve rehabilitasyon sürecinde kapsamlı bir destek sağlamak için önemlidir (Akdoğan vd., 2007). Bu anlamda Kİ başarısını arttırmada, sadece işitme kaybının telafi edilmesine yönelik yapılan değerlendirmeler yeterli değildir. Bu kullanıcılarda, dil ve konuşma becerileri, sosyal yaşam, psikososyal durum, denge, baş dönmesi, cihaz memnuniyeti ve yaşam kalitesi de değerlendirilmelidir (Krabbe vd., 2000; Loeffler vd., 2014).

Literatürde yapılan çalışmalarda, Kİ operasyonu sonrasında hastaların genel sağlık, sosyal işlevsellik, duygusal ve psikolojik durumlarında iyileşme görülmüştür (Krabbe vd., 2000; Akdoğan vd., 2007). Öte yandan, Kİ cerrahisi sırasında ve sonraki süreçte, farklı komplikasyonlar meydana gelebilir. Baş dönmesi ve denge kaybı hissi, bu komplikasyonlardan biri olarak öne çıkmaktadır (Todt vd., 2008). Cerrahi operasyonun yapıldığı anatomik bölge vestibüler organa yakın olduğu için, Kİ kullanıcılarında vestibüler fonksiyonları etkileyebilecek sorunlar görülebilir. Elektrotların yerleştirilmesi sırasında ortaya çıkabilecek travmaya, kokleostomiye bağlı akut seröz labirentit, labirentteki yabancı cisimlere reaksiyon, endolenfatik hidrops ve elektrik stimülasyonu gibi durumlar örnek olarak gösterilebilir (Saraç vd., 2020). Bu vestibüler etkilenmeler sonucunda hastalarda kısa veya uzun süreli baş dönmesi ve denge-sizlik ortaya çıkabilir.

Bu çalışmanın amacı, Kİ'li yetişkin hastaların subjektif olarak algıladıkları Kİ memnuniyetini, baş dönmesi/sersemlik hissi, denge durumu ve genel sağlıklarıyla ilişkilendirilmiş yaşam kalitesini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Şubat 2020- Nisan 2020 tarihlerinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alınmıştır (06/02/2020 tarihli ve 20-2T/25 numaralı kurul kararı). Araştırmaya katılmaya gönüllü olan tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamışlardır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Kİ ameliyatı olan ve 18-65 yaş arası 33 katılımcı çalışmada yer almıştır.

Üç aydan daha uzun süredir Kİ kullanan, bilişsel, psikolojik ve nörolojik tanılı bir rahatsızlığı olmayan, Kİ ayarlarını düzenli olarak yaptıran, anadili Türkçe olan, testlere koopere olabilen ve anket formlarını eksiksiz tamamlayan katılımcılar çalışmaya dahil edilmiştir.

Katılımcılara sırasıyla demografik bilgi formu, Vertigo Symptom Skalası (VSS)-Kısa Formu, Baş Dönmesi Engellilik Envanteri (DHI), Uluslararası İşitme Cihazı Değerlendirme Envanteri (IOI-HA) ve İşitme İmplantı Ses Kalitesi İndeksi (HISQUI) ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeği uygulanmıştır.

Demografik bilgi formu, Kİ ile ilişkili bilgiler (Kİ tarafı, günlük kullanım süresi, Kİ ameliyat olma zamanı) ve tıbbi anamnez (geçmişte geçirilen kulak enfeksiyonları vs, nörolojik problemlere yönelik şikayetler, nörolojik veya psikolojik hastalık varlığı, kronik ve metabolik hastalıklar vs) hakkında soruları içermektedir.

Vertigo Symptom Skalası (VSS)-kısa formu, Yardley ve diğerleri (1992) tarafından geliştirilmiş olup baş dönmesi ve/veya dengesizlik hissinin sebep olduğu şikayetler ve buna eşlik eden semptomların değerlendirilmesini içerir. Baş dönmesi hissi süresi ve buna eşlik eden anksiyete, otonomik ve somatik semptomların ölçülmesini amaçlar. 15 maddeden oluşan ölçek, hastadan son bir ayda yaşadığı yakınmaların sıklığına yönelik soruları cevaplaması istenir. 0-60 puan arası skor elde edilmekte ve ölçek skorunda artış oluşu baş dönmesi yakınmalarında artışa işaret etmektedir. 12 puandan düşük skor düşük şiddetli baş dönmesini, 12 ve üstü puan ise yüksek şiddetli baş dönmesini göstermektedir (Yardley vd., 1992; Yardley vd., 1998; Yanık vd., 2008). Anketin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Yanık ve diğerleri (2008) yapmıştır (Yanık vd., 2008).

Baş dönmesi Engellilik Envanteri (Dizziness Handicap Inventory-DHI), 1990 yılında Jacobson ve Newman (1990) tarafından geliştirilmiştir. Amacı, baş dönmesinin hasta üzerinde günlük yaşamdaki fiziksel, fonksiyonel ve emosyon etkilerini belirlemektir. 25 maddeden oluşan ölçekte, 0-100 arası puan alınabilmektedir. Skorun artması, baş dönmesi yakınması ve günlük yaşamda yarattığı engellilik algısında artışı göstermektedir (Jacobson ve New-

man, 1990). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması, Karapolat ve diğerleri (2010) tarafından yapılmıştır (Karapolat vd., 2010).

Cox ve diğerleri (2002) tarafından geliştirilen *Uluslararası İşitme Cihazı Değerlendirme Envanteri (International Outcome Inventory for Hearing Aids) (IOI-HA)*, hastaların işitme cihazından yarar ve memnuniyetini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Her maddeden 1-5 arası puan alınmakta ve en yüksek 35 puan elde edilebilmektedir. Puan arttıkça, işitme cihazından yarar ve memnuniyet düzeyi de artış göstermektedir (Cox vd., 2002). Serbetçioğlu ve diğerleri (2009), Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını yapmıştır (Serbetcioglu vd., 2009).

İşitme İmplantı Ses Kalitesi İndeksi (Hearing Implant Sound Quality Index) (HISQUI), Kİ kullanıcılarının günlük yaşamlarındaki algıladıkları subjektif ses algısını değerlendirmek ve Kİ'den aldıkları işitsel faydayı belirlemek için kullanılır (Amann ve Anderson, 2014; Lassaletta vd., 2015). Ölçekte, müzik seslerini tanıma, ses lokalizasyonu, telefonda konuşma, tv izleme veya radyo dinleme (gürültülü konuşma varlığında), konuşmalara katılma (gürültülü konuşma), kamuya açık durumlarda konuşmayı anlama (konuşma gürültüsü varlığında), farklı sesleri / konuşmacıları ayırt etme becerileri değerlendirilmektedir (Amann ve Anderson, 2014; Calvino vd., 2016; Mertens vd., 2015). 29 sorudan oluşan HISQUI'den toplam 29-203 puan arasında bir sonuç elde edilmekte ve toplam puandaki artış, kullanıcının günlük yaşamında algıladığı ses kalitesindeki artışı göstermektedir.

Kısa Form-36 (Short Form-36) (SF-36) yaşam kalitesi ölçeği, hastanın son dört haftayı göz önüne alarak fiziksel fonksiyon, fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlamaları, bedensel ağrı, sosyal fonksiyon, genel ruh sağlığı (psikolojik iyilik hali ve psikolojik sıkıntı), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlamaları, canlılık (enerji / yorgunluk) ve genel sağlık algısı alt alanlarındaki yaşam kalitesini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Toplam 0-100 puan arasında skor alınabilmekte ve skor artışı yaşam kalitesindeki artışı göstermektedir. Koçyiğit ve diğerleri (1999), Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını yapmıştır (Koçyiğit vd., 1999).

