

SAĞLIK

BİLİMLERİNDE ULUSLARARASI ARAŞTIRMALAR - III

Aralık 2022

EDİTÖRLER

PROF. DR. ENGİN ŞAHNA

PROF. DR. HASAN AKGÜL

PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

 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 2022

ISBN • 978-625-6399-00-6

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. The right to publish this book belongs to Serüven

Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Yalı Mahallesi İstikbal Caddesi No:6
Güzelbahçe / İZMİR

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruvenyayinevi.com

e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

Sağlık Bilimlerinde Uluslararası Araştırmalar - III

Aralık 2022

Editörler

Prof. Dr. Engin ŞAHNA

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

ÇOCUKLARDA EKRAN BAĞIMLILIĞININ DİL-KONUŞMA VE DİĞER GELİŞİM ALANLARINA ETKİSİ

Erol BELGİN	1
A. Sanem ŞAHLI	1

Bölüm 2

GERİATRİK BİREYLERDE YUTMA BOZUKLUĞU

Mümüne Merve PARLAK, Cansu YILDIRIM	11
---	----

Bölüm 3

İNSANLARDA VE HAYVANLARDA DİROFİLARIA ENFEKSİYONLARI ÜZERİNE

Mehmet ÖZÜİÇLİ	29
----------------------	----

Bölüm 4

SKOLYOZ RADYOGRAFİ TEKNİĞİ

Süreyya NUR	49
-------------------	----

Bölüm 5

MİKROBİYATANIN SAĞLIK VE HASTALIKTA ROLÜ

Nurdan GEZER	65
Ezgi ARSLAN	65

Bölüm 6

KİNÜRENİN METABOLİK YOLU VE ÖNEMİ

Ayşegül OĞLAĞCI İLHAN	79
-----------------------------	----

Bölüm 7

DİYABETİN TANI VE TEDAVİSİNDE MİKROİĞNE SİSTEMLERİNİN KULLANILMASI

Ayşegül HANİKOĞLU	95
Gökay VARDAR	95
Elif DELEN	95

Bölüm 8

COVID-19 ENFEKSİYONUNUN OVARYAN FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Leyla BAHAR 111

Bölüm 9

DUDAK DAMAK YARIKLI BİREYLERDE ORTODONTİK YAKLAŞIMLAR

Zeynep ÇOBAN 125

Bölüm 10

HEMODİYALİZ HASTALARINDA YORGUNLUĞU AZALTMAK İÇİN KULLANILAN TAMAMLAYICI TERAPİLER

Melek YEŞİL BAYÜLGEN..... 141

Bölüm 11

ANATOMİK BİLİMLERİN UZUN TARİHİNE KISA BİR BAKIŞ

Hüseyin Avni BALCIOĞLU..... 155

Bölüm 12

BANİSTERİOPSİS CAAPİ (SPRUCE EX GRİSEB.) MORTON TÜRÜNÜN BOTANİK ÖZELLİKLERİ, KİMYASAL İÇERİĞİ VE BU TÜRLE İLGİLİ YAPILAN GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

Hülya ÖZPINAR 169

Aslı SAYGI 169

Bölüm 13

GEBELİKTE TÜKÜRÜK ÖZELLİKLERİ

Katibe Tuğçe TEMUR 195

İsa TEMUR 195

Bölüm 14

AMYAND HERNİ

Turgut ANUK.....211

Bölüm 15

HEMŞİRELİK VE DUYGUSAL ZEKA

Duygu OKTAY	217
Samineh ESMAEİLZADEH	217

Bölüm 16

SERBEST RADİKALLER VE ALZHEİMER HASTALIĞI

Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER	229
Mehmet Cengiz ÜSTÜNER	229

Bölüm 17

MEZENKİMAL KÖK HÜCRE ÖZELLİKLERİ, TEDAVİLERİ VE HLA'NIN ÖNEMİ

Mediha SÜLEYMANOĞLU	243
Çiğdem KEKİK ÇINAR	243

Bölüm 18

DİABETES MELLİTUSA BAĞLI SES DEĞİŞİMİ

Mümüne Merve PARLAK, Cansu YILDIRIM.....	261
--	-----

“

Bölüm 1

ÇOCUKLARDA EKRAN BAĞIMLILIĞININ DİL-KONUŞMA VE DİĞER GELİŞİM ALANLARINA ETKİSİ

Erol BELGİN¹
A. Sanem ŞAHLİ²

”

1 Prof. Dr, Ankara Medipol Üniversitesi, erol.belgin@gmail.com

ORCID iD: 0000-0001-7252-3378

2 Prof. Dr, Hacettepe Üniversitesi, ssahli@hacettepe.edu.tr

ORCID iD:0000-0001-5050-8994

Giriş

Sağlıklı bebekler beyinlerinde yaklaşık yüz milyar nöron (sinir hücresi) ile dünyaya gelirler. Bu nöronlar zaman içinde nitelikli uyarılara bağlı olarak sinaptik bağlantılar oluşturlar.

Zekâ, hafıza, dikkat, öğrenme gibi birçok bilişsel fonksiyondan sorumlu olan beyin, bebek doğduğunda henüz gelişimini tamamlamamıştır. Beyin gelişiminde özellikle yaşamın ilk üç yılı beyin plastisitesi (nöromatürasyon/nöroplastisite) bakımından son derece önemlidir. Bu nedenle bu süreçte bebeğin doğru ve nitelikli uyarı alması gerekir.

Doğru ve nitelikli uyarı yeni nöronların ve sinaptik bağlantıların oluşumunu arttırıp hızlandırırken, yanlış uyarı ve deneyimler nöromatürasyonu yavaşlatıp, geciktirebilmektedir.

Yeterli ve dengeli beslenme, nitelikli çevresel sesler ve matematiksel dizilime sahip müzik gibi doğru uyaranları alan bir bebeğin mevcut nöronları uyarılarak sayıca artarken, nöronlar arasındaki bağlantılar da hızla gelişir ve artar. Bu bağlantılar yanlış veya sınırlı uyaranlar ile azalıp yok olma eğilimindedir.

Çocuğun yaşı ilerledikçe (özellikle 0-6 yaş) nöronlar arası sinaps sayısının artması beklenmektedir.

Kısaca, sağlıklı bir bebek, belli bir zekâ kapasitesiyle doğar ve zaman içinde doğru uyarı, deneyim, tekrar ve öğrenme ile bu kapasitesini geliştirebilir. Bunun aksi durumda ise, beyin gelişimi istenilen düzeyde olmaz, zekâ, bilişsel ve akademik kapasite gerektiği gibi gelişemez.

Beyin gelişiminde erken çocukluk dönemi (0-3yaş), nöromatürasyonun en hızlı olduğu dönem olması bakımından oldukça önemli olmakla birlikte, beyin gelişimi özellikle 6 yaşa kadar hızla devam etmektedir.

O nedenle, bu süreçte beyin gelişimini ve ona paralel olarak da tüm gelişim alanlarını destekleyen her türlü uyarı ve aktivite çocuğun gelişimi için kritik öneme sahiptir.

Aile özellikleri ve çevresel faktörler çocuğun doğuştan getirdiği mevcut kapasitesini kullanmasını etkiler. 0-3 yaş arasında genellikle ev ortamında ebeveynleri ve/veya bakıcısı ile olan çocuk, 3 yaşından itibaren sosyalleşme ihtiyacı duyar ve farklı ortamlarda akranları ile birlikte olmak ister. Oyun ve eğitsel etkinliklere katılmak bir çocuğun gelişimi için hayati önem taşır.

Altı yaşa kadar olan dönemde gelişim bir bütündür. Bütün gelişim alanları birbirini olumlu veya olumsuz yönde etkiler. Örneğin zihinsel becerilerdeki bir gecikme, dil-konuşma, ince ve kaba motor beceriler ile sosyal gelişimde de olumsuz sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle, bu yaş

döneminde çocuğun gelişimini olumsuz etkileyecek her türlü aktivite ve uyarıcıdan uzak durulması son derece önemlidir.

Bu aktivite ve uyarıcılardan biri de ekran tabanlı teknolojik cihaz (televizyon, tablet, akıllı telefon, bilgisayar vb.) maruziyetidir.

Çocuklarda Ekran Maruziyeti

Günümüzde çocuklar ev ortamında en çok ekran tabanlı cihazları kullanarak, ev dışında ise oyun alanı, parklar gibi yerlerde farklı etkinliklerle vakitlerini geçirmektedir.

Yapılan çalışmalar, çocukların özellikle son on yıldır, önceki yıllara göre daha uzun sürelerde televizyon, akıllı telefon ve bilgisayar oyunları gibi ekran etkinlikleri ile zaman geçirdiklerini bildirmektedir.

Çok küçük çocuklar bile (özellikle 1-3 yaş) zamanlarını daha uzun süreyle oyundan çok televizyon izleyerek, akıllı telefon ile oynayarak veya tablet kullanarak geçirmektedir. Bu durum özellikle erken çocukluk dönemindeki ve okul öncesi dönemdeki çocukların, bilişsel, dil-konuşma ve motor gelişim becerilerini geliştirmek için kritik olan zamanlarını harcamalarına ve önlerindeki fırsatları kaçırmalarına neden olmaktadır. Özellikle, yaşamlarının ilk üç yılında ekrana maruz kalan çocuklarda olumsuz etkilenim en üst düzeyde olup, genellikle olumsuz etkiler okul öncesi dönem (3-6 yaş) ile okul çağında (6-12 yaş) kendini göstermeye başlar (1).

Televizyon, çocuklar arasında en çok kullanılan görsel medya cihazlarından biridir ve kullanımı her geçen yıl giderek artmaktadır. 2011 yılında 0-8 yaş arasındaki 1384 çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada, 0-1 yaş arasındaki çocukların %10'unun, 2-4 yaş arasındaki çocukların ise %39'unun ekran (akıllı telefon, tablet vb.) erişimi olduğu bildirilmiştir (2). Günümüzde bu oranların çok daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Genel Gelişim

Uzmanlarca belirlenmiş ortalama günlük ekran süresi 4 yaşından küçük çocuklar için günde yaklaşık 25 dakikadır ve çok sayıdaki araştırmada bu süreyi geçen ekran maruziyetinin gecikmiş bilişsel, lisan ve konuşma problemleri başta olmak üzere, hareket sınırlılığına bağlı obezite gibi sağlık problemlerine de neden olduğu vurgulanmaktadır (3-5). Örneğin, 5 yaşındaki bir çocuğun haftasonları televizyon başında geçirdiği her ek bir saat obezite riskini %7 artırmaktadır (6).

Üç yaş civarında uzun süre ekran maruziyetine kalmış 8000 Japon çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, bu çocukların 6 yaşında obezite

bakımından yüksek risk altında oldukları görülmüştür (7). Benzer çalışmalarda da aynı risk belirtilmiştir (8,9).

Bununla birlikte, uzun süre televizyon izlemenin çocuk gelişimi üzerinde zayıf sözel ve hafıza becerisi, duygusal problemler ve dikkat sorunları gibi olumsuz etkileri olabileceği de bildirilmektedir (10).

Küçük çocuklarda televizyon maruziyetinin gelişim alanları üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, 3 yaş altındaki toplam 150 çocuğun genel gelişimi karşılaştırılmıştır. Bu çocukların 75'i televizyona sıklıkla maruz kalırken, 75'inin televizyon kullanımı yok veya oldukça sınırlıdır. Televizyona sıklıkla maruz kalan çocukların günlük televizyon izleme süresinin ortalama 67,4 dk olduğu ve artmış televizyon izleme süresinin çocukların bilişsel, dil-konuşma ve motor gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Ayrıca buna ek olarak, bu gelişim alanlarındaki gecikmenin televizyon başında geçirilen süre ile anlamlı derecede ilişkili olduğu belirtilmiştir (1).

Dil-Konuşma Gelişimi

Dil ve konuşma birbiri ile bağlantılı fonksiyonlar olmasına rağmen, dil, konuşma seslerini algılama, konuşma ise ses üretimi olarak tanımlanmaktadır.

Doğumdan başlayıp yaklaşık 6 yaşına kadar devam eden dil ve konuşma gelişimi, çocuğun zekâ performansı, genel gelişimi ve içinde bulunduğu ailevi ve çevresel faktörlerden önemli düzeyde etkilenir. Çocuğun sağlıklı akranlarına benzer şekilde ve yaşından beklenen düzeyde konuşma üretimi ve becerilerini gösterememesi 'gecikmiş konuşma' olarak adlandırılır.

Zamanında müdahale edilmemiş dil-konuşma gecikmesi olan çocukların %40-60'ında bu durum kalıcı olabilmektedir. Ayrıca bu çocuklar, yetişkinlik döneminde sosyal, emosyonel, davranışsal ve kognitif problemler bakımından risk altındadır (11,12).

Ancak genellikle, konuşma gecikmesinde aileler tarafından uygulanan "bekleyelim ve görelim" politikası geç tanıya yol açmakta ve müdahaleyi geciktirmektedir.

Bu nedenle, aile hekimleri, birinci basamak klinisyenleri ve pediatristler, aile farkındalığı, bilgilendirme ve yönlendirme konusunda ilk başvuru noktası olmaları nedeniyle büyük önem taşımaktadır.

Konuşma gecikmesinin başlıca nedenleri arasında işitme kayıpları, mental problemler ve psikososyal uyaran eksikliği gibi nedenler yer almaktadır. Özellikle psikososyal uyaran eksikliği, aile üyeleri tarafından

yeterli ilgi ve eğitsel desteği göremeyen, sözel iletişim sınırlı kurulan ve genellikle zamanını ekran başında geçiren çocuklarda çok sık görülmektedir. Genellikle konuşma gecikmesi şikâyeti ile başvuran çocukların aile ve ev ortamı hikâyeleri incelendiğinde bu çocukların zamanlarının büyük bir bölümünü ekran (televizyon, tablet, telefon, bilgisayar) karşısında geçirdiği görülmektedir.

Ekran maruziyetinin (televizyon) dil gelişimi üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, 15-48 ay arasındaki dil gecikmesi olan 56 çocuk ile 110 sağlıklı çocuk karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda, dil gecikmesi olan çocukların diğerlerine göre televizyon izlemeye çok erken yaşta başladıkları (7.22 ± 5.52 ay) ve televizyon başında daha fazla zaman harcadıkları (günde 3.05 ± 1.90 saat) görülmüştür. Çalışmada 12 ay öncesinde televizyon izlemeye başlayan ve günde 2 saatten fazla televizyon izleyen çocukların dil gecikmesi yaşama olasılığının diğerlerine göre yaklaşık altı kat daha fazla olduğuna dikkat çekilmiştir (3).

Konuşma gecikmesi olan çocuklarda evde iletişim becerilerini değerlendiren bir araştırmada, 3-6 yaş arası 100 çocuk incelenmiştir. Çalışma sonucunda, konuşma gecikmesi problemi olan çocukların zamanlarını hafta içi ortalama 2,34 saat, hafta sonu ise ortalama 2,79 saat televizyon izleyerek geçirdikleri belirlenmiştir.

Araştırmada televizyon izleme süresinin konuşma gecikmesinin önemli nedenlerinden biri olduğu da bulunmuştur (13). İlgili diğer bazı çalışmalarda da televizyon izleme ve bilgisayar kullanma süresi uzadıkça sözel iletişim geriliğinin arttığı gösterilmiştir.

Duch ve ark.'nın 119 çocuğun ekran kullanımı, medya içeriği ve dil gelişimi arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmalarında, çocukların ekran maruziyet süresinin günde 3,29 saati bulduğu (ortalama günde 2,5 saat) belirtilmiştir. Aynı çalışmada, günde 2 saatten fazla televizyon izleyen çocukların iletişim skorlarının oldukça düşük olduğu ve ekran maruziyeti ile düşük dil skorları arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (14).

2017 yılında ülkemizde yaş ortalaması yaklaşık 3 olan ve konuşma-dil gecikmesi şikâyeti ile başvuran 127 çocuğun geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada, çocukların ortalama televizyon, tablet ve telefona maruziyet süresi günde $5,3 \pm 3,4$ saat olarak bulunmuştur (15). Bu sonuç, ülkemizdeki çocukların ekran başında geçirdikleri sürenin her geçen yıl giderek arttığını göstermektedir.