İstatistiksel Analiz

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 programı ile veriler analiz edilmiştir. Verilerin analizi için ilk adım, uygulanacak testleri belirlemek amacıyla karşılanması gereken varsayımları test etmektir. Dağılımın normalliğini değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanılmış, normal dağılımın diğer varsayımları olan basıklık ve çarpıklık değerleri ile histogram grafiği de göz önüne alınmıştır. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmada Mann-Whitney U testi tercih edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman ve Pearson korelasyon katsayıları kullanılmıştır. Elde edilen değerlerin anlamlılığını değerlendirmek için ise 0.05 anlamlılık

düzeyi ölçüt olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Bu Çalışmada, 18-65 yaş aralığında Kİ kullanan 16 kadın (%48,5), 17 erkek (%51,5) olmak üzere toplam 33 gönüllü katılımcı yer almıştır. Araştırmada yer alan 33 katılımcının yaş ortalaması $30,94 \pm 16,04$ 'tür.

24 katılımcının sağ kulağında ve 9 katılımcının sol kulağında Kİ mevcut olup, katılımcılar karşı kulaklarında işitme cihazı kullanmamaktadır.

Demografik bilgi formuna göre, katılımcıların %15,2'sinde baş dönmesi-denge şikayetine yönelik yakınması saptanmıştır.

Tablo 1'de, yaş, Kİ kullanım süresi (ay) ve günlük Kİ kullanım süreleri (saat) ile baş dönmesi/sersemlik hissi ve denge sorunu durumlarını karşılaştıran sonuçlar gösterilmiştir.

Tablo 1. Yaş, koklear implant kullanım süresi ve gün içinde Kİ kullanım sürelerinin baş dönmesi/sersemlik hissi ve denge şikâyeti durumuna göre karşılaştırılması

Baş Dönmesi/Sersemlik Hissi-Denge Problemi Şikayeti		n	$\bar{X}$ sıra	Median	z	p
Yaş	Var	5	12,10	19,00	-1,23	0,22
	Yok	28	17,88	22,50		
Koklear İmplant Kullanım Süresi (Ay)	Var	5	21,40	139,00	-1,10	0,27
	Yok	28	16,21	60,00		
Gün İçinde Koklear İmplant Kullanım Süresi (Saat)	Var	5	21,90	15,00	-1,24	0,21
	Yok	28	16,13	12,50		

z: Man Whitney-U testi

Toplamda 5 hastanın baş dönmesi şikayeti bulunmakta olup, bu hastaların yaş ortalaması 19'dur. Baş dönmesi şikayeti olmayan 28 hastanın yaş ortalaması ise 22.50'dir. Koklear implant kullanım süresi (ay), gün içindeki Kİ kullanma süresi (saat) ve yaş değişkenleri ile baş dönmesi şikayeti durumu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 1).

Katılımcıların demografik bilgileri ve ölçeklerden aldıkları puanlara ilişkin sonuçlar Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Demografik bilgiler ve ölçek puanlarına ilişkin bulgular

Değişkenler	$\bar{X}$	Median	Ss	Min.	Maks.
Koklear İmplant Kullanım Süresi (Ay)	89,88	62,00	68,81	5,00	240,00
Gün İçinde Koklear İmplant Kullanım Süresi (Saat)	13,09	13,00	2,60	8,00	18,00
Baş Dönmesi Engellilik Envanteri (DHI)	8,85	4,00	12,66	0,00	56,00
Vertigo Symptom Skalası (VSS)	4,30	2,00	5,83	0,00	28,00
IOI-HA	30,64	32,00	3,50	21,00	35,00
HISQUI	136,03	139,00	32,39	69,00	194,00
Sf-36					
Fiziksel Fonksiyon	91,82	100,00	13,74	45,00	100,00
Fiziksel Rol Güçlüğü	85,61	100,00	28,66	0,00	100,00
Emosyonel Rol Güçlüğü	84,85	100,00	27,75	0,00	100,00
Enerji (Vitalite)	52,58	55,00	15,26	25,00	90,00
Ruhsal Sağlık	64,12	64,00	13,28	36,00	92,00
Sosyal İşlevsellik	82,58	87,50	18,99	37,50	100,00
Ağrı	82,80	90,00	21,00	12,50	100,00
Genel Sağlık Algısı	66,06	70,00	18,49	35,00	95,00

Koklear implant kullanıcılarının ortalama Kİ kullanım süresi 89,88 aydır. Kullanıcıların günlük koklear implant kullanım süresi ise ortalama 13,09 saattir.

Katılımcıların DHI puanı ortalama olarak 8,85’tir. Vertigo Symptom Scale (VSS) puanı ortalama olarak 4,30 bulunmuştur. IOI-HA puan ortalaması 30,64 iken, HISQUI puanı ortalama 136,03’tir.

SF-36 alt parametrelerinden fiziksel fonksiyon ortalama değeri 91,82 olarak kaydedilmiştir. Emosyonel rol güçlüğü ortalama puanı 84,85 ve fiziksel rol güçlüğü ortalaması 85,61’dir. Enerji (vitalite) ortalama puanı 52,58 olarak belirlenmiştir. Ruhsal sağlık ortalama puanı 64,12, sosyal işlevsellik ortalama puanı 82,58 olarak gözlemlenmiştir. Ağrı ortalama puanı 82,80 ve genel sağlık

algısı ortalama puanı 66,06 olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Yaş ile diğer değişkenler karşılaştırılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Yaş ile ölçeklerin puanları ve gün içinde Kİ kullanım süresi değişkenleri arası ilişkinin incelenmesi

	YAŞ	
	r	p
IOI-HA	-0,23	0,19
HISQUI	-0,20	0,27
DHI	-0,27	0,13
VSS	-0,31	0,08
Enerji (Vitalite)	-0,19	0,28
Ruhsal Sağlık	-0,07	0,70
Sosyal İşlevsellik	-0,16	0,39
Genel Sağlık Algısı	-0,20	0,26
Fiziksel Fonksiyon	-0,29	0,11
Fiziksel Rol Güçlüğü	-0,44	0,01
Emosyonel Rol Güçlüğü	-0,01	0,95
Ağrı	0,07	0,68
Gün İçinde Koklear İmplant Kullanım Süresi (Saat)	-0,29	0,09

Yaş ile IOI-HA, HISQUI, DHI, VSS ve SF-36'nın alt kategorileri (emosyonel rol güçlüğü, genel sağlık algısı, enerji (vitalite), sosyal işlevsellik, ruhsal sağlık, fiziksel fonksiyon, ağrı) ve gün içindeki Kİ kullanma süresi (saat) değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p>0,05$). Yaş ile fiziksel rol güçlüğü puanları arasında ise, istatistiksel olarak anlamlı, ters yönde orta düzeyde korelasyon bulunmuştur ($r:-0,44$ $p<0,05$) (Tablo 3).

Koklear implant kullanım süresi (ay) ile ölçeklerden elde edilen puanlar arasındaki ilişkinin sonuçları Tablo 4'dedir.

Tablo 4. *Koklear implant kullanım süresi (ay) ile ölçek puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi*

	Koklear İmplant Kullanım Süresi (Ay)	
	r	p
IOI-HA	0,46	0,01
HISQUI	0,16	0,38
DHI	0,08	0,67
VSS	0,17	0,35
Enerji (Vitalite)	0,31	0,08
Ruhsal Sağlık	0,22	0,23
Sosyal İşlevsellik	0,02	0,90
Genel Sağlık Algısı	0,21	0,23
Fiziksel Fonksiyon	0,11	0,55
Fiziksel Rol Güçlüğü	0,28	0,11
Emosyonel Rol Güçlüğü	0,06	0,73
Ağrı	-0,25	0,16

Koklear implant kullanım süresi (ay), HISQUI, DHI, VSS, ağrı, ruhsal sağlık, enerji (vitalite), sosyal işlevsellik, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü ve genel sağlık algısı değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Öte yandan, Kİ kullanım süresi (ay) ile IOI-HA puanları arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon gözlemlenmiştir ($r: 0,46$ $p<0,05$) (Tablo 4).