Ekran maruziyeti evde televizyonun sürekli açık olması ve/veya anne-babanın televizyon izlediği sırada aynı ortamda çocuğun bulunması şeklinde de olabilmektedir. Bu durum, ebeveynlerin çocukları ile sözlü

veya sözsüz iletişimini olumsuz yönde etkilerken, aralarındaki etkileşimi de azaltmaktadır. Televizyonun açık olduğu ortamda çocuk bireysel olarak oyun oynuyor olsa bile, oyun süresi kısaltmakta, dikkati dağılmakta ve bir süre sonra televizyona dikkatini vermeye başlamaktadır. Tabii ki, çocukların televizyonda izledikleri görsellerin niteliği de önem taşımaktadır.

Sonuç

Erken çocukluk dönemi (0-3 yaş) tüm gelişim alanları için kritik bir zamandır ve bu dönemdeki çocukların neredeyse tamamı ebeveynleri ile birlikte ev ortamındadır.

Yapılan çalışmalarda ekran tabanlı cihazların kullanımı ile ilgili değişkenlerin başında çocuğun bakımından sorumlu kişiler (çoğunlukla anne-baba) ve onlara ait faktörler gelmektedir.

Anne-babalara ait faktörler arasında da en belirleyici etken anne-baba eğitimidir. Konu ile ilgili çalışmalarda, eğitilmiş ebeveynlerin çocuklarının, daha az eğitilmiş ebeveynlerin çocuklarına göre ekrana daha az maruz kaldığı belirtilmektedir (16).

Anne-baba dışında çocuğun bakımı ile ilgilenen kişiler (büyükanne-büyükbaba, bakıcı vb.) tarafından büyütülen çocukların daha uzun süre ekran başında olduğu görülmüştür (17). Bu nedenle özellikle ekran maruziyetinden ve onun olumsuz etkilerinden korunmak amacıyla öncelikle aileler ve/veya çocuğun bakımından birinci derece sorumlu olan kişilerin kilit noktası olduğu unutulmamalıdır.

Öneriler

1. American Academy of Pediatrics (AAP), ekran maruziyetine bağlı ortaya çıkan sağlık ve gelişim problemlerine dikkat çekerek, 2 yaşın altındaki çocukların ekrana hiç maruz kalmaması gerektiğini, 2 yaşından büyük çocuklarda da ekran maruziyetinin mutlaka sınırlandırılması gerektiğine dikkat çekmiştir (18).

2. Dil-konuşma bozukluğu olan çocuklarda görsel cihazların 0-3 yaş arasında hiç kullanılmaması gerekirken, 3-6 yaş arasında ekran başında geçirilen sürenin günde ortalama 15 dk'yı, 6-12 yaş arasında ise 30 dk'yı geçmeyecek şekilde planlanması önemlidir.

3. AAP, çocukların beyin gelişimlerini desteklemek amacıyla görsel medya cihazlarını kullanmak yerine, onlarla sözlü iletişim kurma, oyun oynama, kitap okuma, şarkı söyleme gibi eğitsel aktivitelerin yapılmasını ve odalarında televizyon vb. ekran tabanlı cihazların bulundurulmaması gerektiğini vurgulamaktadır.

4. Aile ve çocuğun ilk karşılaşabileceği uzmanların (aile hekimleri, birinci basamak sağlık kurumu çalışanları ve pediatriistler vb) ekran bağımlılığının dil ve konuşma başta olmak üzere tüm gelişim alanları üzerindeki olumsuz etkileri konusunda bilgilendirilmeleri, ailevi ve toplumsal farkındalığı sağlamaları ve bu konularda ailelere rehberlik ve yönlendirme yapılabilmesi açısından son derece önemlidir.

KAYNAKÇA

1. Lin LY, Cherng RJ, Chen YJ, Chen YJ, Yang HM. Effects of television exposure on developmental skills among young children. *Infant Behav Dev.* 2015;38:20-26.
2. Common Sense Media. Zero to eight: Children's media use in America, 2011. Available from <http://www.commonsense.org/research>
3. Chonchaiya W, Pruksananonda C. Television viewing associates with delayed language development. *Acta Paediatr.* 2008;97(7):977-982.
4. Christakis DA. The effects of infant media usage: what do we know and what should we learn?. *Acta Paediatr.* 2009;98(1):8-16.
5. Okuma K, Tanimura M. A preliminary study on the relationship between characteristics of TV content and delayed speech development in young children. *Infant Behav Dev.* 2009;32(3):312-321.
6. Viner RM, Cole TJ. Television viewing in early childhood predicts adult body mass index. *J Pediatr.* 2005;147(4):429 – 435.
7. Sugimori H, Yoshida K, Izuno T, et al. Analysis of factors that influence body mass index from ages 3 to 6 years: a study based on the Toyama cohort study. *Pediatr Int.* 2004;46(3):302–310.
8. Danner FW. A national longitudinal study of the association between hours of TV viewing and the trajectory of BMI growth among US children. *J Pediatr Psychol.* 2008;33(10):1100 –1107.
9. Boone JE, Gordon-Larsen P, Adair LS, Popkin BM. Screen time and physical activity during adolescence: longitudinal effects on obesity in young adulthood. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2007;4:26.
10. Pagan LS, Fitzpatrick C, Barnett TA, Dubow E. Prospective associations between early childhood television exposure and academic, psychosocial, and physical well-being by middle childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(5):425-431.
11. Law J, Rush R, Schoon I, Parsons S. Modeling developmental language difficulties from school entry into adulthood: Literacy mental health and employment outcomes. *J Speech Lang Hear Res* 2009;52:1401-16.
12. Morgans A, Ttofari Eecen K, Pezic A, Brommeyer K, Mei C, Eadie P, et al. Who to refer for speech therapy at 4 years of age v13. ersus who to watch and wait? *J Pediatr* 2017;185:200-4.e1
13. Keten S, Şahlı AS, Kaya M. Evaluation of Home Communication Skills in Children with Speech Delay. *Journal of Speech Pathology & Therapy,* 2018;3:2.

- 14.Duch H, Fisher EM, Ensari I, et al. Association of screen time use and language development in Hispanic toddlers: a cross-sectional and longitudinal study. Clin Pediatr (Phila). 2013;52(9):857-865.
- 15.Yasin A and et al. ENT Updates . Apr2017, Vol. 7 Issue 1, p22-27. 6p.
- 16.Guryan J, Hurst E, Kearney M. Parental education and parental time with children. Journal of Economic Perspectives, 2008 ; (22):23-46.
- 17.Benjamin SE, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, et al. Early child care and adiposity at ages 1 and 3 years. Pediatrics. 2009;124(2):555-562.
- 18.Strasburger VC. Council on Communications and Media. Children, adolescents, obesity, and the media [published correction appears in Pediatrics. 2011 Sep;128(3):594. Pediatrics. 2011;128(1):201-208.

“

Bölüm 2

GERİATRİK BİREYLERDE YUTMA BOZUKLUĞU

Mümüne Merve PARLAK¹, Cansu YILDIRIM²

”

1 Dr.Dkt., Hacettepe Üniversitesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, Ankara,
ORCID: 0000-0002-1603-2360

2 Uzm. Dkt., Bakırçay Üniversitesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, İzmir,
ORCID: 0000-0002-9957-3006

YAŞLILIK

Yaşlılık kavramı incelendiğinde sıklıkla iki terime yer verildiği görülmektedir: geriatri ve gerontoloji. Geriatri, yaşlı bireylerin sağlık sorunlarına yönelik değerlendirme, tanı, tedavi/müdahale ile ilgilenen bir alandır. Gerontoloji ise yaşlılık döneminin getirmiş olduğu biyolojik, sosyal ve psikolojik boyutları ile ilgilenmekte olan bir alandır. Her ne kadar bu alanlar iki ayrı alan gibi görülse de yaşlı bireylerin problemleri ile ilgilenirken bu iki alan birlikte ele alınmaktadır (Bilir, 2018; Bilir & Subaşı Paksoy, 2006).

Yaşlılık, ilerleyici, birikimsel ve karmaşık olaylar sonucunda gerçekleşen biyolojik bir durum olarak tanımlanmaktadır (Akin, Gültekin, & Koca, 2002). Yaşlanma ise biyolojik açıdan döllenme ile başlayıp yaşam boyu devam etmekte olan bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Bu sürecin dönüşü olmamakta ve tolerans düzeyi insanlar arasında değişebilmektedir. İnsanlardan bazıları genç yaşta kendilerini daha yaşlı hissederken, bazıları ileri yaşlarında dinamik olabilmekte ve günlük işlerinden çoğunu en iyi şekilde tamamlayabilmektedir. Ancak anatomik olarak vücut yapılarındaki yaşlanma kaçınılmazdır. Anatomik değişikliğe dair algısal farkındalık kişiden kişiye değişebilse de temel değişiklikler benzer seyretmektedir. Yaşlanma ile birlikte hücre yıkımları artmakta, organ rezerv kapasitesi azalmakta, strese karşı daha geç adaptasyon cevabı verilmekte, bireysel aktivite ve fiziksel görünüşte değişiklikler görülebilmektedir (Öztan Ulusoy, 2020; Walston & Fried, 1999).

Geleneksel yaş sınıflandırmasına göre; 0-14 yaş arası çocuk, 15-24 yaş arası genç, 15-64 yaş arası yetişkin ve 65 yaş ve üzeri yaşlı grup olarak adlandırılmaktaydı. Yaşlı birey sayısı artmaya başladığı ve yaşlılar grubunu bazı alt gruplara ayırma gereği ortaya çıktığı için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşlı grupta alt sınıflandırma yapmıştı. Bu sınıflamaya göre: 65-74 yaş arasını yaşlılık, 75-89 yaş arasını ihtiyarlık, 90 yaş ve üzeri ileri ihtiyarlık olarak kabul edilmekteydi. DSÖ'nün 2017 yılında yaptığı son düzenlemeye göre ise Şekil 1'deki gibi yaş sınıflandırması yapılmıştır ve güncel yaş sınıflandırması olmuştur (Bilir, 2018; Organization, 2015, 2017; Öztan Ulusoy, 2020).

Adölesan	Genç	Orta yaş	Yaşlı
• 0-17 yaş	• 18-65 yaş	• 66-79 yaş	• 80 yaş ve üzeri

Şekil 1: Dünya Sağlık Örgütü Yeni Yaş Sınıflandırması (Organization, 2017)

Türkiye nüfus kayıt sistemi; geleneksel sınıflandırmaya göre yaşlı kabul edilen 65 ve daha yukarı yaştaki nüfusun, 2016 yılında 6 milyon 651 bin 503 kişi iken son beş yılda %24.0 arttığını ve 2021 yılında 8 milyon 245 bin 124 yaşlı birey olduğu saptamıştır. Yaşlı nüfusun Türkiye'deki toplam nüfus içindeki oranı ise 2016 yılında %8.3 iken, 2021 yılında %9.7'ye yükseldiği belirlenmiştir (TUİK, 2021). 65 yaş ve üzeri nüfusun artışı üzerine yapılan çalışmalar, 2050 yılında 2/3 ü gelişmekte olan ülkeleri kapsayacak şekilde, nüfusun 800 milyondan fazla olacağını ve 2 milyara yaklaşmasını beklediklerini bildirmektedir (Akgün, Bakar, & Budakoğlu, 2004; Mandıracıoğlu, 2010).

YUTMA FİZYOLOJİSİ

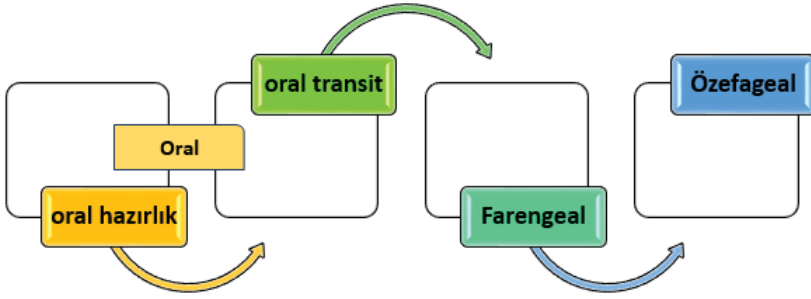
Üst aerodigestif yolun respirasyon ve yutma olmak üzere iki ana fonksiyonu bulunmaktadır. Yutma ve respirasyon arasındaki koordineli işleyiş, yutmanın güvenli ve etkili gerçekleşmesi için önemlidir (Forster, Samaras, Gold, & Samaras, 2011).

Yutma, birbirleriyle etkileşim halinde olan birçok duyuşsal, motor ve psikolojik bileşeni içeren karmaşık bir süreçtir. Normal yutma fasiyal, palatal, suprahoid ve farengeal yapıları içerir ve ilgili kranial sinirlerin (V, VII, IX, X, XI ve XII), kortikal, beyin sapı ve serebellar kontrol merkezlerinin sağlıklı fonksiyonunu gerektirmektedir. Yutma ile ilişkili kranial sinirler Şekil 2'de gösterilmektedir (Forster et al., 2011; Suzuki et al., 2003).

V	VII	IX	X	XI	XII
N. Trigeminus	N. Facialis	N. Glossopharyngeus	N. Vagus	N. Accessorius	N. Hypoglossus

Şekil 2: Yutma ile ilişkili kranial sinirler (Forster et al., 2011; Suzuki et al., 2003).

Literatürde farklı görüşler olmakla birlikte yutma işlevi; genel olarak oral, farengeal ve özefageal faz olmak üzere üç faza ayrılarak incelenmektedir. Oral fazı; oral hazırlık fazı ve oral transit fazı olacak şekilde ikiye ayırarak tanımlayanlar da olabildiği gibi bunlar ayrı evre olarak ele alarak yutmayı 4 evrede incelenenler de bulunmaktadır (Aksoy & Öz, 2012; Ertekin, Aydoğdu, & Seçil, 2002; Miller, 2008; Walton & Silva, 2018) (Şekil 3).



Şekil 3: Yutmanın fazları (Walton & Silva, 2018)

Oral faz, kortikal ve beyin sapı bölgeleri tarafından kontrol edilen hem istemli hem de refleksif eylemleri içermektedir. Oral hazırlık fazı besinin taşınmaya ve yutulmaya hazır homojen bir bolus formuna dönüştürülmesine yardımcı olmaktadır. Besinler çiğnenip ezilmekte ve tükürük sekresyonları ile karıştırılmaktadır. Bu aşamada dudak ve çenenin kapanmasını, fonksiyonel çiğnenmenin gerçekleşmesini sağlayan kaslar aktif rol oynamaktadır. Bolus daha sonra dilin anterior kısmında toplanmakta ve oral kavitenin arka kısmına doğru yönlendirilmektedir. Bu oral transit fazı sırasında dudaklar kapanıp ağız içi optimal basıncı sağlamakta, mandibula ve dilin hareketleri bolusun hareket etmesine yardımcı olmaktadır. Dil hareketleri orofarengeal reseptörleri uyarmakta ve böylece farengeal yutma refleksi tetiklenmektedir (Forster et al., 2011).

Farengeal faz refleksif gerçekleşen bir fazdır. Bolusun başı orofarenkse girmeden önce, bolusun nazal kaviteye kaçışını ve nazal regürgitasyonu önlemek amacıyla velum nazofarenksi kapatacak şekilde yükselmektedir. Aynı anda hyoid eleve olmakta, larenksi anterior-süperior yönde çekmekte ve epiglottis aditus larenksi korumak için aşağı doğru katlanmaktadır. Krikofarengeus kası gevşemeye başlamakta ve üst özefageal sfinkter açılırken, dil tabanı hyoidin eleve olmasıyla birlikte posterior farengeal duvarla temas halinde hareket etmektedir (Panara, Ahangar, & Padalia, 2021).

Özefageal faz, bolusun başı üst özefageal sfinkterden geçince başlamakta ve özefagusun peristaltik hareketleri ile bolus hareket etmektedir.