Gün içinde Kİ kullanım süresi (saat) ile ölçek değişkenler arasındaki ilişkinin sonuçları Tablo 5’dedir.

Tablo 5. *Gün içinde koklear implant kullanım süresi (saat) ile ölçek değişkenler arası ilişkisinin incelenmesi*

Gün İçinde Koklear İmplant Kullanım Süresi (Saat)		
	r	p
IOI HA	-0,10	0,57
HISQUI	-0,22	0,22
DHI	0,24	0,18
VSS	0,38	0,03
Enerji (Vitalite)	-0,15	0,41
Ruhsal Sağlık	-0,04	0,81
Sosyal İşlevsellik	0,06	0,75
Genel Sağlık Algısı	0,20	0,26
Fiziksel Fonksiyon	0,03	0,87
Fiziksel Rol Güçlüğü	0,07	0,71
Emosyonel Rol Güçlüğü	-0,25	0,16
Ağrı	0,02	0,93

Gün içindeki Kİ kullanma süresi (saat) ve IOI HA, HISQUI, DHI, ağrı, ruhsal sağlık, genel sağlık algısı, enerji (vitalite), sosyal işlevsellik, , fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak, gün içindeki Kİ kullanma süresi (saat) ile VSS puanları arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon tespit edilmiştir ($r: 0,38$ $p<0,05$) (Tablo 5).

Ölçek puanları arasındaki ilişkinin sonuçları Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Ölçek puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi

		DHI	VSS	IOI HA	HISQUI
VSS	r	0,72			
	p	0,01			
IOI HA	r	-0,31	-0,18		
	p	0,08	0,31		
HISQUI	r	-0,21	-0,22	0,43	
	p	0,25	0,22	0,01	
Fiziksel Fonksiyon	r	-0,30	-0,09	0,09	0,32
	p	0,09	0,61	0,62	0,07
Fiziksel Rol Güçlüğü	r	-0,08	-0,07	0,24	0,23
	p	0,65	0,68	0,19	0,20
Emosyonel Rol Güçlüğü	r	-0,57	-0,38	0,30	0,22
	p	0,01	0,03	0,09	0,22
Enerji (Vitalite)	r	-0,30	-0,13	0,26	0,02
	p	0,09	0,47	0,14	0,89
Ruhsal Sağlık	r	-0,22	-0,25	0,01	0,18
	p	0,23	0,16	0,98	0,31
Sosyal İşlevsellik	r	-0,26	-0,05	0,32	0,30
	p	0,15	0,77	0,07	0,09
Ağrı	r	-0,39	-0,31	-0,08	0,12
	p	0,02	0,08	0,65	0,51
Genel Sağlık Algısı	r	-0,24	-0,11	0,21	0,10
	p	0,17	0,53	0,24	0,59

Baş dönmesi engellilik envanteri (DHI) puanları ile Vertigo Symptom Skalası (VSS) puanları arasında yüksek derecede pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir (r: 0,72). Ayrıca, DHI puanları ile emosyonel rol güçlüğü puanları arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon bulunmuştur (r: -0,57). Baş dönmesi engellilik envanteri (DHI) puanları ile ağrı puanları arasında da orta düzeyde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r: -0,39, $p<0,05$).

Baş dönmesi engellilik envanteri (DHI) puanları ile IOI HA, HISQUI, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, enerji (vitalite), ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik ve genel sağlık algısı puanları arasında herhangi bir anlamlı ilişki belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Vertigo Semptom Skalası (VSS) puanları ile emosyonel rol güçlüğü puanları arasında orta düzeyde negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r: -0,38$ $p<0,05$). IOI-HA, HISQUI, ağrı, ruhsal sağlık, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, enerji (vitalite), sosyal işlevsellik ve genel sağlık algısı puanları ile VSS puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

IOI-HA puanları ile HISQUI puanları arasında orta düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r: 0,43$ $p<0,05$). Ağrı, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji (vitalite), sosyal işlevsellik, ruhsal sağlık ve genel sağlık algısı puanları ile IOI-HA puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tartışma

Çalışmamızda, yetişkin Kİ kullanıcılarının cihaz memnuniyeti, genel sağlıklarıyla ilişkili yaşam kaliteleri ve Kİ sonrası baş dönmesi/Sersemlik ve denge-sizlik durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Literatürde, Kİ cerrahisinin rezidüel koklear fonksiyonlar üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde incelenirken, vestibüler fonksiyonlar üzerindeki etkiler yeterince değerlendirilmemiştir (Saraç vd., 2020). Araştırmamız kapsamında, Kİ'yi en az 3 aydır kullanmakta olan 33 yetişkin hastanın baş dönmesi, sersemlik hissi ve/veya denge sorunu olup olmadığına dair bir sorgulama yapılmıştır. Çalışmamızdaki katılımcıların Kİ cerrahisi sonrasında, sadece %15,2'sinin ($n:5$) baş dönmesi veya denge-sizlik şikayeti olduğu, %84,8'inin ($n:28$) ise bu tür şikayetlere sahip olmadığı belirlenmiştir. Baş dönmesi ve/veya denge-sizlik şikayeti bulunan 5 hastanın 2'sinde baş dönmesinin şiddetli olduğu ve bu durumun yaşam kalitesini olumsuz etkilediği tespit edilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde, Buchman ve diğerleri (2004) koklear implantın vestibüler sistem üzerinde nadiren olumsuz etkilere neden olabileceği belirtilmiştir (Buchman vd., 2004). Yapılan vestibüler testlerde bazı düşüşler gözlemlenmiş olmasına rağmen, hastaların Kİ operasyonundan sonra yaşamlarını engelleyici vestibüler etkiler yaşamadığı bulunmuştur (Buchman vd., 2004). Başka bir meta-analiz çalışmasında da, Kİ operasyonunun vestibüler fonksiyon üzerinde klinik etkileri anlamsız bulunmuştur (İbrahim vd., 2017). Çalışmamızdan ve literatürdeki bazı çalışmalardan elde edilen bulguların aksine, Enticott ve diğerleri (2006), Kİ cerrahisi sonrası hastaların %32'sinde vestibüler rahatsızlık saptamıştır. Steenerson ve diğerleri (2001), Kİ'li yetişkinlerin %74'ünün (35/47) baş dönmesi veya denge sorunları yaşadığını belirlemiş ve vestibüler tedavinin ameliyat sonrası semptomların hafifletilmesinde faydalı olduğunu rapor etmiştir (Steenerson vd., 2001).

Koklear implantasyon sonrasında bildirilen vestibüler semptomlar ve disfonksiyon insidansındaki farklılıklar, cerrahi teknik, elektrot tasarımı ve aday seçim protokollerindeki çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Klinik uygulamada genellikle, Kİ'nin postoperatif dönemde baş dönmesi ve dengesizlik gibi vestibüler semptomlara neden olabileceği kabul edilmektedir. Ancak bu semptomlar genellikle geçicidir ve zamanla tamamen düzelir (Buchman vd., 2004; Enticott vd., 2006).

Çalışmamızda, Kİ kullanan hastaların ortalama kullanım süresi 89,88 aydır. Araştırmamızdaki Kİ kullanıcıları arasında baş dönmesi/sersemlik hissi ve denge şikayeti olmayanların sayısının fazla olmasının sebebinin uzun süreli kullanım süresi olabileceği düşünülmüştür. Koklear implant ameliyatının ardından ortaya çıkan bu semptomların, zaman içinde hastalarda azalabileceği veya tamamen düzelebileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, Kİ'nin periferik vestibüler fonksiyonda ölçülebilir değişikliklere neden olabileceği, ancak kalıcı vertigonun nadir olduğu tespit edilmiştir. Çoğu hastanın günlük yaşamlarında sadece geçici olarak etkilendiği belirtilmiştir (Katsiari vd., 2013).