Alt özefageal sfinkterin açılması ile bolus mideye doğru yönelmekte ve özefageal faz tamamlanmaktadır (Forster et al., 2011; Walton & Silva, 2018).

YUTMADA YAŞA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER

Özellikle 50 yaş ve üzerinde yaşlanma ile birlikte çeşitli mekanizmalardaki değişiklikler sonucu yutma kapasitesinde azalma meydana gelmektedir (Humbert & Robbins, 2008; Ponfick, Linden, & Nowak, 2015). Duyusal, motor ve otonomik yollar, yaştan etkilenmektedir ve bu durum yutma fonksiyonunu etkilemektedir. Tat, koku, taktıl ve propriosepsiyon gibi genel duyuşsal algı yaşla birlikte değişmekte, böylece oral ve orofaringeal duyuşsal eşikler artmaktadır (Shaker et al., 2003; Smith, Logemann, Burghardt, Zecker, & Rademaker, 2006). Azalan duyuşsal girdi, yutma refleksinin ve hava yolu koruması için farengoglottal refleksin geç tetiklenmesine, bolus özelliklerine bağlı olarak yutma fizyolojisinde değişikliklere neden olabilmektedir (Kim & Sapienza, 2005).

Yaşlanmayla birlikte kas kütleğinde, bağ dokusu elastikiyetinde meydana gelen progresif azalmalar, tiroid ve krikoid kıkırdakta oluşan ossifikasyonlar; güç kaybına ve eklem hareket açıklığında azalmaya sebep olmaktadır (J. Logemann, 1998; Sura, Madhavan, Carnaby, & Crary, 2012). Yaşlanmayla faringeal yutma refleksinin başlamasında gecikme, saliva üretiminde azalma, farinks ve supraglottik alanın hassasiyetinde azalma, oral ve faringeal bolus hareketinde yavaşlama meydana gelmektedir. Diş eksikliği nedeniyle daha fazla çiğneme gerekebilmektedir. (J. Logemann, 1998; Logemann, 1990). Ayrıca yaşlanma ile tükürük bezi disfonksiyonu gelişebilmekte ve bu durumda oral hijyenin etkilenmesine sebep olabilmektedir (Ho et al., 2017).

Çizgili kas kütleğinde yaşa bağlı azalmanın ve kas içi yağ infiltrasyonunun yutma kas gücünde azalmaya sebep olduğu bildirilmektedir. Kas lifindeki değişimler ve iskelet kaslarındaki hızlı kasılma gösteren kas liflerinden daha yavaş kasılma gösteren kas liflerine (tip I) geçiş daha yavaş kasılmaya sebep olmakta ve güç azalması ile sonuçlanmaktadır. Yakın zamanda yapılan MRI çalışması, toplum içinde yaşayan yaşlı bireylerin dil kaslarında kayıp ve dil yağ yüzdesinde artış olduğunu raporlamışlardır (Nakao et al., 2021). Hayvan deneylerinde dilin özellikle transvers ve vertikal kaslarında olmak üzere intrinsik dil kaslarının lif boyutunda azalma olduğunu tespit edilmiştir (Cullins & Connor, 2017). Dil kaslarındaki bu değişiklikler, azalmış maksimum lingual basınç üretimi ve lingual basınç miktarı ile ilişkilendirilmektedir (Machida et al., 2017; Robbins et al., 2005). Azalan dil kuvvetinin, daha uzun yemek süresi ve daha az gıda tüketimine neden olabildiği belirlenmiştir (Namasivayam, Steele, & Keller, 2016). Hyolarengeal ve farengoözefageal kaslar da yaşlanmadan

etkilenmektedir. Geniohyoid kasın atrofisinin yutma güvenliğini azalttığı ve aspirasyonu arttırdığı bildirilmiştir. Krikotiroid kasının kas lifi sayısının azaldığı ve yavaş kasılan tip I liflere kaydığı, dolayısıyla bolusun hipofarenksten özefagusa itilme gücünü ve hızını etkilediği bulunmuştur (Taguchi, Hyodo, Yamagata, Gyo, & Desaki, 2004).

Yetmiş yaş sonrasında larenks servikal 7. vertebranın hizasına inmekte, yaşlanmayla birlikte vertebralarda spondiloz oluşmasıyla boyun hareketleri kısıtlanmakta ve faringeal konstrüktörlerde güç kaybı meydana gelmektedir. Bu nedenle farinksi temizlemek için tekrarlayan yutmalar gerekebilmektedir (J. Logemann, 1998). Kas kontraksiyonundaki değişikliklere sekonder olarak, hyoid kemiğin daha inferior ve posteriorda konumlanması (Feng et al., 2013), larenksin daha inferiorda konumlanması, daha büyük ve uzun farengeal boşluk (R. Leonard, K. A. Kendall, & S. McKenzie, 2004) gibi yutma ile ilgili yapıların anatomik değişiklikleri yaşlanma ile belirginleşmekte ve tüm bu değişimler hyolarengeal yükselmeyi ve farengeal kasılmayı azaltmaktadır. Krikofarengeal barların prevelansı yaşlılarda daha yüksek olduğu ve bu da üst özefageal sfinkter açıklığının ve farengeal açıklığın azalması ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (R. Leonard, K. Kendall, & S. McKenzie, 2004).

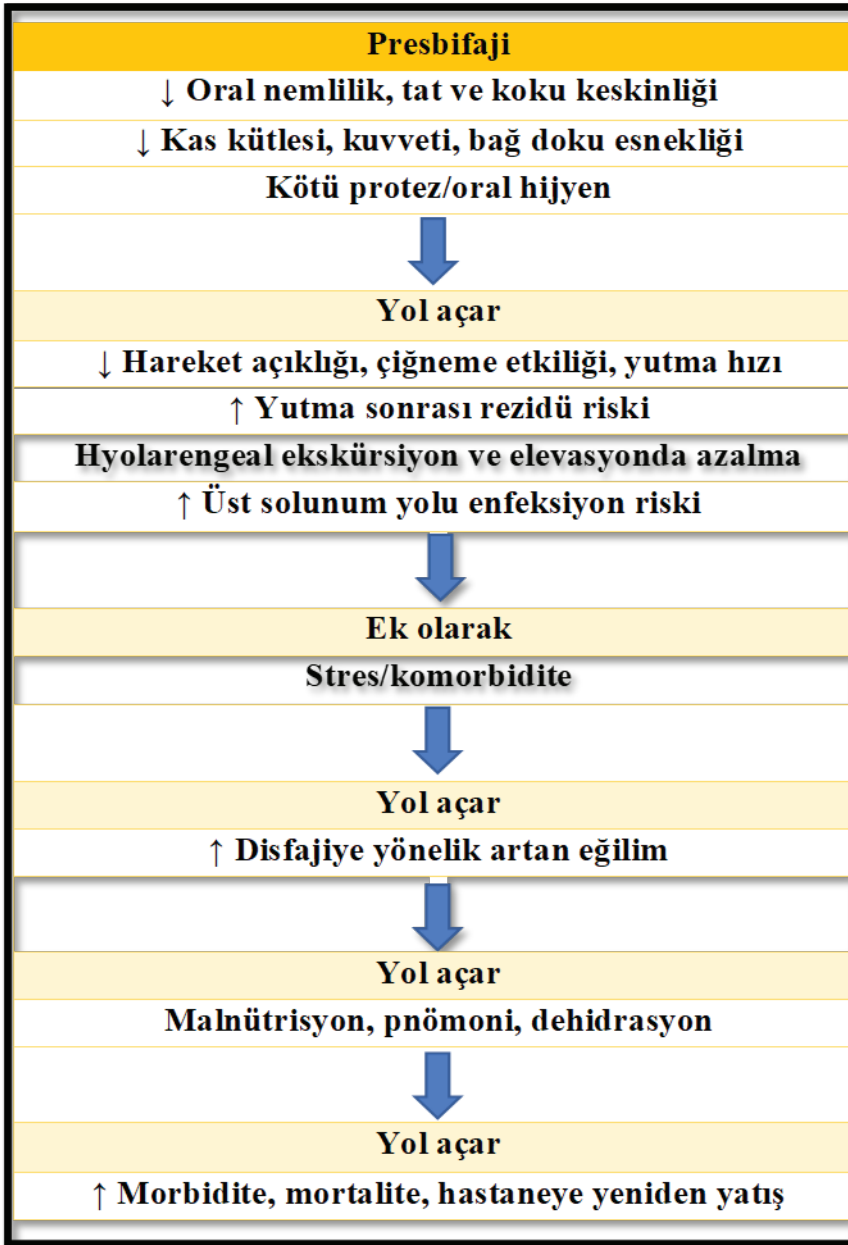
Yaşlanma ile birlikte görülen yukarıda da bahsedilen duyuşal, kas, otonomik ve anatomik değişiklikler yutma fonksiyonunu etkilemektedir. Bununla birlikte, fonksiyondaki azalma her zaman yutma bozukluklarına yol açmamaktadır. Yutma koordinasyon mekanizmalarının yaşlı bireylerde sağlıklı olduğu düşünülmektedir. Larengeal kapanmanın zamanlaması (Kendall, Leonard, & McKenzie, 2004), larengeal kapanma ile üst özefageal sfinkterin açılması arasındaki koordinasyon ve yutma esnasında dil basıncı (Fei et al., 2013) gibi kritik komponentler korunmaktadır. Oral ve farengeal geçiş süresinin uzaması, farengeal basıncın daha uzun sürmesi ve azalan orofarengeal açıklığı kompanse edebilmek için daha erken zamanda gerçekleşen velofarengeal kapanma (Pongpipatpaiboon et al., 2018) ve hava yolunun korunmasındaki azalan etkililiği kompanse edebilmek için yutma apnesinin daha erken başlaması, larengeal elevasyon ve uzun süren larengeal kapanma (Hiss, Strauss, Treole, Stuart, & Boutillier, 2004) gibi yaşla ilgili çeşitli değişiklikler tanımlanmaktadır.

YAŞLI BİREYLERDE YUTMA BOZUKLUKLARI

Presbifaji, yutma fonksiyonundaki yaşa bağlı değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (Jardine, Miles, & Allen, 2018). Presbifaji bir hastalık veya patolojik bir durum değildir ve disfajiden farklıdır. Presbifaji yaş ile birlikte gizlice ilerler çünkü görece daha kolay çiğnenen gıdaların seçimi (Millwood & Heath, 2000) gibi kompensatuar davranışlar benimsenmektedir.

Orofarengeal disfaji (OD), bolus oluşturmada ve oral kaviteden özefagusa güvenli bir şekilde taşımada algılanan veya mevcut bozukluğu içeren bir durum olarak tanımlanmaktadır ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasında (ICD) bir sindirim bozukluğu olarak sınıflandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ICD-9 (787.2) ve ICD-10 (R13) tarafından desteklenen OD, beslenme bozukluklarından ve normal beslenme alışkanlıklarındaki düzensizlikten ayırt edilmelidir (ICD-9 783.3 ve ICD-10 R63.3). Genç erişkin hastalarda patolojik kabul edilebilecek bazı minör bulgular, ileri yaşta normal olarak kabul edilebilir ancak yaşlıyı disfaji gelişimi açısından riskli kıldığı için klinisyenlerin disfaji ayrımı konusunda dikkatli olması gerekmektedir (Humbert & Robbins, 2008; J. A. Logemann, 1998).

Orafaringeal disfaji geriatrik popülasyonda hafife alınmaktadır; çünkü yaşlı hastalar tarafından nadiren disfajinin semptomları belirtilmektedir (Forster et al., 2011). Orofarengeal disfaji bolusun oluşturulması ve oral kaviteden özefagusa taşınmasında zorluk anlamına gelen bir grup semptom ve belirtileri içermektedir. Başlıca semptomlar arasında aspirasyon, rezidü, aşırı boğaz temizleme, öksürme, ses kısıklığı, düzensiz ventilasyon periyotları ve tekrarlayan yutma yer almaktadır. Ayrıca birçok yaşlı bireyin yutma bozukluğunun farkında olmaması, yaşlılar için risk faktörü oluşturmaktadır (Clavé et al., 2012). Çoğu yaşlı birey ağız kuruluğundan yakınmaktadır, ama yutma gücünü yaşadıklarını düşünmemektedirler (Humbert & Robbins, 2008). Presbifajili yaşlı bireylerde tükürük salgısındaki azalma beraberinde; koku ve tat algısında azalma ile giden değişiklikler ile kişileri disfaji açısından risk oluşturmaktadır (Humbert, McLaren, Malandraki, Johnson, & Robbins, 2011). Presbifajiden disfajiye giden akış şeması Şekil 4’de gösterilmektedir (Thiyagalingam, Kulinski, Thorsteinsdottir, Shindelar, & Takahashi, 2021).



Şekil 4: Presbifajiden Disfajiye Giden Akış Şeması (↓ = azalma, ↑ = artma)
(Thiyagalingam et al., 2021).

Yaşlılarda disfaji prevalansı toplum içinde yaşayanlarda %22, ayakta tedavi gören hastalarda %30 ve akut dönem yatan hastalarda %50 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir. Disfaji prevalansının nörolojik olaylar,

nörodejeneratif hastalıklar ve baş boyun kanseri prevalansı arttıkça yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Son yıllarda dikkatler, kronik geriatrik durumların yaşlı yetişkin bireylerde yutma fonksiyonu üzerindeki potansiyel etkisine odaklanmaktadır (Inamoto & Kaneoka, 2022).

Akut dönem hasta bakım bölümlerinde, hasta yutma ile ilgili olmayan bir tedavi için yatırılrsa da hastanede kaldıkları süre boyunca ciddi disfaji geliştirdikleri görülmektedir. Bu klinik gözlem, hastanede yatmakta olan ve herhangi bir hastalık tanısı olmayıp disfajisi olan yaşlı hastalarda yapılan videofloroskopik çalışmalar ile doğrulanmıştır. Belirgin bir tanısı olmayan akut başlangıçlı disfajili hastalarda, sağlıklı yaşlı yetişkinlere kıyasla sınırlı farengeal daralma, artmış farengeal rezidü ve daha fazla penetrasyon/aspirasyon görülmüştür (Jardine et al., 2018). Belirli bir tanıya bağlı disfajisi olan hastalarla karşılaştırıldığında, bu hastalarda oral transit süresi uzamış ve yutma sonrası aspirasyon görülmüştür (Mehraban-Far et al., 2021). Bu sonuçlar presbifajiden disfajiye giden yolu desteklemektedir.

Disfajinin kırılgeanlık ile ilişkisi de tanımlanmaktadır. Kırılgeanlık, aşağıdaki Tablo 1 özelliklerden üç veya daha fazlasının mevcut olduğu geriatrik bir sendromdur (Fried, 2001):

Tablo 1: *Kırılgeanlık (fragilite) özellikleri*

Kontrolsüz kilo kaybı
Düşük enerji veya kişinin bildirdiği tükenmişlik durumu
Yavaş yürüme hızı
Güçsüzlük (kavrama gücü)
Fiziksel aktivitelerde azalma

Disfaji ayrıca sarkopeni ile de ilişkilendirilmektedir (Carrión et al., 2017). Sarkopeni, düşük kas gücü, azalmış kas miktarı ve/veya düşük fiziksel performans ile karakterize ilerleyici bir iskelet kası hastalığı olarak tanımlanmaktadır (Inamoto & Kaneoka, 2022). Sarkopeni öncelikle yaşlanmanın bir parçası olarak gelişir, ancak malignite veya organ yetmezliği, fiziksel inaktivite ve yetersiz beslenmeye sekonder olarak da ortaya çıkabilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, sarkopenisi olan bireylerde disfaji riskinin sarkopeni olmayanlara göre 2.7 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (Cha et al., 2019). Bununla birlikte, sarkopeniye bağlı disfajinin nedensel ilişkisi veya mekanizmaları net olarak tanımlanmamıştır. Ayrıca, sarkopeniye bağlı disfaji tanısı koymak için uluslararası bir standart bulunmamaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir konsensüs bildirisi sarkopeniye bağlı disfaji kavramının tanımlanmasına yardımcı olmaktadır (Fujishima et al., 2019). Bunu, yutma ile ilgili kas kütesinin ve gücünün disfajili hastalarda azaldığını gösteren çok sayıda yayın

izlemiştir. Birden fazla olası nedensel faktörler nedeniyle, yaşlı popülasyonlarda disfaji yönetiminde çok boyutlu bir yaklaşım benimsenmelidir (Inamoto & Kaneoka, 2022).