Çalışmamızda, Kİ kullanım süresi, günlük Kİ kullanım süresi ve yaş ile baş dönmesi şikayeti arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalarda, benzer şekilde Kİ'li hastaların vestibüler test sonucu, ameliyat olma yaşı, cinsiyet ve işitme kaybı süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Enticott vd., 2006; Bonucci vd., 2008).

Çalışmamızda, yetişkin Kİ kullanıcılarına uygulanan VSS sonuçlarına göre, VSS ortalama puanı düşük bulunmuştur. Elde edilen düşük VSS toplam puanı, baş dönmesiyle ilgili şikayetlerin az olduğunu ve yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilenmediğini göstermektedir. Çalışmamızda ayrıca, VSS puanları ile emosyonel rol güçlüğü puanları arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu bulgu, yüksek VSS puanlarının baş dönmesi şikayetlerinin fazla olmasına işaret ettiğini ve bu durumun yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek emosyonel rol güçlüğü puanlarında düşüşe neden olup emosyonel sorunlar sonucu iş veya diğer günlük etkinliklerde sorunlar yaşandığını göstermektedir.

Çalışmamızda, Kİ'li bireylere DHI uygulanmıştır. Elde edilen DHI puanı ortalaması düşük bulunmuştur. Bu sonuç, Kİ kullanan hastalarda baş dönmesi şikayetlerinin düşük olduğunu ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemediğini düşündürmektedir. Baş dönmesi engellilik envanteri (DHI) puanları ile VSS puanları arasında yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki tespit edilmiştir. Kullanılan bu iki ölçek birbirini desteklemekte ve birbirinin yerine kullanılabilir. Ayrıca, VSS puanlarındaki gibi, DHI puanları ile emosyonel rol güçlüğü puanları arasında da negatif yönde bir ilişki bulunmuştur.

VSS puanlarından farklı olarak, DHI puanları ile ağrı puanları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Bu durumun sebebinin, DHI değerlendirme sorularında fiziksel faktörlerin daha belirgin olması olabileceği düşünülmüştür. Baş dönmesi engellilik envanteri (DHI) ile cihaz memnuniyeti, ses kalitesi, yaşam kalitesi alt alanları puanları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Araştırmamızda, Kİ kullanma süresi ile IOI-HA puanları arasında orta düzeyde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Koklear implant kullanma süresinin artmasıyla birlikte, cihaz memnuniyeti ve cihazdan elde edilen faydanın arttığı gözlemlenmiştir. Finke ve diğerleri (2017) benzer şekilde, Kİ kullanıcılarının IOI-HA sonuçlarına göre cihaz kullanım sürelerinin ve memnuniyet düzeylerinin yüksek olduğunu saptamıştır (Finke vd., 2017).

Mo ve diğerleri (2005), yetişkin Kİ hastalarında yaşam kalitesini SF-36 testi ile değerlendirmişler ve sadece genel sağlık alanında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde etmişlerdir (Mo vd., 2005). Başka bir çalışmada da, sadece ruh sağlığı alanında farklılık saptamışlardır (Mo vd., 2004). Bu sonuçlar ışığında, SF-36 gibi genel yaşam kalitesi ölçümlerinin, işitme problemi yaşayan hastalarda sınırlı bir değerlendirme yapabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da, SF-36 alt alanları ile Kİ kullanım süresi ve Kİ cihaz memnuniyeti arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamız ve literatür ışığında, SF-36 ölçeğinin, Kİ hastalarında yaşam kalitesindeki değişiklikleri değerlendirmede sınırlı kalabileceği yönündedir.

Çalışmamızda, SF-36'nın fiziksel rol güclüğü alt alan puanları ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Fiziksel rol güclüğü puanlarının düşük olması, genellikle iş veya diğer günlük etkinliklerde sorunların ortaya çıkmasının bir sonucudur. Yaşın ilerlemesiyle birlikte, iş ve günlük etkinliklerde harcanan zaman, kısıtlamalar, güçlük çekme ve daha fazla çaba harcama gibi alanlar olumsuz yönde etkilenebilmektedir (Sarıkaya vd., 2018). Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, Kİ kullanımından bağımsız olarak yaş artışının fiziksel güç gerektiren alanlardaki yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceği yönündedir.

Mertens ve diğerleri (2015), 75 Kİ kullanıcılarında HISQUI kullanarak, ses kalitesi algısını orta düzey olarak saptamıştır (Mertens vd., 2015). Bizim çalışmamızda ise, HISQUI puan ortalaması 136,03 olarak elde edilmiş ve ses kalitesi düzeyi iyi olarak bulunmuştur. Bu sonuç bize Kİ kullanıcılarının ses kalitesinin iyi olduğunu ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürmüştür. Öte yandan çalışmamızda Kİ kullanma süresi, yaş ve HISQUI skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Calvino ve diğerleri (2016) ise, Kİ yaşı ve HISQUI toplam puanı arasında ters bir korelasyon elde etmiştir (Calvino vd., 2016).

Sonuç

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, koklear implant kullanım süresi arttıkça, cihaz memnuniyetinin arttığı gözlemlenmiştir. Koklear implantın hasta üzerinde ses kalitesi algısı da genel olarak yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, Kİ kullanım süresinin baş dönmesine olan etkisiyle ilgili yaşam kalitesine dair belirgin bir ilişki tespit edilmemiştir. Ayrıca, genel yaşam kalitesi altındaki parametrelerle Kİ kullanma süresi ve cihaz memnuniyeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bağlamda Kİ kullanıcılarının yaşam kalitesindeki değişiklikleri değerlendirmede SF-36 ölçeğinin sınırlı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın, Kİ kullanıcılarında cihaz memnuniyeti, ses kalitesi, baş dönmesi/sersemlik hissi ve genel yaşam kalitesiyle ilgili sonuçlarla birlikte literatüre çeşitli açılardan katkı sağlayacağına inanmaktayız.

Öte yandan, çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Sadece subjektif ölçüm yöntemleri kullanılmış ve az sayıda katılımcı çalışmada yer almıştır. İleride yapılacak çalışmalarda örneklem büyüklüğünün arttırılması, subjektif ölçümlerin yanı sıra objektif ölçümlerin kullanılması ve aralarındaki korelasyonunun incelenmesi, genel sağlık durumu ve yaşam kalitesine ilişkin daha spesifik ölçeklerin seçilmesi önerilebilir.

Kaynakça

- Akdoğan, Ö., Özcan, İ., Özdoğan, F., & Dere, H. (2007). Postlingual işitme kayıplı hastalarda koklear implant sonrası hayat kalitesi. *KBB-Forum*, 6(4), 138–140.
- Amann, E., & Anderson, I. (2014). Development and validation of a questionnaire for hearing implant users to self-assess their auditory abilities in everyday communication situations: The Hearing Implant Sound Quality Index (HISQUI19). *Acta Oto-Laryngologica*, 134(9), 915–923. <https://doi.org/10.3109/00016489.2014.909604>
- Bonucci, A. S., Costa Filho, O. A., Mariotto, L. D. F., Amantini, R. C. B., & Alva-renga, K. D. F. (2008). Vestibular function in cochlear implant users. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 74(2), 273–278. [https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)31100-9](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31100-9)
- Buchman, C. A., Joy, J., Hodges, A., Telischi, F. F., & Balkany, T. J. (2004). Vestibular effects of cochlear implantation. *Laryngoscope*, 114(10 II), 1–22. <https://doi.org/10.1097/00005537-200410001-00001>
- Calvino, M., Gavilán, J., Sánchez-Cuadrado, I., Pérez-Mora, R. M., Muñoz, E., & Lassaletta, L. (2016). Validation of the Hearing Implant Sound Quality Index (HISQUI19) to assess Spanish-speaking cochlear implant users auditory abilities in everyday communication situations. *Acta Oto-Laryngologica*, 136(1), 48–55. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1086021>
- Cox, R. M., Stephens, D., & Kramer, S. E. (2002). Translations of the International Outcome inventory for Hearing Aids (IOI-HA). *International Journal of Audiology*, 41, 3–26.
- Enticott, J. C., Tari, S., Koh, S. M., Dowell, R. C., & O’Leary, S. J. (2006). Cochlear implant and vestibular function. *Otology and Neurotology*, 27(6), 824–830. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000227903.47483.a6>
- Filipo, R., Patrizi, M., La Gamma, R., D’Elia, C., La Rosa, G., & Barbara, M. (2006). Vestibular impairment and cochlear implantation. *Acta oto-laryngologica*, 126(12), 1266–1274. <https://doi.org/10.1080/00016480600678789>
- Finke, M., Bönitz, H., Lyxell, B., & Illg, A. (2017). Cochlear implant effectiveness in postlingual single-sided deaf individuals: what’s the point?. *International journal of audiology*, 56(6), 417–423. <https://doi.org/10.1080/14992027.2017.1296595>
- Ibrahim, I., Da Silva, S. D., Segal, B., & Zeitouni, A. (2017). Effect of cochlear implant surgery on vestibular function: Meta-analysis study. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 46(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0224-0>
- Jacobson, G. P., & Newman, C. W. (1990). The Development of the Dizziness Handicap Inventory. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 116, 425–427.
- Karapolat, H., Eyigor, S., Kirazli, Y., Celebisoy, N., Bilgen, C., & Kirazli, T. (2010).

Reliability, Validity and Sensitivity to Change of Turkish Dizziness Handicap Inventory (DHI) in Patients with Unilateral Peripheral Vestibular Disease. *International Journal of Rehabilitation Research*, 33(1), 12–18. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e32832c0d72>

Katsiari, E., Balatsouras, D. G., Sengas, J., Riga, M., Korres, G. S., & Xenelis, J. (2013). Influence of cochlear implantation on the vestibular function. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 270(2), 489–495. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-1950-6>

Koçyiğit, H., Aydemir, Ö., Fişek, G., Ölmez, N., & Memiş, A. (1999). Kısa Form-36 (SF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 12(2).

Krabbe, P. F., Hinderink, J. B., & van den Broek, P. (2000). The effect of cochlear implant use in postlingually deaf adults. *International journal of technology assessment in health care*, 16(3), 864–873. <https://doi.org/10.1017/s0266462300102132>

Loeffler, C., Aschendorff, A., Burger, T., Kroeger, S., Laszig, R., & Arndt, S. (2014). Quality of Life Measurements after Cochlear Implantation. *The Open Otorhinolaryngology Journal*, 4(1), 47–54. <https://doi.org/10.2174/1874428101004010047>

Mertens, G., Kleine Punte, A., De Bodt, M., & Van De Heyning, P. (2015). Sound quality in adult cochlear implant recipients using the HISQUI19. *Acta Oto-Laryngologica*, 135(11), 1138–1145. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1066934>

Mo, B., Harris, S., & Lindbæk, M. (2004). Cochlear implants and health status: A comparison with other hearing-impaired patients. *Annals of Otolaryngology and Rhinology and Laryngology*, 113(11), 914–921. <https://doi.org/10.1177/000348940411301111>

Mo, B., Lindbæk, M., & Harris, S. (2005). Cochlear implants and quality of life: A prospective study. *Ear and Hearing*, 26(2), 186–194. <https://doi.org/10.1097/00003446-200504000-00006>

Møller, A. R. (2006). Hearing: Anatomy, Physiology, and Disorders of the Auditory System (Second Edition). In Academic Press. <https://doi.org/10.3109/14992027.2014.996828>

Saraç, E. T., Deniz, H., Okuyucu, Ş., Akoğlu, E., & Berber, Ö. (2020). Vestibular function after cochlear implant surgery. *Turkish Journal of Audiology and Hearing Research*, 27–32. <https://doi.org/10.34034/tjahr.23224>

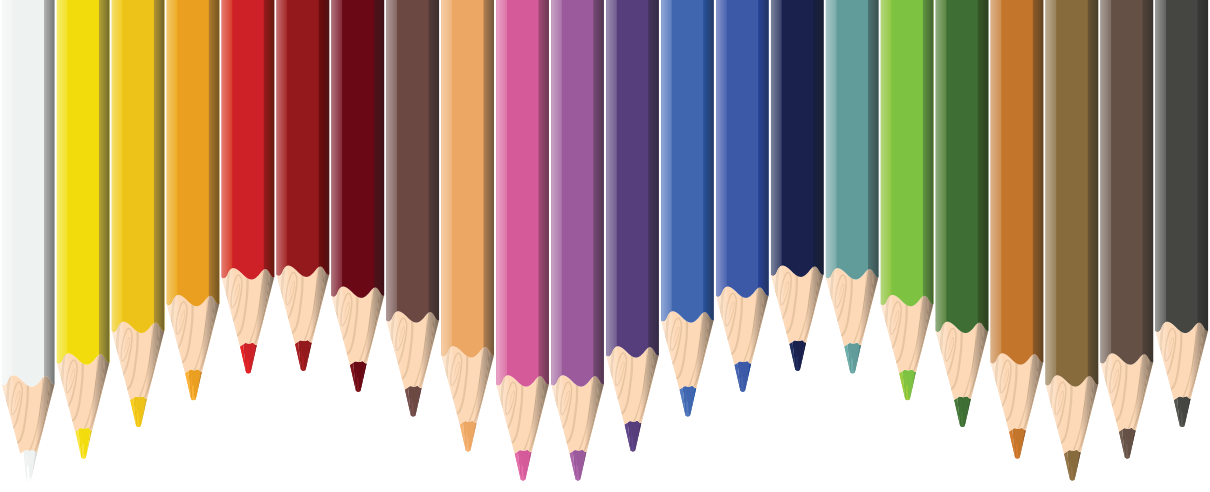
Sarıkaya, M., Polat, M., Seydel, G. Ş., & Korkmaz Eryılmaz, S. (2018). Yaşlı bireylerde fiziksel aktivite düzeyinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin incelenmesi. *Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi*, 81–89.

Serbetcioglu, B., Mutlu, B., Kirkim, G., & Uzunoglu, S. (2009). Results of Factorial Validity and Reliability of the International Outcome Inventory for Hearing Aids in Turkish. *Journal of International Advanced Otolaryngology*, 5(1), 80–86.

Steenerson, R. L., Cronin, G. W., & Gary, L. B. (2001). Vertigo after cochle-

ar implantation. *Otology and Neurotology*, 22(6), 842–843. <https://doi.org/10.1097/00129492-200111000-00021>

- Todt, I., Basta, D., & Ernst, A. (2008). Does the surgical approach in cochlear implantation influence the occurrence of postoperative vertigo ? *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.09.003>
- Yanik, B., Külcü, D. G., Kurtais, Y., Boynukalin, S., Kurtarah, H., & Gökmen, D. (2008). The reliability and validity of the Vertigo Symptom Scale and the Vertigo Dizziness Imbalance Questionnaires in a Turkish patient population with Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium and Orientation*, 18(2–3), 159–170.
- Yardley, L., Masson, E., Verschuur, C., Haacke, N., & Luxon, L. (1992). Symptoms, anxiety and handicap in dizzy patients: Development of the Vertigo Symptom Scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 36(8), 731–741. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Yardley, L., Beech, S., Zander, L., Evans, T., & Weinman, J. (1998). A randomized controlled trial of exercise therapy for dizziness and vertigo in primary care. *British Journal of General Practice*, 48(429), 1136–1140.