YAŞLI BİREYLERDE OROFARENGEAL DİSFAJİNİN YAYGIN NEDENLERİ

Nörolojik Hastalıklar

Serebrovasküler hastalıklar disfajinin yaygın bir nedenidir (Parlak, Bizpinar, & Saylam, 2022). Martino ve arkadaşları (2005) yaptıkları sistematik bir incelemede, inme sonrası disfaji prevalansının %37 ila %78 arasında değiştiğini bildirmiştir. Bu farklılıklar, kullanılan enstrümental değerlendirme yöntemlerine, stroke (inme) sonrası geçen süreye ve stroke lokalizasyonuna bağlı olarak değişmektedir. En düşük insidans su yutma testi gibi yutma tarama testleri ile elde edilirken, en yüksek insidans videofloroskopi gibi enstrümental testler ile saptanmıştır. Disfajisi olan inme hastalarının, disfaji tanısı olmayanlara göre 3 kat daha fazla pnömoni riskine sahip olduğu belirtilmektedir (Martino et al., 2005). Bu nedenle, inme sonrası yutma bozuklukları için kapsamlı değerlendirme önemlidir. Ayrıca, stroke hastalarına disfaji eşlik ettiğinde mortalite ve hastanede kalış süreleri açısından daha kötü bir sonuca sahip olduğu belirtilmektedir (Guyomard et al., 2009).

Parkinson hastalığında (PH), yutma bozuklukları motor semptomların başlangıcı ile ortaya çıkabileceği gibi, öncesinde veya takip eden süreç esnasında da görülebilmektedir (Wolters, 2008). PH'li bireylerin neredeyse %90'ında hastalığın seyri sırasında disfaji görülmektedir. Aspirasyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve yaşam kalitesini etkilemektedir (Ramig, Fox, & Sapir, 2008). PH'li bireylerde oral faz sırasında salya akması, rezidü, bolusun yavaş transiti ve dilde pompalama hareketi görülebilmektedir. Ayrıca farengeal yutmanın tetiklenmesinde gecikme, üst özefageal sfinkterin uzun süreli açık kalması ve vallekular staz da bildirilmektedir. Daha az sıklıkta görülen ekstrapiramidal bozukluklarda (progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon, Lewy cisimcikli demans ve multiple sistem atrofisi), hastalığın erken evrelerinde bile yutmayı ciddi şekilde bozabilmektedir (Forster et al., 2011).

Yutma bozuklukları genellikle demansın geç evrelerinde ortaya çıkabilmekte, ancak Alzheimer hastalığının erken veya orta evrelerinde de görülebilmektedir. Nörodejeneratif veya vasküler tüm demans türleri, yutmayla ilgili kortikal bölgeleri etkileyebilmekte ve yutma kontrolü, konsantrasyon veya seçici dikkatteki etkilenimler sebebiyle bozulabilmektedir (Humbert et al., 2010; Parlak, Altan, & Saylam, 2022; Parlak, Tokgöz, Bizpinar, Saylam, & Köse, 2022). Demansın şiddeti arttıkça yutma fonk-

siyonlarında bozulmanın da arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Edahiro et al., 2012; Parlak, Babademez, Tokgöz, Bizpınar, & Saylam, 2022; Wada et al., 2001). Humbert ve arkadaşları (2010) yaptıkları çalışmada, Alzheimer hastalığında yutma fonksiyonunun altında yatan beyin bölgelerinin, klinik değerlendirme ile tanı konmasından önce, erken dönemde bozulma gösterdiğini öne sürmektedir (Humbert et al., 2010). Vasküler demansla ilgili olarak, yapılan gözlemsel bir çalışmada, vasküler demansı olan geniş bir hasta popülasyonunda başta disfaji olmak üzere 16 nörolojik belirtinin prevalansı değerlendirilmiştir. Demans başlangıcı öncesi, 3 ay içerisinde stroke öyküsü olan hastalar hariç tutulduktan sonra, bu popülasyonun %20'sinde yutma bozukluğu olduğu bildirilmiştir (Stakenborg et al., 2008). Demansta disfaji prevalansına yönelik çalışmalar-daki sonuçlar farklılık göstermektedir. Demansın tipi, şiddeti ve değerlendirme yöntemi disfajinin prevalans sonuçlarını etkilemektedir (Parlak, Altan, et al., 2022; Parlak, Babademez, et al., 2022). Bir meta analiz, klinik olarak değerlendirmede Alzheimer hastalarında %32-45 arasında ve enstrümental olarak değerlendirilenlerde %84 ila 93 arasında bir orofaringeal disfaji görüldüğünü belirtmektedir (Affoo, Foley, Rosenbek, Kevin Shoemaker, & Martin, 2013).

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) disfajiye neden olabilmekte, ancak geriatrik popülasyonda nadir görülebilmektedir. ALS'li hastaların %30 kadarı hastalığın başlangıcında bulber semptomlar göstermekte ve neredeyse tüm hastalarda bu semptomlar hastalığın ilerleyen aşamalarında gelişmektedir. Bulber semptomlar arasında dizatri ve disfaji en yaygın olanlarıdır (Kühnlein et al., 2008). Üst aerodigestif sistemdeki çeşitli kasların zayıflığı veya spastisitesi yutma fonksiyonunu bozabilmektedir. Aspirasyon pnömonisi bu hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve en sık ölüm nedenidir (Kurian, Forbes, Colville, & Swinger, 2009).

Yaşlılarda orofarengeal disfajinin daha az sıklıkta görülen nörolojik nedenleri arasında fasiyal palsy, Guillain-Barre sendromu, multiple skleroz, postpolio sendromu ve Huntington hastalığı sayılabilmektedir (Forster et al., 2011).

İyatrojenik Nedenler

Geçmişte entübasyon veya trakeotomi geçirmiş hastalar ve nazogastrik beslenme tüpü olan hastaların yutma mekanizmasının işleyişi bozulabilmektedir. Orofarengeal bölgedeki cerrahi veya radyasyon sonrası etkiler de disfajinin iyatrojenik nedenleri arasında sayılmaktadır (Forster et al., 2011). Ayrıca polifarmasi yaşlı bireylerde sık görülen bir durumdur. Hapların yutulmasındaki güçlükler yutma bozukluklarının bir göstergesi olabilmektedir. Disfaji, çeşitli mekanizmalar yoluyla bazı ilaçların yan etkisi olarak da ortaya çıkabilmektedir (Cook, 2009). Disfajiye oluşumuna

etki eden bazı ilaç türevleri ve bu ilaç türlerinin yutmaya olan etkileri Tablo 2’de gösterilmektedir (Christmas & Rogus-Pulia, 2019).

Tablo 2: *Disfajiye Katkıda Bulunan İlaç Örnekleri (Christmas & Rogus-Pulia, 2019).*

Yutmaya Etkisi	Örnek İlaç Sınıfları
Dikkati ve oral pratiyi azaltma	Sedatifler Nöroleptikler
Kserostomiye neden olma	Üriner kontinans için antikolinerjik ilaçlar Trisiklik antidepressanlar
Dil ve ağız kuvvetini zayıflatma	Steroidler
Faringeal fazı bozma	Antipsikotikler
Özofageal fazı bozma	Bisfosfonatlar

Yapısal Nedenler

Krikofarengeal bar, Zenker divertikülü, orofarengeal tümörler, gastroözofageal reflü hastalığı, orofarengeal kandidiyaz veya üst aerodigestif yolun herhangi bir ekstrinsik kompresyonu (tümörler, osteofitler, iskelet anormallikleri, genişlemiş lenf nodları veya tiroid nodülleri) yaşlılarda orofarengeal disfajinin nedeni olabilmektedir (Forster et al., 2011).

Diğer Nedenler

Disfajiye neden olabilen ve yukarıda sayılan nedenlere göre daha az sıklıkta görülen hastalıklar göz ardı edilmemelidir. Bunlar arasında Myasthenia Gravis gibi nöromusküler hastalıklar, paraneoplastik sendromlar, inflamatuvar miyopatiler (dermatomiyozit, polimiyozit), toksik ve metabolik miyopatiler yer almaktadır. Ayrıca çeşitli enfeksiyöz (difteri, botulizm, Lyme hastalığı, sifiliz, herpes) ve metabolik bozukluklar da (amiloidoz, Cushing sendromu, Wilson hastalığı) disfajiye neden olabilmektedir (Forster et al., 2011).

Normal yutma işlevi, yuma fonksiyondaki bozukluk örnekleri, bozulmaya neden olan hastalık örnekleri ve bozukluğun klinik sunumu Tablo 3’de özetlenmiştir (Christmas & Rogus-Pulia, 2019).

Tablo 3: Normal Yutma İşlevi, Yutma Fonksiyondaki Bozukluk Örnekleri, Bozulmaya Neden Olan Hastalık Örnekleri ve Bozukluğun Klinik Sunumu (Christmas & Rogus-Pulia, 2019).

Yutma Aşaması	Normal İşlev	Fonksiyondaki Bozukluk Örnekleri	Bozulmaya Neden Olan Hastalık Örnekleri	Bozukluğun Klinik Sunumu
Oral	Yiyecekler çiğnenir ve tükürük ile karıştırılır. Bolus orofarenkse doğru taşınır.	Demans kaynaklanan apraksi Bilinç seviyesinin azalması Xerostomia Dil zayıflığı	Demans Deliryum Dikkatsizliğe, sedasyona veya ağız kuruluşuna neden olan ilaçlar	Yiyeceklerin yanaklarda birikmesi veya oral rezidü Uzun süreli çiğneme
Faringeal	Dil, bolusu farenkse doğru iter. Hava yolunu korurken bolusun farenksten geçerek özefagusa ilerlemesini sağlayan bir dizi olayları tetikler.	Dil zayıflığı Faringeal zayıflık Vokal kord disfonksiyonu	İnme Faringeal tümör veya apse Vokal fold travması Amyotrofik Lateral Skleroz Parkinson Hastalığı	Yiyeceklerin nazal regürjitasyonu Yutma sonrası ıslak ses Yemek yerken öksürme Boğaz temizleme Aspirasyon
Özefageal	Bolus, yerçekimi yardımıyla peristaltik kas kasılması ile özefagustan aşağı doğru hareket ettirilir.	Bolusun mekanik obstrüksiyonu Özefagus kaslarında bozulma Alt özefagus kas tonusunun bozulması	Özefagus tümörü, darlık, divertikü Özefajit Akalazya	Göğüs bölgesinde algılanan globus hissi Sindirilmemiş gıdaların regürjitasyonu Progresif disfaji

KAYNAKLAR

- Affoo, R. H., Foley, N., Rosenbek, J., Kevin Shoemaker, J., & Martin, R. E. (2013). Swallowing dysfunction and autonomic nervous system dysfunction in Alzheimer's disease: a scoping review of the evidence. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(12), 2203-2213.
- Akgün, S., Bakar, C., & Budakoğlu, İ. (2004). Dünya'da ve Türkiye'de yaşlı nüfus eğilimi, sorunları ve iyileştirme önerileri. *Türk Geriatri Dergisi*, 7(2), 105-110.
- Akın, G., Gültekin, T., & Koca, B. (2002). Yaşlı yaşlanmasının evrimsel yönü. *Yaşlı Sorunlarını Araştırma Dergisi*, 2(1), 57-66.
- Aksoy, E. A., & Öz, F. (2012). Yutma Bozukluklarında Tanı.
- Bilir, N. (2018). Yaşlılık tanımı, yaşlılık kavramı, epidemiyolojik özellikler. *Yaşlılık ve Solunum Hastalıkları. Ertürk A, Bahadır A, Koşar F Serisi (ed): TÜSAD Eğitim Kitapları, İstanbul*, 13-31.
- Bilir, N., & Subaşı Paksoy, N. (2006). Yaşlılık sorunları ve bulaşıcı olmayan hastalıkların kontrolü. *Halk Sağlığı Temel Bilgiler*, 1020-1024.
- Carrión, S., Roca, M., Costa, A., Arreola, V., Ortega, O., Palomera, E., . . . Clavé, P. (2017). Nutritional status of older patients with oropharyngeal dysphagia in a chronic versus an acute clinical situation. *Clinical Nutrition*, 36(4), 1110-1116.
- Cha, S., Kim, W.-S., Kim, K. W., Han, J. W., Jang, H. C., Lim, S., & Paik, N.-J. (2019). Sarcopenia is an independent risk factor for dysphagia in community-dwelling older adults. *Dysphagia*, 34(5), 692-697.
- Christmas, C., & Rogus-Pulia, N. (2019). Swallowing disorders in the older population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(12), 2643-2649.
- Clavé, P., Rofes, L., Carrión, S., Ortega, O., Cabré, M., Serra-Prat, M., & Arreola, V. (2012). Pathophysiology, relevance and natural history of oropharyngeal dysphagia among older people. In *Stepping Stones to Living Well with Dysphagia* (Vol. 72, pp. 57-66): Karger Publishers.
- Cook, I. J. (2009). Oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology Clinics*, 38(3), 411-431.
- Cullins, M. J., & Connor, N. P. (2017). Alterations of intrinsic tongue muscle properties with aging. *Muscle & nerve*, 56(6), E119-E125.
- Edahiro, A., Hirano, H., Yamada, R., Chiba, Y., Watanabe, Y., Tonogi, M., & Yamane, G. y. (2012). Factors affecting independence in eating among elderly with Alzheimer's disease. *Geriatrics & gerontology international*, 12(3), 481-490.
- Ertekin, C., Aydoğdu, İ., & Seçil, Y. (2002). Orofaringiyal Yutmanın Fizyoloji Ve Nörolojisi. *Ege Tıp Dergisi*, 41(3).

- Fei, T., Polacco, R. C., Hori, S. E., Molfenter, S. M., Peladeau-Pigeon, M., Tsang, C., & Steele, C. M. (2013). Age-related differences in tongue-palate pressures for strength and swallowing tasks. *Dysphagia*, 28(4), 575-581.
- Feng, X., Todd, T., Lintzenich, C. R., Ding, J., Carr, J. J., Ge, Y., . . . Butler, S. G. (2013). Aging-related geniohyoid muscle atrophy is related to aspiration status in healthy older adults. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 68(7), 853-860.
- Forster, A., Samaras, N., Gold, G., & Samaras, D. (2011). Oropharyngeal dysphagia in older adults: a review. *European Geriatric Medicine*, 2(6), 356-362.
- Fried, L. P. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol. Medical Sciences*, 56, M146-M156.
- Fujishima, I., Fujiu-Kurachi, M., Arai, H., Hyodo, M., Kagaya, H., Maeda, K., . . . Ogawa, S. (2019). Sarcopenia and dysphagia: position paper by four professional organizations. *Geriatrics & gerontology international*, 19(2), 91-97.
- Guyomard, V., Fulcher, R. A., Redmayne, O., Metcalf, A. K., Potter, J. F., & Myint, P. K. (2009). Effect of dysphasia and dysphagia on inpatient mortality and hospital length of stay: a database study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(11), 2101-2106.
- Hiss, S. G., Strauss, M., Treole, K., Stuart, A., & Boutilier, S. (2004). Effects of age, gender, bolus volume, bolus viscosity, and gustation on swallowing apnea onset relative to lingual bolus propulsion onset in normal adults.
- Ho, A., Affoo, R., Rogus-Pulia, N., Nicosia, M., Inamoto, Y., Saitoh, E., . . . Fels, S. (2017). Inferring the effects of saliva on liquid bolus flow using computer simulation. *Computers in Biology and Medicine*, 89, 304-313.
- Humbert, I. A., McLaren, D. G., Kosmatka, K., Fitzgerald, M., Johnson, S., Porcaro, E., . . . Robbins, J. (2010). Early deficits in cortical control of swallowing in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(4), 1185-1197.
- Humbert, I. A., McLaren, D. G., Malandraki, G., Johnson, S. C., & Robbins, J. (2011). Swallowing intentional off-state in aging and Alzheimer's disease: preliminary study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(2), 347-354.
- Humbert, I. A., & Robbins, J. (2008). Dysphagia in the elderly. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 19(4), 853-866.
- Inamoto, Y., & Kaneoka, A. (2022). Swallowing Disorders in the Elderly. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports*, 1-7.
- Jardine, M., Miles, A., & Allen, J. (2018). Dysphagia onset in older adults during unrelated hospital admission: quantitative videofluoroscopic measures. *Geriatrics*, 3(4), 66.
- Kendall, K. A., Leonard, R. J., & McKenzie, S. (2004). Airway protection: evaluation with videofluoroscopy. *Dysphagia*, 19(2), 65-70.

- Kim, J., & Sapienza, C. M. (2005). Implications of expiratory muscle strength training for rehabilitation of the elderly: Tutorial. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 42(2).
- Kurian, K., Forbes, R., Colville, S., & Swinger, R. (2009). Cause of death and clinical grading criteria in a cohort of amyotrophic lateral sclerosis cases undergoing autopsy from the Scottish Motor Neurone Disease Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(1), 84-87.
- Kühnlein, P., Gdynia, H.-J., Sperfeld, A.-D., Lindner-Pfleghar, B., Ludolph, A. C., Prosiegel, M., & Riecker, A. (2008). Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature clinical practice Neurology*, 4(7), 366-374.
- Leonard, R., Kendall, K., & McKenzie, S. (2004). UES opening and cricopharyngeal bar in nondysphagic elderly and nonelderly adults. *Dysphagia*, 19(3), 182-191.
- Leonard, R., Kendall, K. A., & McKenzie, S. (2004). Structural displacements affecting pharyngeal constriction in nondysphagic elderly and nonelderly adults. *Dysphagia*, 19(2), 133-141.
- Logemann, J. (1998). Anatomy and physiology of normal deglutition. *Evaluation and treatment of swallowing disorders*, 13-52.
- Logemann, J. A. (1990). Effects of aging on the swallowing mechanism. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 23(6), 1045-1056.
- Logemann, J. A. (1998). The evaluation and treatment of swallowing disorders. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 6(6), 395-400.
- Machida, N., Tohara, H., Hara, K., Kumakura, A., Wakasugi, Y., Nakane, A., & Minakuchi, S. (2017). Effects of aging and sarcopenia on tongue pressure and jaw-opening force. *Geriatrics & gerontology international*, 17(2), 295-301.
- Mandıracıoğlu, A. (2010). Dünyada ve Türkiye’de yaşlıların demografik özellikleri. *Ege Tıp Dergisi*, 49(3), 39-45.
- Martino, R., Foley, N., Bhogal, S., Diamant, N., Speechley, M., & Teasell, R. (2005). Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*, 36(12), 2756-2763.
- Mehraban-Far, S., Alrassi, J., Patel, R., Ahmad, V., Browne, N., Lam, W., . . . Mortensen, M. (2021). Dysphagia in the elderly population: a videofluoroscopic study. *American Journal of Otolaryngology*, 42(2), 102854.
- Miller, A. J. (2008). The neurobiology of swallowing and dysphagia. *Developmental disabilities research reviews*, 14(2), 77-86.
- Millwood, J., & Heath, M. R. (2000). Food choice by older people: the use of semi-structured interviews with open and closed questions. *Gerodontology*, 17(1), 25-32.

- Nakao, Y., Yamashita, T., Honda, K., Katsuura, T., Hama, Y., Nakamura, Y., . . . Uchiyama, Y. (2021). Association among age-related tongue muscle abnormality, tongue pressure, and presbyphagia: a 3D MRI study. *Dysphagia*, 36(3), 483-491.
- Namasivayam, A. M., Steele, C. M., & Keller, H. (2016). The effect of tongue strength on meal consumption in long term care. *Clinical Nutrition*, 35(5), 1078-1083.
- Organization, W. H. (2015). *World report on ageing and health*: World Health Organization.
- Organization, W. H. (2017). Integrated care for older people: guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity.
- Öztan Ulusoy, Y. (2020). Orta Yaş Dönemi Bireylerin İçinde Bulundukları Yaş Dönemine İlişkin Algılarının İncelenmesi. *Electronic Journal of Social Sciences*, 19(74).
- Panara, K., Ahangar, E. R., & Padalia, D. (2021). Physiology, swallowing. In *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing.
- Parlak, M. M., Altan, E., & Saylam, G. (2022). Dysphagia in Individuals with Dementia. *Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery*(30(2)), 88-96. doi:DOI: 10.24179/kbbbbc.2021-86783
- Parlak, M. M., Babademez, M. A., Tokgöz, S. A., Bizpınar, Ö., & Saylam, G. (2022). Evaluation of Swallowing Function according to the Stage of Alzheimer's Disease. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 74(3), 186-194.
- Parlak, M. M., Bizpınar, Ö., & Saylam, G. (2022). Dysphagia in patients in acute period of ischemic stroke: What is the relationship of dysphagia with infarct localization, cognition, malnutrition, and independence level? *Neurology Asia*, 27(1), 63-71.
- Parlak, M. M., Tokgöz, S. A., Bizpınar, Ö., Saylam, G., & Köse, A. (2022). Investigation of cognition, nutrition, independence and swallowing difficulty, relationship with quality of life, and effect levels in elderly people with Alzheimer's disease living with their families. *Neurology Asia*, 27(3), 701-708.
- Ponfick, M., Linden, R., & Nowak, D. A. (2015). Dysphagia—A common, transient symptom in critical illness polyneuropathy: a fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing study. *Critical care medicine*, 43(2), 365-372.
- Pongpipatpaiboon, K., Inamoto, Y., Saitoh, E., Kagaya, H., Shibata, S., Aoyagi, Y., . . . Fernández, M. G. (2018). Pharyngeal swallowing in older adults: Kinematic analysis using three-dimensional dynamic computed tomography. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(12), 959-966.
- Ramig, L. O., Fox, C., & Sapir, S. (2008). Speech treatment for Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(2), 297-309.

- Robbins, J., Gangnon, R. E., Theis, S. M., Kays, S. A., Hewitt, A. L., & Hind, J. A. (2005). The effects of lingual exercise on swallowing in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(9), 1483-1489.
- Shaker, R., Ren, J., Bardan, E., Easterling, C., Dua, K., Xie, P., & Kern, M. (2003). Pharyngoglottal closure reflex: characterization in healthy young, elderly and dysphagic patients with predeglutitive aspiration. *Gerontology*, 49(1), 12-20.
- Smith, C. H., Logemann, J. A., Burghardt, W. R., Zecker, S. G., & Rademaker, A. W. (2006). Oral and oropharyngeal perceptions of fluid viscosity across the age span. *Dysphagia*, 21(4), 209-217.
- Staekenborg, S. S., Van der Flier, W. M., Van Straaten, E. C., Lane, R., Barkhof, F., & Scheltens, P. (2008). Neurological signs in relation to type of cerebrovascular disease in vascular dementia. *Stroke*, 39(2), 317-322.
- Sura, L., Madhavan, A., Carnaby, G., & Crary, M. A. (2012). Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clinical interventions in aging*, 7, 287.
- Suzuki, M., Asada, Y., Ito, J., Hayashi, K., Inoue, H., & Kitano, H. (2003). Activation of cerebellum and basal ganglia on volitional swallowing detected by functional magnetic resonance imaging. *Dysphagia*, 18(2), 71-77.
- Taguchi, A., Hyodo, M., Yamagata, T., Gyo, K., & Desaki, J. (2004). Age-related remodeling of the hypopharyngeal constrictor muscle and its subneural apparatuses: a scanning electron microscopical study in rats. *Dysphagia*, 19(4), 241-247.
- Thiyagalingam, S., Kulinski, A. E., Thorsteinsdottir, B., Shindelar, K. L., & Takahashi, P. Y. (2021). *Dysphagia in older adults*. Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.
- TÜİK. (2021). Yaşlılar. Retrieved from <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2021-45636>
- Wada, H., Nakajoh, K., Satoh-Nakagawa, T., Suzuki, T., Ohnishi, T., Arai, H., & Sasaki, H. (2001). Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*, 47(5), 271-276.
- Walston, J., & Fried, L. P. (1999). Frailty and the older man. *Medical Clinics of North America*, 83(5), 1173-1194.
- Walton, J., & Silva, P. (2018). Physiology of swallowing. *Surgery (Oxford)*, 36(10), 529-534.
- Wolters, E. C. (2008). Variability in the clinical expression of Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 266(1-2), 197-203.

“

Bölüm 3

İNSANLARDA VE HAYVANLARDA DİROFİLARIA ENFEKSİYONLARI ÜZERİNE

Mehmet ÖZÜİÇLİ¹

”

¹ Balıkesir Üniversitesi/Veteriner Fakültesi/Parazitoloji A.B.D/Balıkesir/
Türkiye ORCID: 0000-0003-3415-2582 E-mail: mehmet.ozuicli@balikesir.
edu.tr Tel No: 0554-334-1870

GİRİŞ

Dirofilariasis veya dirofilariosis sivrisinekler (Culicidae: Diptera) tarafından nakledilen zoonototik karakterli bir hastalık olup veteriner hekimlikte en önemli türler *Dirofilaria immitis* ve *Dirofilaria repens*'tir. (Ashford, 2001: 1). *Dirofilaria* spp.'nin birincil konakçıları genellikle canidelerdir ve aynı zamanda hastalık için rezervuar görevi görürler. *Dirofilaria* türlerinin çoğu sivrisinekler tarafından bulaşırken, kahverengi ayılarda bulunan *Dirofilaria ursi* Simuliidae familyasına ait sinekler tarafından nakledilir (Azari-Hamidian vd., 2006: 2). *Dirofilaria* cinsi, 111 memeli türünü enfekte eden iki alt cinsten en az 27 türe sahiptir. Bunlardan iki *Dirofilaria* türü insan ve veteriner hekimliğinde daha önemlidir. Bu türler *Dirofilaria* alt cinsinde yer alan, *D. immitis* (köpek kalp kurdu) ve *Nochtiella* alt cinsinde yer alan *Dirofilaria repens*'tir (Howell, 2003: 3). *D. immitis*'in neden olduğu dirofilariosis, tropikal, subtropikal ve ılıman iklime sahip dünyanın hemen hemen her bölgesinden bildirilmiştir. Kuzey Amerika, Güney Amerika, Avustralya, Japonya ve İtalya'da daha yaygındır (Genchi ve Kramer, 2020: 4). *D. immitis* bir nematoddur ve mikrofilerleri yaklaşık $258 \pm 7 \mu\text{m}$, enfektif L_3 larvası $0/75-1/3 \mu\text{m}$ uzunluğundadır ve erişkin formu yaklaşık $250-300 \text{ mm}$ 'dir. Rezervuarları başta köpekler olmak üzere kurt, tilki, çakal, dingo (Avustralya yaban köpeği), çakal (Kuzey Amerika çöl kurdu) gibi Canidae'nin diğer üyeleri ve bazen evcil kediler, ayı, fok balığı, geyik, panda at, tavşan, orangutan, primat gibi diğer memelilerdir (Khamesipour vd., 2021: 5).

D. repens dünya çapında 36 ülkede rapor edilmiştir. İtalya bu hastalığın en önemli odak noktalarından bir tanesidir (Genchi vd., 2019: 6). *D. repens* mikrofilerleri $290 \pm 20 \mu\text{m}$, enfektif L_3 $0/64-1 \text{ mm}$ ve olgun solucan yaklaşık $100-170 \times 0/4-0/7 \text{ mm}$ uzunluğundadır (Capelli vd., 2018: 7). Çoğunlukla köpekler bu türün rezervuarlarıdır, ancak bazı vakalarda kedi, aslan ve tilkiden de izole edilmiştir. İnsanlar genellikle *Dirofilaria* ile kazara enfekte olurlar ve insanda parazitin yaşam döngüsü tamamlanamaz (Mendoza-Roldan vd., 2021: 8).

Köpeklerde kalp kurdu olarak bilinen *D. immitis* için *Culex*, *Ochlerotatus*, *Anopheles*, *Aedes*, *Coquillettidia*, *Mansonia*, *Psorophora* cinsleri içerisinde 77'den fazla sivrisinek türü ara konakçı olarak rol oynamaktadır (To'rayevich vd., 2020: 9). *D. repens* için ise 20'den fazla sivrisinek türü ara konak rolü üstlenmiştir (Varodi vd., 2005: 10). Son yıllarda, insanların endemik olmayan bölgelere seyahat etmesi ve hastalık rezervuarlarını endemik olmayan bölgelere taşıması nedeniyle, vaka raporları ciddi şekilde artan bir eğilim göstermektedir. Dünya çapında bildirilen vakalar genellikle gerçek insan ve hayvan enfeksiyon vakalarından çok daha azdır. Bu nedenle, bu hastalık dünya çapında alarm veren zoonotik bir hastalık olarak sınıflandırılmaktadır (Kini vd., 2013: 11).

1. HASTALIĞIN ÖNEMİ

Özellikle *D. immitis*'in erişkinleri son konak olarak köpekleri tercih etmesine rağmen doğada vahşi karnivorlarda da gözlemlenebilmektedir. Erişkin form genellikle kalbin sağ ventrikülüne yerleşim gösterirken, vena cava, sağ atrium, pulmoner arterlere de yerleşim gösterebilmektedir. Nadiren camera oculi anterior ve periton boşluğunda da gözlemlenebilmektedir. Mikrofilerleri ise son konakların dolaşım kanında bulunur. Zoonoz karakterli bir hastalıktır. *D. repens* ise *D. immitis*'e oranla daha az patojendir ve olgun formları son konakların genellikle deri altı bağ dokusunda, mikrofilerleri ise perifer kan ve lenf sıvısında gözlemlenmektedir (Zinser vd., 2021: 12).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Dirofilariasis hastalığının ortaya çıkışını etkileyen birçok etmen söz konusudur. Bölgedeki sivrisinek popülasyonu ve sıcaklık hastalığın ortaya çıkışını etkileyen en önemli iki faktördür (Montoya-Alonso vd., 2015: 13). *D. immitis* larvalarının arakonak olan sivrisineklerde gelişiminde sıcaklık önemli bir parametredir. Sıcaklığın 14°C altına düşmesi larval gelişimin durmasına neden olurken, larval gelişim için optimum sıcaklık değerleri 18°C-34°C aralığıdır. Bu aralıkta arakonakta larval gelişim 8-29 gün içerisinde tamamlanır (Hoch ve Strickland, 2008: 14). İdeal koşullar altında mikrofiler formdan erişkin forma geçiş süresi 184-200 gün arasındadır. Enfeksiyonun başlangıcından itibaren 6-8 aylık süreç içerisinde son konak olan köpeklerin kanında mikrofilerlere rastlanmaz. Erişkin formlar 5-7 yıllık bir ömre sahiptir. Mikrofilerler ise uygun koşullarda 30 ay boyunca yaşayabilir (Atkins, 2005: 15). Yeni enfeksiyonlara yakalanan köpeklerin çoğunluğunu genç hayvanların oluşturmasının nedeni, yaşlı köpeklerde meydana gelen bağışıklık tepkisidir. Ancak 1-5 yaş arası köpeklerde, çoban ve av köpeklerinde diğer ırklara göre ve ayrıca büyük köpeklerde küçük köpeklere kıyasla prevalansın arttığı yapılan çalışmalarla ispat edilmiştir. Enfeksiyonun yaşlı köpeklerde daha yüksek gözlemlenmesindeki faktörler, parazitin prepatent periyodunun uzun olması ve konak-parazit ilişkisinde yaşlı köpeklerin vektörlere daha uzun süre maruz kalması olarak bildirilmiştir. Köpeğin yaşı, ağırlığı ve enfekte hayvandaki erişkin parazit sayısı ile mikrofilaremi arasında pozitif bir korelasyon vardır (Capelli vd., 1996: 16). Bazı araştırmacılar erkek köpeklerde enfeksiyonun dişilere oranla daha yüksek çıktığını belirtmiş (Byeon vd., 2007: 17), buna karşın bazı araştırmacılar da cinsiyet ile parazit insidansı arasında bir fark olmadığını belirtmişlerdir (Montoya vd., 2006: 18). Bir diğer çalışmada dişi köpeklerde pozitiflik erkek köpeklere oranla daha fazla bulunmuştur (Şimşek vd., 2008: 19).