Bölüm 24

SAĞLIK BİLİMLERİNDE HİBRİT ÖĞRENME

Handan AYDIN KAHRAMAN¹

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, 0000-0002-3067-6234, kitap bölümü yazarın tezinden üretilmiştir.

1. Giriş

Yaklaşık son on yılda, geleneksel yüz yüze öğretim dışındaki öğretim yöntemlerinin araştırılmasına belirgin bir ilgi olmuştur. Sanal platformlar ve internet kaynakları gibi teknolojik kaynakların diğer yenilikçi, metodolojik tekniklerle birleştirilmesi öğretme-öğrenme süreçlerine önemli yenilikler getirmiştir. Güncel öğretme yöntemleri, sürdürülebilirliği sağlarken, mümkün olan en verimli şekilde kaynaklardan yararlanma imkânı sunmaktır. Bu teknolojik ve metodolojik kaynaklar başta sağlık bilimleri alanı olmak üzere (tıp, hemşirelik, eczacılık, psikoloji, veterinerlik vb.) farklı disiplinlere uygulanmıştır. Son yıllarda bu kaynaklar hemşirelik çalışmalarına da dahil edilerek öğrenme yönetim sistemlerinin önemi ortaya koymuştur.

Dünyada yaşanan pandemilerle hayatımıza giren uzaktan eğitim kavramı, zaman içerisinde öğrenme yönetim sistemlerinin eğitimin önemli bir parçası haline getirmiştir. Bununla birlikte öğrenme yönetim sistemini kullanmak için eğitimin uzaktan verilmesi gerekliliği gibi bir algı söz konusudur. Oysaki hibrit eğitim yaklaşımları ile aynı anda hem yüz yüze hem de çevrimiçi dersler verilebilir. Hibrit yaklaşım öğrenmenin sürekliliğini sağlamak için önemli bir alternatiftir. Son yıllarda etkili öğretme ve öğrenme yaklaşımlarından biri olarak kabul edilen hibrit öğrenme yaklaşımı, akademik farkındalıkla ilgili öğrenme çıktılarının kalitesini etkileyerek üniversite öğrencileri için temel öğrenme yöntemi olarak kullanılabilecek bir öğretim süreci olarak yerini almıştır. Hibrit öğrenme ortamı, öğrencilerin derslere hem çevrim içi hem de gerçek zamanlı olarak katılmalarını sağlayarak öğrenmede daha fazla esneklik ve fiziksel konumdan bağımsız olarak eğitim kaynaklarına erişim olanağı vermektedir. Hemşirelik eğitiminde de hibrit öğrenme yönteminin kullanıldığı zamanlar olmuştur. Bu öğrenme yaklaşımı hemşirelik eğitiminde teorik derslerin uzaktan öğretim yöntemiyle, klinik uygulama derslerinin ise sahada verilmesi fırsatını sunmaktadır.

1.1. Öğrenme Yönetim Sistemleri Aracılığı ile Öğretim

Yirmi birinci yüzyıl toplumu, dijital okuryazarlık, bilgi ve iletişim teknolojilerinin öğrencilerin beceri geliştirmesi üzerinde etkili olmasının gerekliliği üzerinde durmaktadır. Geleceğe etkili ve hızlı problem çözme becerilerine sahip, dijital yeterlilikleri gelişmiş öğrenciler yetiştirmek esas olandır (1). Bu nedenle, öğrenme yönetim sistemlerinin kullanımı, problem çözümünde metodolojik ortamlarda işbirlikçi çalışmanın uygulanmasında da bir referanstır. Günümüzde dijital kaynakların kullanımı (ters yüz öğrenme deneyimleri, sınavlar, wiki kullanımı, çevrimiçi sözlükler vb.) öğrencilerde etkili öğrenmeyi güçlendirdiğini doğrulamıştır (2).

Web tabanlı bir teknoloji olan öğrenme yönetim sistemi, öğrenme faaliyetlerini geliştirmek için geleneksel öğretme ve öğrenmeye alternatif bir

öğrenme ortamı sağlayan eğitimdeki yeniliklerden biridir (3). Aynı zamanda öğrenme yönetim sisteminde kullanılan hibrit öğrenme, öğrencilerin yer ve zaman fark etmeksizin her zaman öğrenme kaynaklarına erişmelerini sağlayarak esnek ve kişiselleştirilmiş bir şekilde öğrenmelerine olanak tanımaktadır (4).

1.2. Hibrit Öğretme Yöntemi

Teknolojinin hızla gelişmesi eğitim sektöründe de kullanılmasını zorunlu hale gelmiştir. Bu durum eğitim sektörünün yeniden düzenlenmesi gerekliliğini beraberinde getirmiştir. Hem öğrenciler hem de eğitimciler için teknolojik gelişmeler kapsamında değişen gereksinimlere yönelik planlamalar yapılmaktadır. Hibrit öğretme yöntemi gibi güncel öğretme yöntemleri aracılığıyla eğitimcilerin ders dokümanlarını etkili bir şekilde en kısa sürede hazırlamaları, öğrencilerin zaman ve mekân kavramı olmadan kendi kendilerine çalışmaları mümkün olmaktadır (5).

Hibrit öğretme, öğrenciler için çeşitli öğrenme ortamları sağlamak için teknolojiyi kullanan bir öğretim yöntemidir. Hibrit öğretme yöntemi kullanan eğitimciler hem öğrencinin öğrenmesini geliştirmek hem de çok çeşitli öğrenme tercihlerine yanıt vermek için teknoloji araçlarını sisteme entegre etmektedir (6). Hibrit sınıf ortamlarında, yüz yüze etkinlikler genellikle teknolojik kaynaklarla birleştirilir, böylelikle yüz yüze sınıf ortamının yanı sıra sınıf dışında öğrenirken öğrenciler daha aktif konumdadır. Hibrit öğretilmede sınıf içi etkinliklerin yerini geleneksel sınıf ortamı dışında olan bir yer için fiziki bir araya gelmelerin azalmasına neden olur. Hibrit öğrenme ortamları hem eğitimcinin hem de öğrencilerin varlığını içermesi, öğrenme hedeflerine ve sonuçlarına dayanması ve öğrencinin merkezli oluşturulmuş etkinlikleri içermesi açısından dikkat çekicidir. Öğrenci merkezli, öğrenme hedeflerine dayalı ders tasarlayan birçok eğitimci için, hibrit öğretme ders tasarım ilkeleri ile geleneksel ders tasarım ilkeleri arasında birçok benzerlik vardır. Hibrit öğretilmede öğrencilerle iletişim kurma ve bilgi paylaşma yöntemleri dijital teknolojilere uyum sağlayacak şekilde değişebilir, bu da hibrit öğretmenin merkezindeki temel bileşenin öğrenen olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır (7).