Günümüzde daha önce negatif veya prevalansı düşük olan bölgelerde artan vakalarla birlikte dirofilariasis dağılımında değişiklikler gözlenmektedir. Bu artış, zoonotik potansiyeli nedeniyle parazitin tanımlanmasına daha fazla ilgi gösterilmesiyle ilişkilendirilebilir. Ayrıca, hayvanlarıyla seyahat eden hayvan sahipleri ve iklim değişikliklerinin (küresel ısınma gibi) vektör yoğunluğunu arttırması da vaka sayısındaki yukarı yönlü değişimin nedenleridir (Sebolt vd., 2022: 20). *D. immitis*'ten ileri gelen dirofilariasis özellikle tropikal ve subtropikal ülkelerde daha sık gözlemlenen paraziter kaynaklı bir hastalıktır. Orta Amerika, Kanada, Avusturalya, Japonya, Afrika, Uzak Doğu, Asya ve Avrupa'nın değişik bölgelerinde köpeklerde rapor edilmiş olup prevalansın %1 ile %95 arasında değiştiği bildirilmiştir (Rosa vd., 2002: 21).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda prevalans Portekiz'de %3.6 (Maia vd., 2015: 22), İspanya'da %6.25–%6.47 (Montoya-Alonso vd., 2020: 23), İtalya'da %5.19–%8.47 (Mendoza-Roldan vd., 2020: 24), Fransa'da %29.41–%35.2 (Laidoudi vd., 2019: 25), Avusturya'da %9.6 (Sonnberger vd., 2021: 26), Almanya'da %4.5 (Liesner vd., 2016: 26) olarak bildirilmiştir. Birleşik Krallık ve Hollanda'da, veteriner hekimlerin bazı Avrupa ülkelerindeki bir ankete verdiği yanıtlara dayanarak, bu endemik olmayan ülkelerde hastalığın varlığı ispat edilmiştir (Genchi vd., 2014: 27). İrlanda'da ilk kez Kanarya Adaları'ndan (İspanya)'dan ithal edilmiş bir köpekte klinik vaka tespit edilmiştir (López-Bailén, 2020: 28). Rusya da ise yaygınlık %8.2–%12.2 (Volgina vd., 2013: 29) olarak tespit edilmiş, buna ek olarak Ukrayna'da, Kiev'de bir köpekte enfeksiyon saptanmıştır (Hamel vd., 2013: 30). Moldova'da, *D. immitis* üzerine ilk çalışma yakın zamanda yayınlanmıştır ve Cahul ve Kişinev'deki köpeklerin %0.8 yaygınlık gösterdiği bildirilmiştir (Dumitrache vd., 2021: 31). Sırbistan ve Hırvatistan endemik ülkeler olarak kabul edilmektedir. Hırvatistan'da yayınlanan çalışmalarda %0.46–%0.6 arasında yaygınlık saptanmıştır (Mrljak vd., 2017: 32). Romanya'da %3.3 (Omeragić vd., 2022: 33) ve Bulgaristan'da %6.15 (Mircean vd., 2012: 34) yaygınlık tespit edilmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda Erzurum'da yaygınlık 1.5% (Angelou vd., 2019: 35), Elazığ'da %0.6 (Güven vd., 2017: 36), yapılan diğer çalışma sonuçlarına göre Türkiye'de yaygınlık %8.5 olarak tespit edilmiştir (Şimsek ve Çiftçi., 2016: 36). Bu çalışmalar, 10 yıl önceki çalışmalardan daha yüksek prevalansın olduğunu bildirmektedir (Morchón vd., 2012: 37). Türkiye'nin Trakya Bölgesi'nde, serolojik ve moleküler analizler ile *D. immitis* prevalansı sırasıyla %6.7 ve %2.7 olarak tespit edilmiştir (Köse ve Erdoğan., 2012: 38). Kıbrıs'ta yapılan çalışmalarda yaygınlık %0.5–%4.3 arasında tespit edilmiştir (Ural vd., 2014: 39).

Avrupa'da *D. immitis* özellikle Akdeniz ikliminin hakim olduğu İtalya, İspanya ve Yunanistan'da yaygınlık gösterirken *D. repens* ise Kuzey

Avrupa ülkelerinde dominat tür olarak karşımıza çıkmaktadır. *D. immitis* Orta Avrupa ülkelerinde yüksek yaygınlık göstermesine rağmen göz ardı edilen paraziter bir hastalıktır. Köpeklerdeki daha önceki dirofilariasis araştırmaları antijen saptamasına yönelik yapılmamıştır. Saptamalar genellikle mikrofiler varlığı testine dayandığından, mikrofilareminin olmaması yanlış negatif sonuçlara yol açmış ve bu durum *D. immitis* enfeksiyonlarının göz ardı edilmesine neden olmuştur (Pantchev vd., 2011: 40).

3. ETKEN

Morfolojik olarak ince uzun, beyazımsı renkte nematodlardır. Erişkin dişiler 230-310 mm uzunluğunda ve 350 µm genişliğinde, erişkin erkekler ise 120-190 mm uzunluğunda ve 300 µm genişliğindedir. *Dirofilaria* etkenleri kalın bir kütiküle sahip olup, vücut boşluklarına kadar uzanan belirgin bir kas sistemine sahiptirler. *Dirofilaria* tür identifikasyonları, vücut büyüklükleri, kütikül kalınlıkları ve uzunlamasına sırtların varlığı veya yokluğu ile yapılır. Bazı durumlarda, *Dirofilaria* türlerinin sadece morfolojiye dayalı olarak tanımlanması mümkün değildir. Bu nedenle, türlerin tanımlanması için PCR gibi moleküler yöntemlerin kullanılması gereklidir (Rishniw vd., 2006: 41). Erkeklerin arka uçları spiral şeklinde kıvrılmış, kuyrukta küçük kaudal kanat ile 5 çift perianal ve 6 çift post-natal papil bulunur. Spikülümleri eşit olmayıp sağ spikülüm 175-229 µm, sol spikülüm ise 300-375 µm boyutlarındadır. Dişilerin arka uçları küt, vulvanın ön uca uzaklığı 2.7 mm, anüsün arka uca uzaklığı 175 µm kadardır. Kanda gözlemlenen mikrofilerler 270-325 x 5-7.3 µm büyüklüktedir (Balkaya ve Şimşek, 2013: 42).

4. YAŞAM SIKLUSU

Etkenin, konakçı hayvanın pulmoner arterini enfekte eden yetişkinler haline gelmeden önce yaşam siklusunda birkaç aşama kaydetmesi gerekir. Etkenler, yaşam döngülerini tamamlamak için bir ara konakçı olarak sivrisineğe ihtiyaç duyarlar. Sivrisinekteki gelişme, sıcaklığa bağlıdır ve 27 °C'de (80 °F) veya üzerinde yaklaşık iki hafta sürer. 14 °C (57 °F) eşik sıcaklığının altında gelişme gerçekleşemez ve döngü durur. Sonuç olarak, gelişim hava sıcaklığı ile ilişkilidir ve bulaşma mevsiminin süresi coğrafi olarak değişiklik gösterir. Köpeğin bir sivrisinek tarafından ısırıldığı ilk enfeksiyon ile solucanların pulmoner arterlerde yaşayan yetişkinlere dönüşmesi arasındaki dönem, köpeklerde altı ile yedi ay sürer ve prepatent dönem olarak adlandırılır (Knight ve Lok, 1998: 43).

Kalp kurdu gelişiminin birinci larva aşaması (L₁) ve ikinci larva aşaması (L₂) sivrisineğin vücudunda gerçekleşir. Larvalar enfektif üçüncü larva aşamasına (L₃) geldikten sonra, sivrisinek bir konakçıdan kan emme esnasında larvaları ısırık yerinden deri altına bırakır. İki haftalık periyot

içerisinde dördüncü larva aşamasına (L₄)'e geçerler . Daha sonra göğüs ve karın kaslarına göç ederler ve enfeksiyondan 45 ile 60 gün sonra beşinci aşama olan (L₅) olgunlaşmamış yetişkin forma geçerler. Enfeksiyondan 75 ile 120 gün sonra, bu olgunlaşmamış formlar kan dolaşımına girer ve pulmoner artere göç ederler. Pulmoner artere göçten üç ile dört ay içinde, parazitlerin boyutları büyük ölçüde artar. Dişi yetişkin solucan yaklaşık 30 cm, erkekler yaklaşık 23 cm uzunluğundadır ve kıvrımlı bir kuyruğa sahiptirler (Colin, 1998: 44). Enfeksiyondan yedi ay sonra, yetişkin solucanlar çiftleşir ve dişiler, mikrofilarya adı verilen genç formları doğurmaya başlar. Kalp kurdu bir köpekte 5 ile 7 yıl yaşayabilir. Mikrofillerler, kan dolaşımında iki yıl kadar uzun bir süre kalabilir ve enfekte son konaktan kan emme esnasında sivrisinekler tarafından kanla birlikte alınarak, burada gelişim tekrardan başlar ve döngü tekrar eder (Simón vd., 2009: 45).

5. KÖPEKLERDE ENFEKSİYONUN KLİNİK BELİRTİLERİ

Köpekler, parazitlerin olgunlaşmasından önceki altı aylık dönemde klinik belirti göstermez, mikrofiller veya antijenlerin varlığına yönelik mevcut teşhis testleri patent öncesi enfeksiyonları tespit edemez. Hastalık genel olarak kronik seyirlidir. Enfekte köpekler aylarca hatta yıllarca klinik bulgu göstermeyebilir. Hastalığın belirtileri yavaş bir şekilde kendini gösterir (McCall vd., 2008: 46) ve hastalık 4 farklı semptom sınıfına ayrılır;

- Sınıf 1 - ara sıra öksürük ile birlikte semptom yok veya hafif semptomlar.
- Sınıf 2 - orta düzeyde aktiviteden sonra ara sıra öksürük ve yorgunluk ile birlikte hafif semptomlar.
- Sınıf 3 - genel olarak hasta bir görünüm, inatçı öksürük, nefes almada zorluk ve hafif aktiviteden sonra yorgunluk gibi daha şiddetli semptomlar.
- Sınıf 4 – aynı zamanda caval sendromu olarak da adlandırılır. Erişkin parazit kütlesi nedeniyle kalbe geri akan kan bloke olur. Bu hayati tehlike arz eder ve tek tedavi seçeneği cerrahi yöntemle parazitlerin uzaklaştırılmasıdır (Crum, 2019: 47).

Klinik olarak, kronik öksürük, yüzlek solunum, ateş, dispne, iştahsızlık, zayıflama, egzersiz intoleransı gibi spesifik olmayan semptomlar ortaya çıkmakta, sağ kalp yetmezliğine bağlı olarak asites ve hepatomegali görülebilmektedir. Enfeksiyonun yoğun olduğu durumlarda damar yaralanmalarına bağlı olarak köpeklerin öksürüklerinde kan gözlemlen-

nebilmektedir. Laboratuvar bulgusu olarak lökositosis, rejeneratif anemi, trombositopeni, karaciğer enzim aktivitelerinde artma ve hemoglobinüri şekillenebilir. Kalp kapaklarında fonksiyonel bozukluk, progresif endokardit, ventrikül hipertrofisi, pulmoner hipertansiyon, kronik pasif konjesyon, ve konjestif kalp yetmezliği durumları bireye ve hastalık seyrine bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Solunum ve dolaşım sistemine ait ciddi klinik bulgulara ölüm olayı gerçekleşebilir. Kalp kurdu larvaları nadiren göç geçirmesine rağmen bazı vakalarda göz, beyin ve bacaklardaki arterlerde tespit edilmişlerdir (Balkaya ve Şimşek, 2013: 42).

Wolbachia pipientis *D. immitis*'in endosimbiont'u olan hücre içi bir bakteridir. Erişkin kalp solucanlarının veya larvalarının ölümü sırasında meydana gelen iltihaplanma, kısmen *Wolbachia* bakterisinin veya proteininin dokulara salınmasından kaynaklanmaktadır. Kalp kurdu pozitif hayvanlarda etkene yönelik paraziter tedavinin yanında ayrıca bu bakterinin tedavisi için başta doksisisiklin olmak üzere uygun bir antibiyotik tedavisi düşünülmelidir (Karen, 2007: 48).

6. KÖPEKLERDE TANI

6.1. Direkt Kan Muayene Yöntemi

Kan örneği alınır ve mikroskop altında incelenir. Doğrudan yayma tekniği, larva hareketinin incelenmesine izin vererek mikrofilaryanın varlığını doğrular. Ayrıca *D. immitis*'in *Acanthocheilonema reconditum*'dan ayırımına da yardımcı olur. Bu ayırım önemlidir, çünkü ikinci parazitin varlığı konakçı için bir sağlık riski oluşturmaz. *D. immitis* genellikle durağan vücut hareketine sahipken, *A. reconditum* ilerleyici harekete sahiptir. Ancak bu yöntem, yalnızca az miktarda kan örneği kullanıldığı için genellikle hafif enfeksiyonların tespitinde tercih edilen bir yöntem değildir (Sirois, 2015: 49).

6.2. Mikrohematokrit Kapillar Sedimentasyon Yöntemi

Bu yöntemde, kan santrifüj edilir. Santrifüjden sonra kırmızı kan hücrelerinin bulunduğu kısım ile plazma kısmını ayıran buffy coat katmanı şekillenir. Buffy coat lökositler ve trombositlerden oluşur. Tüp, ince tabakadan koparılır ve mikroskopik inceleme için lam-lamel arasına aktarılır. Numuneye metilen mavisi boyası eklemek, mikrofililerin görünürlüğünü artırır. Bu yöntem tür identifikasyonu için kullanılamaz (Samples ve Ford, 2013: 50).



Şekil 1: *Dirofilaria*'nın Kan Hücreleriyle Çevrili Larva Aşamasındaki Fotomikrografisi. Büyütme: 400x, https://biosci.sierracollege.edu/resources/mslides-2016/mslides-bio4-pages2016/dirofilaria_larva.html

6.3. Modifiye Knott Testi

Bu yöntem mikrofilere yoğunlaştırılmasında ve incelenmesinde kullanılır. Perifer kan örneği alınır, ve yayma preparat hazırlanarak inceleme yapılır.

- Bir deney tüpüne 1 ml kan (antikoagülanlı) alınır ve 9 ml formaldehit (%2) ile karıştırılır.
- 1200-1500 devirde 3 dakika santrifüj edilir.
- Takiben sediment hareket ettirilmeden üst kısım dökülür.
- Tüpün dibinde kalan sedimente eşit miktarda metilen mavisi ilave edilir.
- Temiz bir lam üzerine 1 damla alınır ve mikroskopta muayeneye hazır hale gelir (Aydın vd., 2011: 51).

Kanda mikrofilereminin az olduğu, ilaç tedavisi ile mikrofilere kandan uzaklaştırıldığı, parazitin çeşitli sebeplerden dolayı üreme potansiyelinin düşmesi gibi durumlar yukarıda bahsedilen yöntemlerle parazitin teşhis olasılığını düşürür (Myolankis vd., 2004: 52). Enfekte köpeklerin yalnızca %10-%30'unda mikrofilerler görülmemekte ve perifer

kandaki mikrofiler yoğunluğu farklı zamanlarda değişiklik göstermektedir. Mikrofilaremi en yüksek düzeye yaz aylarında özellikle saat 16:00-24:00 saatleri arasında ulaşmaktadır (Burgu vd., 2004: 53). Perifer kanda mikrofiler aramasına yönelik yöntemlerin yanında Indirekt Floresan Antikor (IFA), ELİSA, Hemaglutinasyon, Latex Aglutinasyon gibi immüno-serolojik yöntemlerde kullanılmaktadır. Bu yöntemler içerisinde ELİSA en güvenilir yöntemdir. Ancak konakta az sayıda parazit olduğunda testin duyarlılığının düşük olduğu bildirilmiştir (Asano vd., 2003: 54). Serolojik yöntemlerde ayrıca çapraz reaksiyon söz konusudur ve bu durum yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Mar vd., 2002: 55).