Hibrit öğretme yöntemlerinin en faydalı bileşenlerinden biri, farklı öğrenici grupları için özel olarak tasarlanmış öğrenme etkinlikleri sunan çeşitlendirilmiş öğretim modelleriyle uyumlu olmasıdır. Farklı eğitim yöntemlerini kullanan eğitimciler öğrencilerin öğrenme tercihlerini, konu ile ilgili geçmiş deneyimlerini ve mevcut ilgi alanlarını göz önünde bulundurarak öğrencileri öğrenimlerine tam olarak dahil ederler (8). Hibrit eğitimde hem sınıfta hem de çevrimiçi çeşitli etkinlikler, farklı öğrenci gruplarına, öğrenme tercihlerine en uygun öğrenme tekniklerini sunabilir ve onların ders boyunca derse ilgilerini sürdürmelerine yardımcı olabilmektedir (9). Hibrit eğitim, eğitimcilerin çevrimiçi öğrenme topluluklarını, eşzamanlı ve eşzamanlı tartışmaları ve öğrenci-

leri ders materyalleriyle, eğitimleriyle ve öğrencileriyle etkileşime girmeye teşvik eden çeşitli çevrimiçi iş birliği yöntemlerini birleştirerek öğrencilerin ders içeriğiyle etkileşime girmesini sağlamanın ek bir yoludur (10). Hibrit eğitim, “ters yüz edilmiş” model yoluyla sınıfta artan aktif öğrenmenin yanı sıra, öğrenme deneyimini geliştirmek için çevrimiçi kaynaklar ve ekstra destek ekleme olasılığı nedeniyle artan öğrenci katılımı için fırsatlar da sunmaktadır. Bunun yanında öğrencilerin ders içeriğinde daha fazla faydalanmaları için web siteleri, resimler, ek kısa videolar ve okumalar da sağlayabilmektedir (11). Hibrit bir sınıf oluşturmak için teknolojileri entegre ederek ulaşılmak istenen hedef, öğrenci katılımı, motivasyonu ve öğreniminde daha fazla etkililiğe sahip olmak için öğretimin kalitesini arttırmaktır. Çevrimiçi ders verme konusunda tereddütlü olan eğitimciler için hibrit sınıflar, yeni teknoloji araçlarının ve bunların öğrenci öğrenimini nasıl etkilediğinin test edilmesi için bir geçiş adımı sunar (12).

1.3. Hemşirelik Eğitiminde Hibrit Öğretme yöntemi ve Motivasyon

Eğitimin temel kavramlarından biri olan motivasyon öğrenme sürecindeki psikolojik bir yapıyı temsil etmektedir. Öğrencilerin eğitimdeki motivasyonları eğitim başarısını büyük ölçüde etkilemektedir. Motivasyonun sağlanması akademik çabalar, bilişsel, duyuşsal ve psikomotor stratejilerin eğitimde yer almasıyla ilişkilidir (13). Her eğitim alanında olduğu gibi hemşirelik eğitiminde de motivasyon önemli bir faktördür. Hemşirelik öğrencilerinin meslek hayatları boyunca başkalarına yardım edebilmeleri için sürekli devam eden motivasyona gereksinimleri vardır. Kaliteli hemşirelik bakımının sunulması, öğrencilerin eğitim sürecinde birçok bilgi ve beceri kazanmaları ve öğrenmeyi sürdürmeleri için motive edilmesini gerektirir (14). Nüfusun yaşlanmasıyla birlikte profesyonel hemşirelere olan ihtiyaç artmıştır, ve hemşirelik eğitimcileri, profesyonel hemşirelerin sayısını artırmak için hemşirelik öğrencilerinin akademik motivasyonunu ve başarılarını geliştirmelidir. Motivasyon kavramının genişliği ve hemşirelik öğrencilerindeki önemi dikkate alındığında, akademik motivasyon kavramının, özelliklerinin ve hemşirelik öğrencilerinde etkili olan faktörlerin ele alınması önemli bir gerekliliktir (15).

Hemşirelik eğitiminin temel amacı profesyonelleşmenin gerçekleştiği klinik ortamlarda hemşirelik öğrencilerinin bilgi ve becerilerini esas olarak klinik eğitim yoluyla geliştirmektir. Hemşirelik eğitimi sırasında bilgi ve becerinin geliştirilmesi, bakım kalitesinin iyileştirilmesi için temel bir ön koşuldur (16). Üniversite eğitimleri toplumsal ve teknolojik değişimlere yanıt olarak gelişmeye devam etmektedir. Hemşirelik eğitiminde geleneksel yüz yüze öğrenme sistemlerinin eğitim teknolojisiyle birleştirilmesi için yeni harmanlanmış yöntemlerin kullanılmaya başlanmıştır. Hibrid öğrenme, fakülteye fiziki olarak uzak olan öğrencilere alternatif bir kayıt ve içerik sunma seçeneği sağlamak için teknolojiye yararlanarak coğrafi yakınlık sorununu ortadan

kaldırır (17). Hemşirelik eğitiminde harmanlanmış ya da hibrit öğrenmeye ilişkin literatürde eksiklikler bulunmaktadır. Literatür karmaşık tanımlara sahip çeşitli terimlere bölünmüş olup, hibrit eğitimin daha karışık olarak anlatılmasının yanlış bir bilgi bütünü oluşturacağını ifade etmektedir. Hemşirelik araştırmalarının daha uyumlu ve istikrarlı bir bütünü halinde birleştirilmesi gerekmektedir (18). Bu nedenle hemşirelik eğitiminde hibrit öğrenme kullanımına ilişkin mevcut literatürün kapsamlı incelemesi önemli bir durum haline gelmiştir.

1.4. Hemşirelik Eğitiminde Harmanlanmış Öğrenme

Harmanlanmış öğrenme, öğrenme sürecindeki tüm katılımcıların zaman zaman mesafeye ayrıldığı, yüz yüze öğretim ile teknoloji aracılı öğretimin herhangi bir kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır (19). Bu tanım harmanlanmış öğrenmeyle birlikte hibrit öğrenmeyi de kapsamaktadır. Bu öğrenme yaklaşımları biraz farklı olmasına rağmen, hepsi eğitim alanları arasındaki fiziki mesafe sorununu ortadan kaldırarak hem öğrenci-öğrenci hem de eğitimci-öğrenci etkileşimine odaklanmaktadır. Ayrıca harmanlanmış öğrenme yaklaşımları, programların ders verme maliyetlerini azaltmasına ve öğrenci motivasyonunun artmasına katkı sunarak program amaçlarının oluşturmalarına ve hemşirelik sürecinin uygulanmasına olanak tanımaktadır. Öğrenciler de uzaktan eğitime göre daha iyi öğrenci katılımının olduğu karma öğrenme yaklaşımlarının sunduğu esneklikten oldukça memnun kalmaktadır (20).

Hemşirelik süreci, tanılama, planlama, uygulama ve değerlendirme olmak üzere ardışık aşamalarda standart, kanıta dayalı, bütüncül bakım ve bakımın sürekliliğini sağlamak için yaygın olarak kabul edilen bilimsel bir yöntemdir. Hemşirelik sürecine dayalı bakım planları aynı zamanda çoğu hemşirelik okulunda temel müfredatın vazgeçilmez bir parçasıdır. Hemşirelik eğitimcileri hemşirelik süreci yaklaşımını izleyerek bir bakım planının nasıl oluşturulacağını öğretmektedir (21). Ancak yapılan araştırmalar öğrencilerin halen hemşirelik sürecinin birçok aşamasında zorluk yaşadıklarını, süreci ve bunu nasıl bakım planına dönüştüreceklerini tam olarak kavrayamadıklarını ortaya koymaktadır (22,23). Araştırmalar teorik hazırlıkların yetersiz olduğunu ve pratik öğretimin etkisiz olduğunu, artan öğrenci sayısı, yetersiz öğretim elemanı ve vakaların eşit olmayan dağılımı, öğrencilerin bakım planlama sürecini yeterince kavramalarındaki engeller olarak görülmektedir (24). Bu nedenle öğrenciler bakım planlarının belgelenmesini hemşirelik sorumluluğu olarak değil, yalnızca eğitim amaçlı akademik bir görev olarak algılamışlardır. Bu sonuçlar, öğrencilerin hemşirelik süreci ile hemşirelik bakım planını organize etme ve yürütme konusunda zorluk yaşadıklarını göstermektedir. Bu nedenle öğrencilerin bakım planlama becerilerinin artırılması için ilk yıldan itibaren deneyimlerinin güçlendirilmesi esastır. Literatürde hemşirelik sürecine yönelik eğitim yöntemlerinin iyileştirilmesi için bilgisayar, cep telefonu ve

diğer mevcut teknolojilerin geleneksel eğitim yöntemleriyle entegre edilmesi gerektiği öne sürülmektedir (25). Bu sorunların çözümünde, harmanlanmış öğrenme yaklaşımı önerilebilir. Harmanlanmış öğrenmenin etkililiğini değerlendiren birçok çalışma, yöntemlerin hemşirelik öğrencilerinin bilgi ve pratik becerilerini, sorumluluk ve performans puanlarını artırdığını ortaya koymuştur. Harmanlanmış öğrenme iletişim becerilerini ve öz yeterliliği destekleyerek, olumlu öğrenme deneyimini, üstbilişsel becerileri geliştirmektedir.