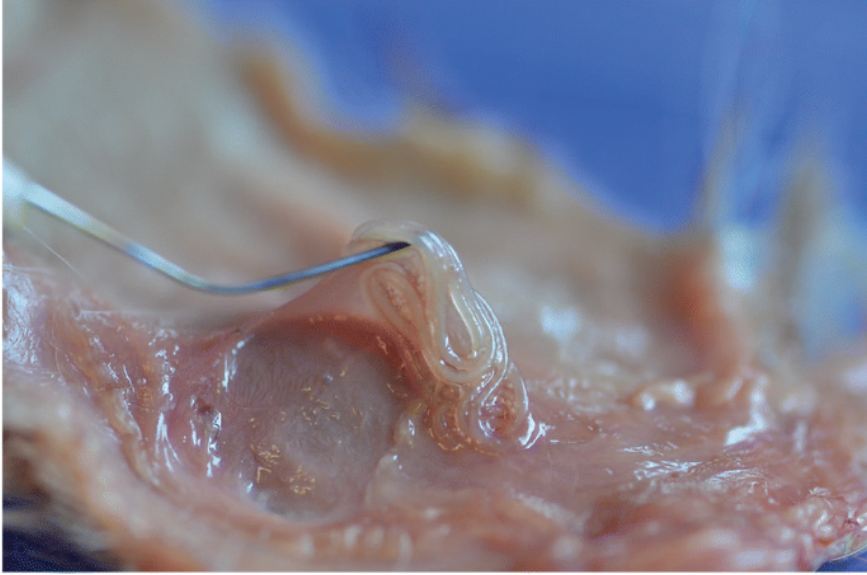
6.4. X-ray

X-ışınları, kalp kurdu enfeksiyonunun ciddiyetini değerlendirmek ve hayvan için prognoz geliştirmede kullanılır. Tipik olarak gözlenen değişiklikler, ana pulmoner arterin, kalbin sağ tarafının ve akciğer loblarındaki pulmoner arterlerin genişlemesidir. Akciğer dokusunun iltihaplanması da sıklıkla görülür (Ferrari vd., 2018: 56).

7. KÖPEKLERDE TEDAVİ

Bir hayvana kalp kurdu teşhisi konulduğunda, tedavi endike olabilir. Bununla birlikte, tedaviye başlamadan önce, tedavinin risklerini belirlemek için köpeğin kalbi, karaciğeri ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Genellikle erişkin formlar arsenik bazlı bir bileşikle tedavi edilir. Şu anda ABD’de onaylanmış etken madde melarsomine’dir. Daha önce kullanılan tiasetarsamidden daha fazla etkinliğe ve daha az yan etkiye sahiptir. Bunun yanında mikrofiler form için levamizol ve ivermektinin etkili olduğu, levamizolün mikrofilerlere karşı 10 mg/kg dozda, 15-20 gün oral yolla kullanılması gerekliliği bildirilmiştir (Soulsby, 1982: 57). Tedaviden sonra, köpeklerin aktiviteleri sınırlandırılmalıdır. Aksi takdirde, köpek fazla efor sarf ederse, tedaviye bağlı olarak ölen erişkin formlar akciğerlere gidebilir, bu durum potansiyel olarak solunum yetmezliğine ve ani ölüme neden olabilir. Amerikan Kalp Kurdu Cemiyetine göre, kalp kurdu ile enfekte köpeklere aspirin verilmesinde, klinik fayda gözlemlenmemiş ve bu yüzden kullanımı artık önerilmemektedir. Aspirin daha önce trombosit adezyonu üzerindeki etkileri ve kalp kurtlarının neden olduğu damar hasarını azaltması nedeniyle dirofilariasis tedavisi gören köpeklerde kullanılmıştır. Tedavi süreci, birkaç hafta sonra, mikrofilerlerin ayrı bir tedavi sürecinde ele alınmasına kadar tamamlanmaz. Hayatta kalan parazit tespit edilmediğinde, tedavi başarılı kabul edilir. Cerrahi operasyonlarla erişkin parazitlerin uzaklaştırılması, klinik ciddiyet olarak ileri

durumda olan ve kalpte çok fazla erişkin parazitin tespit edildiği durumlarda endike olabilir (Vörös vd., 2022: 58).



Şekil 2: Otopsi Sırasında Bir Köpeğin Deri Altı Dokusundan Çıkarılan Yetişkin *Dirofilaria repens*, <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC6299983&blobtype=pdf>

8. KORUMA ve KONTROL

Kalp kurdu enfeksiyonlarının önüne geçmek için çeşitli ilaç preparatları mevcuttur. ABD’de, ivermektin, milbemislin ve moxidektin etken maddeli çiğnenebilir tabletler mevcuttur. Moxidektin ayrıca, veteriner hekimler tarafından uygulanan ProHeart 6 ve ProHeart 12 olmak üzere hem altı aylık hem de 12 aylık sürekli salınımlı enjeksiyon halinde mevcuttur. Moxidektin’in bu formu, 2004 yılında güvenlik endişeleri nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri’nde piyasadan kaldırılmıştır, ancak FDA, 2008 yılında piyasaya yeni formüle edilmiş bir ProHeart 6’ya lisans vermiştir. ProHeart 6, Kanada ve Japonya da dahil olmak üzere diğer birçok ülkede piyasada yer almaktadır. ProHeart 12 ise, Avustralya ve Asya’da sık bir şekilde kullanılmaktadır. Temmuz 2019’da FDA tarafından Amerika Birleşik Devletleri’nde kullanımı onaylanmıştır. Kalp kurdu enfeksiyonlarında topikal tedaviler de mevcuttur. İmidacloprid + moxidectin etken maddelerinden oluşan ilaçların topikal solüsyonu, yuvarlak kurtların, kancalı kurtların, kalp kurtlarının ve çeşitli ektoparazitlerin kontrolünde kullanılmaktadır (Genchi vd., 2019: 59). Koruyucu ilaçlar oldukça etkilidir ve düzenli olarak uygulandıklarında köpek ve kedilerin %99’dan fazlasını kalp kurdu enfeksiyonlarına karşı korur. Sıcaklığın yıl boyunca sürekli olarak 14 °C’nin (57 °F) üzerinde olduğu bölgelerde,

koruyucu hekimlik uygulanmalıdır. Makrosiklik laktonların etki sağlamadığı, ilaçlara karşı dirençli kalp kurdu suşları nedeniyle, Amerikan Kalp Kurdu Derneği köpeklerin sivrisinek sezonlarında repellent etkili ilaçlarla korunmasını önermektedir. Vectra 3-D adlı repellent sivrisineklerin köpeklerden beslenmesini ve enfektif L_3 'lerin köpeklere geçmesini önler. Sivrisinek, kalp kurdu pozitif ve repellentle korunan bir köpekten kan emerse, vücutlarına aldıkları larvalar enfektif L_3 formuna dönüşmek için yeterli zamanı bulamazlar.

Ivermektin, dozlar arasında dört aya varan gecikmelerle bile yetişkin solucanlara karşı %95 koruma sağlar. Bu süre geri dönüş etkisi olarak adlandırılır. Köpekler özellikle endemik bölgelerde kalp kurdu enfeksiyonlarına karşı yılda en az bir defa koruyucu tedaviye başlanmadan önce parazitin varlığına yönelik testlerden geçirilmelidir. Köpekler yıllık olarak kalp kurdu enfeksiyonlarının yanında diğer paraziter enfeksiyonlara karşı da ilgili testlere tabi tutulmalıdır (Mccall vd., 2001: 60).

9. KEDİLERDE KALP KURDU ENFEKSİYONLARI

Köpekler *D. immitis* için doğal konakçı iken, kediler atipik konaklardır. Bu nedenle, köpek ve kedi kalp kurdu hastalıkları arasındaki farklar önemlidir. Kalp kurdu larvalarının çoğu kedilerde hayatta kalmaz, bu nedenle köpeklerden farklı olarak kedilerde tipik bir enfeksiyon iki ile beş erişkin solucanla şekillenebilir. Parazitin ömrü kedilerde köpeklere oranla önemli ölçüde daha kısadır, ve ortalama yaşam süresi iki-üç yıldır ve kedilerdeki enfeksiyonların çoğunda dolaşımda mikrofilerler gözlemlenmez. Kedilerde kalp kurdu larvalarının beyin ve vücut boşuklarında göç geçirme olasılığı daha yüksektir (Moraes vd., 2021: 61). Kedilerde enfeksiyon oranı endemik bölgelerde %1-%5 arasındadır. Hem ev kedilerinde hem de sokak kedilerinde enfeksiyona rastlanabilir, köpeklerde olduğu gibi vektör sivrisineklerdir (Berdoulay vd., 2004: 62).

9.1. Patoloji

Kedilerde L_5 larvaları pulmoner arterleri işgal ettiğinde ortaya çıkan damar yangısı, köpeklerden daha şiddetlidir. Kedilerde bu enflamatuvar reaksiyonla ilgili bir sendrom tanımlanmıştır ve kalp kurdu ile ilişkili solunum hastalığı olarak adlandırılır. İlk enfeksiyondan üç ile dört ay sonra ortaya çıkabilir ve damarlarda L_5 larvalarının varlığından kaynaklanır. Pulmoner arterlerin ve akciğerlerin müteakip inflamasyonu kolaylıkla kedi astımı veya alerjik bronşit ile karıştırılabilir (Sophia, 2007: 63). Ölen erişkin formlardan kaynaklanan emboli nedeniyle pulmoner arterlerin tıkanması, kedilerde köpeklerden daha ölümcül klinik tablonun ortaya çıkmasına neden olur (Resende, 2021: 64).

9.2. Klinik Bulgular

Kedilerde akut kalp kurdu enfeksiyonları şok, kusma, ishal, bayılma ve ani ölümle sonuçlanabilir. Kronik enfeksiyon iştah kaybına, kilo kaybına, uyuşukluğa, egzersiz intoleransına, öksürüğe ve nefes almada zorluğa neden olabilir. Bazı kedilerin bağışıklık sistemleri kalp kurdu enfeksiyonunu ortadan kaldırabilir, ancak bağışıklık sisteminin şekillendirdiği tepki aynı semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Enfeksiyon tedavi edilse bile solunum sisteminde meydana gelen hasarlar kalıcı hale gelebilir (Sophia, 2007: 63).

9.3. Tanı

Kedilerde kalp kurdu enfeksiyonunun teşhisi problemlidir. Köpeklerde olduğu gibi, kalp kurdu antijeni için pozitif bir ELISA testi, enfeksiyonun çok güçlü bir göstergesidir. Bununla birlikte, pozitif bir antijen testi olasılığı, mevcut yetişkin dişi solucanların sayısına bağlıdır. Sadece erkek solucanlar varsa, test negatif olacaktır. Erişkin dişi solucanların varlığında bile, antijen testleri genellikle enfeksiyondan yedi ile sekiz ay sonra pozitifliği tespit edebilir. (Resende, 2021: 64). Kedi kalp kurdu enfeksiyonlarını saptamak için serolojik testler mevcuttur. *D. immitis*'e maruz kalma durumunda enfekte kedi tedavi edilse bile hastalığa bağlı gelişen antijenler 2-3 ay boyunca dolaşım kanında kalabilir. Bu zaman periyodunda yapılan testler yanlış pozitif sonuçla karşılaşmamıza neden olur. Antikor testleri, antijen testlerinden daha duyarlıdır, ancak erişkin formlardan kaynaklanan enfeksiyonlara doğrudan kanıt sağlamazlar. Bununla birlikte, daha önceden geçirilmiş larva enfeksiyonlarının teşhisi için spesifik olarak kabul edilebilirler ve bu nedenle kalp kurdu ile ilişkili solunum yolu hastalığı için oldukça spesifiktirler (Atkins, 1999: 65).

Kalp kurdu ile enfekte olmuş bir kedinin göğüs röntgeni, pulmoner arterlerin genişliğinde bir artış ve akciğerlerde fokal veya yaygın opasiteler gösterebilir. Ekokardiyografi kedilerde oldukça hassas bir testtir. Yetişkin kalp kurtları, kalp veya pulmoner arterlerde çift sıralı hiperekoik yapılar olarak görünür (Defrancesco, 2001: 66).

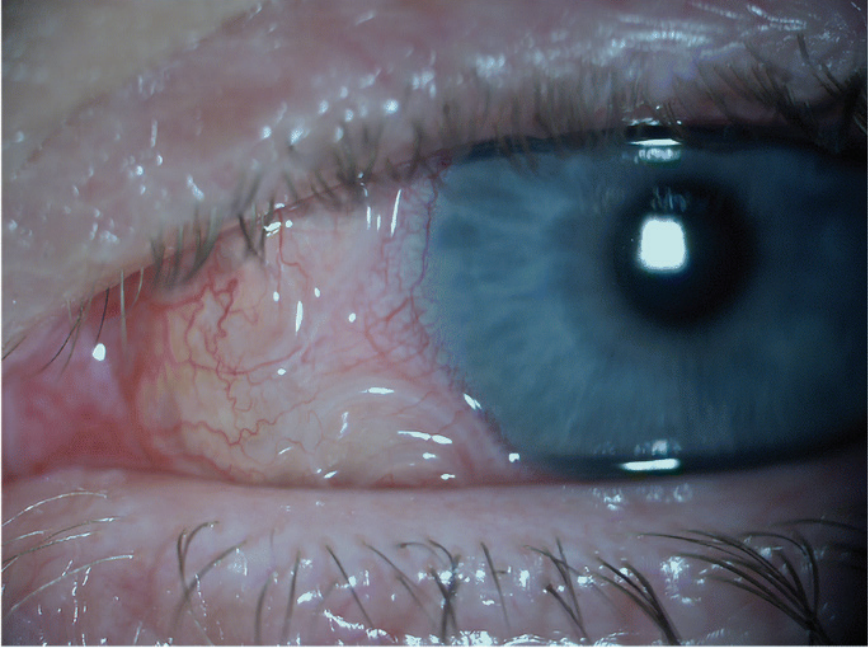
9.4. Tedavi ve Koruma

Kedilerde kalp kurduna karşı, ivermektin, milbemis, selamektin ve imidacloprid + moxidectin sıklıkla kullanılan antiparaziterlerdir (Pullins, 2020: 67). Arsenik bileşikleri, köpeklerde olduğu gibi kedilerde de kalp kurdu erişkin formlarının tedavisi için kullanılmaktadır, ancak pulmoner reaksiyonlara neden olabilir. Tedavi edilen kedilerin çoğunluğunda, tedaviden birkaç gün sonra pulmoner emboli gelişmiştir. Melarsominin etkileri kedilerde yeterince çalışılmamıştır. Tedavi tipik olarak kedilere

aylık rutin olarak kalp kurdu önleyici ve kısa süreli kortikosteroid verilmesinden oluşur (Hoch & Strickland, 2008: 14). Enfekte kedide yetişkin paraziter form sayısı fazlaysa cerrahi müdahale ile uzaklaştırma alternatif olarak düşünülebilir (Panprom vd., 2021: 68).