SONUÇ

Hibrit öğrenme kavramının kapsamı ve hemşirelik öğrencileri için önemi dikkate alındığında akademik motivasyonu etkilediğini görmek mümkündür. Hibrit öğretim olarak adlandırılan sanal platformda öğretimin en alakalı kavramlarının yanı sıra harmanlanmış öğrenmeye yönelik kaynakların uygulanmasına yönelik bir yaklaşım benimsenmelidir. Hibrit ya da harmanlanmış öğrenme uzaktan eğitim kavramından bağımsızdır. Yüz yüze eğitimin bir parçası haline gelen bu öğretme yaklaşımlarının müfredata entegre edilmesi öğrenci motivasyonunu da oldukça arttırmaktadır. Aynı şekilde 21. yüzyıl toplumunda bu öğretme ve öğrenme biçiminin artıları ve eksileri analiz edilerek gelecekteki hemşirelik programlarının oluşturulmasında uygulanmasına özel önem verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lau, C.; Sinclair, J.; Taub, M.; Azevedo, R.; Jang, E.E. Transitioning Self-regulated Learning Profiles in Hypermedia-learning Environments. In *Proceedings of the Seventh International Learning Analytics & Knowledge Conference*, 17 March 2017, Vancouver, BC, Canada; Association for Computing Machinery: New York, NY, USA, 2017; pp. 198–202.
2. Sáiz, M.C.; Escolar, M.C.; Marticorena, R.; García-Osorio, C.I.; Queiruga, M.A. Aprendizaje Basado en Proyectos utilizando LMS: una experiencia en Ciencias de la Salud [Project Based Learning using LMS: an experience in Health Sciences]. In *Temas actuales de investigación en áreas de la Salud y de la Educación [Current research topics in the areas of Health and Education]*; SCINFOPER: Almería, Spain, 2017; pp. 739–746.
3. Al-Shihi H, Sharma SK, Sarraf M (2018) Neural network approach to predict mobile learning acceptance. *Education and Information Technologies* 23(5): 1805–1824. DOI: 10.1007/s10639-018-9691-9.
4. Cheng EWL (2019) Choosing between the theory of planned behavior (TPB) and the technology acceptance model (TAM). *Educational Technology Research and Development* 67(1): 21–37. DOI: 10.1007/s11423-018-9598-6.
5. Cavus, N. (2015). Distance learning and learning management systems. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 191, 872-877.
6. Yakubu, M. N., Dasuki, S. I., Abubakar, A. M., & Kah, M. M. (2020). Determinants of learning management systems adoption in Nigeria: A hybrid SEM and artificial neural network approach. *Education and Information Technologies*, 25, 3515-3539.
7. Al-Omari, M., Carter, J., & Chiclana, F. (2016). A hybrid approach for supporting adaptivity in e-learning environments. *The International Journal of Information and Learning Technology*, 33(5), 333-348.
8. Navarro, A., Fernandez-Pamplon, A. M., Fernández-Chamizo, C., & Fernández-Valmayor, A. (2013). A meta-relational approach for the definition and management of hybrid learning objects. *Journal of Educational Technology & Society*, 16(4), 258-274.
9. Aggarwal, A., Adlakha, V., & Ross, T. (2012). A Hybrid approach for selecting a course management system: A case study. *Journal of Information Technology Education: Innovations in Practice*, 11(1), 283-300.
10. Hall, O. P., & Mooney, J. G. (2010). Hybrid learning systems: Meeting the challenges of graduate management education. In *Hybrid Learning: Third International Conference, ICHL 2010, Beijing, China, August 16-18, 2010. Proceedings* 3 (pp. 35-48). Springer Berlin Heidelberg.
11. Barenfanger, O. (2005). Learning management: A new approach to structuring hybrid learning arrangements. *Electronic Journal of Foreign Language Teaching*, 2(2), 14-35.

12. Esawe, A. T., Esawe, K. T., & Esawe, N. T. (2023). Acceptance of the learning management system in the time of COVID-19 pandemic: An application and extension of the unified theory of acceptance and use of technology model. *E-Learning and Digital Media*, 20(2), 162-190.
13. Stover JB, Iglesia G, Boubeta AR, Liporace MF. Academic motivation scale: Adaptation and psychometric analyses for high school and college students. *Psychol Res Behav Manag*. 2012;5:71–83
14. Vecchione M, Alessandri G, Marsicano G. Academic motivation predicts educational attainment: Does gender make a difference. *Learn Individ Differ*. 2014;32:124–31
15. Zhang ZJ, Zhang CL, Zhang XG, Liu XM, Zhang H, Wang J, et al. Relationship between self-efficacy beliefs and achievement motivation in student nurses. *Chinese Nurs Res*. 2015;2:67–70
16. Takashiki, R., Komatsu, J., Nowicki, M., Moritoki, Y., Okazaki, M., Ohshima, S., ... & Takahashi, N. (2023). Improving performance and self-efficacy of novice nurses using hybrid simulation-based mastery learning. *Japan Journal of Nursing Science*, 20(2), e12519.
17. Kestel, S., & Korkmaz, F. (2023). Effectiveness of blended learning in nursing process teaching: First-year nursing students. *Teaching and Learning in Nursing*, 18(4), e212-e219.
18. Pramila-Savukoski, S., Kärnä, R., Kuivila, H. M., Oikarainen, A., Törmänen, T., Juntunen, J., Mikkonen, K. (2023). Competence development in collaborative hybrid learning among health sciences students: A quasi-experimental mixed-method study. *Journal of Computer Assisted Learning*, 39(6), 1919-1938.
19. Buhl-Wiggers, J., Kjærgaard, A., & Munk, K. (2023). A scoping review of experimental evidence on face-to-face components of blended learning in higher education. *Studies in Higher Education*, 48(1), 151-173.
20. Yu, T., Dai, J., Wang, C. (2023). Adoption of blended learning: Chinese university students perspectives. *Humanities and Social Sciences Communications*, 10(1), 1-16.
21. Bassah, Nahyeni, Ngueng Nti Esther Epie, and Palle John Ngunde. "Nurses' knowledge and use of the nursing process in two major hospitals in Fako, Cameroon." *Nursing Practice Today* (2023).
22. Chow, K. M., Ahmat, R., Leung, A. W., & Chan, C. W. (2023). Is high-fidelity simulation-based training in emergency nursing effective in enhancing clinical decision-making skills? A mixed methods study. *Nurse Education in Practice*, 69, 103610.
23. Cocchieri, A., Cesare, M., Anderson, G., Zega, M., Damiani, G., D'agostino, F. (2023). Effectiveness of the Primary Nursing Model on nursing documentation accuracy: a quasi-experimental study. *Journal of Clinical Nursing*, 32(7-8), 1251-1261.

24. Hernon, O., McSharry, E., MacLaren, I., Dunne, R., & Carr, P. J. (2023). The use of educational technology in undergraduate and postgraduate nursing and midwifery education: A scoping review. *CIN: Computers, Informatics, Nursing*, 41(3), 162-171.
25. Reynolds, R., Kingsland, M., Daly, J., Licata, M., Tully, B., Doherty, E., Hollis, J. (2023). Breastfeeding practices and associations with pregnancy, maternal and infant characteristics in Australia: a cross-sectional study. *International breastfeeding journal*, 18(1), 8.