10. İNSANLARDA KALP KURDU ENFEKSİYONLARI

Dirofilaria cinsinde yer alan parazitler tıbbi açıdan önem arz ederler. Ancak enfekte insanlarda tanı olağandışıdır ve genellikle yalnızca enfekte bir kişinin akciğerde granülom oluşumunu takiben göğüs röntgeni çekildikten sonra konur. Paraziter enfeksiyondan kaynaklanan nodül, röntgende akciğer kanseri nodüllerine benzeyecek kadar büyük olabilir ve patolojik değerlendirme için biyopsi gerektirir. İnsanlarda enfeksiyon mekanizması köpeklerdeki gibidir ve insanlar enfektif sivrisineğin ısırması ile enfeksiyona yakalanırlar (Bakrač vd., 2020: 69). *D. immitis*, köpeklerde ve insanlarda enfeksiyona neden olabilen birçok türden biridir. Güneydoğu Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen vakaların çoğunluğu göz mukozasındadır. Bununla birlikte, bu vakalara artık bir rakun paraziti olan *D. tenuis*'in neden olduğu düşünülmektedir (Maiti, 2022: 70). Avrupa'da insanlarda yüzlerce subkutanöz *Dirofilariasis* vakası bildirilmiş olup ancak bu vakaların çoğunluğu *D. repens* ile ilişkilidir. Kanıtlanmış *D. immitis* enfeksiyonları vardır, ancak larvalar hiçbir zaman tam olarak olgunlaşmadığından insanlar nadiren kalp kurdu ile enfekte olurlar. Mikrofilerler deriden dolaşım sistemine göç etseler bile konakçı olarak insanda hayatta kalamayacakları için genellikle ölürlər. İnsanlarda pulmoner dirofilariasis şekillenebilir ancak immun sistemi baskılayan bir durum olmadığı sürece ciddi klinik bulgular ortaya çıkmaz (Ignatievna vd., 2016: 71).



Şekil 3: İnsan Göz Mukozasında *Dirofilaria repens* Larval Form. https://www.researchgate.net/publication/329794450_Recent_advances_on_Dirofilaria_repens_in_dogs_and_humans_in_Europe

KAYNAKLAR

- ASHFORD, R. W. (2001), Current usage of nomenclature for parasitic diseases, with special reference to those involving arthropods, *Medical and Veterinary Entomology*, 15 (2):121-5, <https://doi.org/10.1046/j.0269-283x.2001.00306.x>.
- AZARİ-HAMİDİAN, S. H., YAGHOOBİ-ERSHADİ, M. R., JAVADİAN, E., MOBEDİ, I., & ABAİ, M. R. (2006), Review of dirofilariasis in Iran. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*, 15: 102-13.
- HOWELL, P. G. (2003), The encyclopedia of arthropod-transmitted infections, *Journal of the South African Veterinary Association*, 74:143-50.
- GENCHİ, C., & KRAMER, L. H. (2020), The prevalence of *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in the Old World, *Veterinary Parasitology*, 280, 108995, <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.108995>.
- KHAMESİPOUR, F., NEZARATIZADE, S., BASİRPOUR, B., DEHKORDİ, B. C., AFZAL, S. S., et al. (2021), Review of *Dirofilaria* spp. infection in humans and animals in Iran, *Research in Veterinary Science and Medicine*, 1(5), https://doi.org/10.25259/RVSM_3_2020.
- GENCHİ, M., RİNALDİ, L., VENCO, L., CRİNGOLİ, G., VİSMARRA, A., et al. (2019), *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in dog and cat: A questionnaire study in Italy, *Veterinary Parasitology*, 267: 26-31, <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.01.014>.
- CAPELLİ, G., GENCHİ, C., BANETH, G., BOURDEAU, P., & BRIANTİ, E. (2018), Recent advances on *Dirofilaria repens* in dogs and humans in Europe, *Parasites & Vectors*, 11: 663, <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3205-x>.
- MENDOZA-ROLDAN, J. A., GABRIELLİ, S., CASCİO, A., MANOJ, R. R. S., BEZERRA-SANTOS, et al. (2021), Zoonotic *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* infection in humans and an integrative approach to the diagnosis, *Acta Tropica*, 223: 106083, <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106083>.
- TO'RAYEVİCH, N. B., SAFAROV, A. A. U., & AKRAMOVA, F. D. (2020), The cycle of nematode *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) in the ecological and epizootological chains of canines in the biocoenoses of Uzbekistan, *American Journal of Zoology*, 3(1): 5-9, <https://doi.org/10.11648/j.ajz.20200301.12>.
- VARODİ, E., KUZMİN, Y., VASYLYK, N., KONONKO, G., KUZ, L., & YU, M. (2005), Experimental infection of mosquitoes with *Dirofilaria repens* (Nematoda, Filarioidea) larvae, *Vestnik Zoologii*, 132:595-771.
- KİNİ, R., LEENA, J. B., SHETTY, P., LYGDOH, R. H., SUMANTH, D., & GEORGE, L. (2013), Human dirofilariasis: an emerging zoonosis in In-

- dia, *Journal of Parasitic Diseases*, 39: 349–354, <https://doi.org/10.1007/s12639-013-0348-8>.
- ZİNSER, E. W., MCTİER, T. L., KERNELL, N. S., & WOODS, D. J. (2021), Cryogenic preservation of *Dirofilaria immitis* microfilariae, reactivation and completion of the life-cycle in the mosquito and vertebrate hosts, *Parasites & Vectors*, 14:367, <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04839-7>.
- MONTOYA-ALONSOA, J. A., CARRETÓNA, E., SÍMÓN, L., & GONZÁLEZ-MÍGUEL, J. (2015), Prevalence of *Dirofilaria immitis* in dogs from Barcelona: Validation of a geospatial prediction model, *Veterinary Parasitology*, 212: 456-459, <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.06.025>.
- HOCH, H., & STRICKLAND, K. (2008), Canine and feline dirofilariasis: Life cycle, pathophysiology, and diagnosis, *Parasitology*, 30: 3.
- ATKINS, C. (2005), Canine heartworm disease, S. J. Ettinger & E. C Feldman içinde, *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (s. 1118-1136), St. Louis: Elsevier.
- CAPELLI, G., POGLAYEN, G., BERTOTTI, F., S. GIUPPONI, S., & MARTINI, M. (1996), The host-parasite relationship in canine heartworm infection in a hyperendemic area of Italy, *Veterinary Research Communications*, 20: 320-330.
- BYEON, K. H., KIM, B. J., KIM, S. M., YU, H. S., & JEONG, H. J. (2007), A serological survey of *Dirofilaria immitis* infection in pet dogs of Busan, Korea, and effects of chemoprophylaxis, *Korean Journal of Parasitology*, 45 (1): 27-32.
- MONTOYA, J. A., MORALES, M., JUSTE, M. C., BANARES, A., SIMON, F., & GENCHI, C. (2006), Seroprevalance of canine heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) on Tenerife Island: an epidemiological update, *Parasitology Research*, 100 (1): 103-105.
- ŞİMŞEK, S., ÜTÜK, A. E., KÖROĞLU, E., & RİSHNİW, M. (2008), Serological and molecular studies on *Dirofilaria immitis* in dogs from Turkey, *Journal of Helminthology*, 82: 181-186.
- SEBOLT, A. P. R., SNAK, A., LÍMA, F. R., PİLATİ, G. V. T., QUADROS, R. M., et al. (2022), Prevalence and risk factors for *Dirofilaria immitis* in dogs from Laguna, Santa Catarina, Brazil, *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 29, 100697, <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2022.100697>.
- ROSA, A., RİBÍCICH, M., BETTİ, A., KİSTERMAN, J. C., CARDİLLO, N., et al. (2002), Prevalence of canine dirofilariasis in the City of Buenos Aires and its outskirts (Argentina), *Veterinary Parasitology*, 109: 262-264.
- MAİA, C., COÍMBRA, M., RAMOS, C., CRISTÓVÃO, J. M., CARDOSO, L., et al. (2015), Serological investigation of *Leishmania infantum*, *Dirofilaria immitis* and *Angiostrongylus vasorum* in dogs from southern Portugal, *Parasites & Vectors*, 8, 152.

- MONTOYA-ALONSO, J. A., MORCHÓN, R., COSTA-RODRÍGUEZ, N., MATOS, J. I., FALCÓN-CORDÓN, Y., & CARRETÓN, E. (2020), Current distribution of selected vector-borne diseases in dogs in Spain, *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 564429.
- MENDOZA-ROLDAN, J., BENELLÌ, G., PANARESE, R., IATTA, R., FURLANELLO, T., et al. (2020), Leishmania infantum and Dirofilaria immitis infections in Italy, 2009–2019: Changing distribution patterns, *Parasites & Vectors*, 13, 193.
- LAÏDOUDÌ, Y., RÎNGOT, D., WATIER-GRILLOT, S., DAVOUST, B., & MEDJANNIKOV, O. A. (2019), Cardiac and subcutaneous canine dirofilariosis outbreak in a kennel in central France. *Parasite*, 26, 72.
- LIESNER, J. M., KRÜCKEN, J., SCHAPER, R., PACHNÏCKE, S., KOHN, B., et al. (2016), Vector-borne pathogens in dogs and red foxes from the federal state of Brandenburg, Germany. *Vetereinary Parasitology*, 224, 44–51.
- GENCHÌ, C., BOWMAN, D., & Drake, J. (2014), Canine heartworm disease (Dirofilaria immitis) in Western Europe: Survey of veterinary awareness and perceptions. *Parasites & Vectors*, 7, 206.
- LÓPEZ-BAİLÉN, E. (2020), Case study: Canine heartworm disease diagnosed in Ireland. *Veterinary Ireland Journal*, 10: 251-256.
- VOLGİNA, N. S., ROMASHOV, B. V., ROMASHOVA, N. B., & SHTANNİKOV, A. (2013), Prevalence of borreliosis, anaplasmosis, ehrlichiosis and Dirofilaria immitis in dogs and vectors in Voronezh Reserve (Russia). *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 36, 567–574.
- HAMEL, D., SİLAGHÌ, C., ZAPADYNSKA, S., KUDRÎN, A., & PFİSTER, K. (2013), Vector-borne pathogens in ticks and EDTA-blood samples collected from client-owned dogs, Kiev, Ukraine, *Ticks and Tick-borne Diseases*, 4: 152–155.
- DUMÎTRACHE, M. O., D'AMİCO, G., VOÎNÎTCHÎ, E., MAXİMENCO, S., MÎRCEAN, V., et al. (2021), An epidemiological survey of Dirofilaria spp. and Acanthocheilonema spp. in dogs from the Republic of Moldova, *Parasites & Vectors*, 14, 390.
- MRLJAK, V., KULEŠ, J., MİHALJEVİĆ, Ž., TORTÌ, M., GOTİĆ, J., et al. (2017), Prevalence and geographic distribution of vector-borne pathogens in apparently healthy dogs in Croatia. *Vector Borne Zoonotic Disease*, 17: 398–408.
- OMERAGİĆ, J., ŠERİĆ-HARAĆIĆ, S., KLARIĆ SOLDÓ, D., KAPO, N., FEJZİĆ, N., et al. (2022), Distribution of ticks in Bosnia and Herzegovina. *Ticks and Tick Borne Disease*, 13, 101870.
- MÎRCEAN, V., DUMÎTRACHE, M. O., GYÖRKE, A., PANTCHEV, N., JODİES, R., et al. (2012), Seroprevalence and geographic distribution of Dirofilaria immitis and tick-borne infections (Anaplasma phagocytophilum, Borrelia burgdorferi sensu lato, and Ehrlichia canis) in dogs from Romania, *Vector Borne Zoonotic Disease*, 12, 595–604.

- ANGELOU, A., GELASAKÍS, A. I., VERDE, N., PANTCHEV, N., SCHAPER, R., et al. (2019), Prevalence and risk factors for selected canine vector-borne diseases in Greece. *Parasites & Vectors*, 1, 283.
- GÜVEN, E., AVCIOĞLU, H., CENGİZ, S., & HAYIRLI, A. (2017), Vector-borne pathogens in stray dogs in Northeastern Turkey. *Vector Borne Zoonotic Disease.*, 17, 610–617.
- ŞİMŞEK, S., & ÇİFTÇİ, A. T. (2016), Serological and molecular detection of *Dirofilaria* species in stray dogs and investigation of *Wolbachia* DNA by PCR in Turkey. *Journal of Arthropod-Borne Diseases*, 10: 445–453.
- KÖSE, M., & ERDOĞAN, M. (2012), Serological screening of canine heartworm (*Dirofilaria immitis*) infections in Turkey. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*, 125: 503–508.
- URAL, K., GÜLTEKİN, M., ATASOY, A., & ULUTAŞ, B. (2014), Spatial distribution of vector borne disease agents in dogs in Aegean region, Turkey, *Revista MVZ Córdoba*, 19, 2014.
- PANTCHEV, N., ETZOLD, M., DAUGSCHIES, A., & DYACHENKO, V. (2011). Diagnosis of imported canine filarial infections in Germany 2008-2010, *Parasitology Research*, 109: 61–76.
- RISHNĪW, M., BARR, S. C., SĪMPSON, K. W., FRONGİLLO, M. F., & FRANZ, M., et al. (2006), Discrimination between six species of canine microfilariae by a single polymerase chain reaction, *Veterinary Parasitology*, 135: 303-314, <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.10.013>.
- BALKAYA, A., & ŞİMŞEK, S. (2013), *Dirofilariasis*, N. DUMANLI içinde, *Veteriner Hekimliğinde Parazit Hastalıkları* (1128-1136), İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınevi.
- KNİGH, T. H., & LOK, J. B. (1998), Seasonality of heartworm infection and implications for chemoprophylaxis, *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13 (2): 77–82, [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(98\)80010-8](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(98)80010-8).
- COLĪN, J. (1998), Heartworm, *Parasites and Parasitic Diseases of Domestic Animals*, 2000: 12-06.
- SĪMÓN, F., MORCHÓN, R., GONZÁLEX-MĪGUEL, J., MARCOS-ATXUTE-GĪ, C., & SĪLES-LUCAS, M. (2009), What is new about animal and human dirofilariosis?, *Trends in Parasitology*, 25: 404-9.
- MCCALL, J. W., GENCHĪ, C., KRAMER, L. H., GUERRERO, J., & VENCO, L. (2008), Heartworm disease in animals and humans, *Advances in Parasitology*, 66: 193-285.
- CRUM, D. A. (2019), *Keep the Worms Out of Your Pet's Heart! The Facts about Heartworm Disease*, 3 Aralık 2022 tarihinde <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/keep-worms-out-your-pets-heart-facts-about-heartworm-disease> adresinden alındı.

- KAREN, T. J. (2007), The role of *Wolbachia* in heartworm disease, *Veterinary Forum*, 24 (10): 28–30.
- SİROİS, M. (2015), *Laboratory Procedures for Veterinary Technicians*, St. Louis: Elsevier.
- SAMPLES, O. M., & FORD, R. B. (2013), Diagnosis of internal Parasites, *Today's Veterinary Practice*, 20: 3-13.
- AYDIN, L., ÇIRAK, V. Y., & ŞENLİK, B. (2011), Parazitlerin Tanı Yöntemleri, V. AKYOL içinde , *Temel Veteriner Parazitoloji*, (s. 139-140), Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Web-Ofset.
- MYOLANAKİS, M. E., PAPADOPOULOS, E., KOUTİNAS, A. F., PAİTAKİ, C., & LEONDİTES L. (2004), Comparative methodology for the detection and differentiation of circulating microfilariae of *Dirofilaria immitis* in the dog, *Journal of Helminthology*, 78 (2): 137-140.
- BURGU, A., ŞAHAL, M., YILDIRIM, A., GAZYAĞCI, S., ADANIR, R., et al. (2004), *Dirofilaria immitis* ile enfekte köpeklerde mikrofiler periodisitinin kantitatif analizi, *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 51: 117-125.
- ASANO, K., SUZUKİ, K., ASANO, R., & SAKAİ, T. (2003), Comparison of results of three commercial heartworm antigen test kits in dogs with low heartworm burdens, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222 (9): 1221-1223.
- MAR, P. H., YANG, I. C., CHANG, G. N., & FEİ, A. C. (2002), Specific polymerase chain reaction for differential diagnosis of *Dirofilaria immitis* and *Dipetalonema reconditum* using primers derived from internal transcribed spacer region 3 (ITS2), *Veterinary Parasitology*, 106: 243-252.
- Ferrari, P. A., Grisolia, A., Reale, S., Liotta, R., Mularoni, A., et al. (2018), A rare case of human pulmonary dirofilariasis with nodules mimicking malignancy: approach to diagnosis and treatment, *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 13: 65, <https://doi.org/10.1186/s13019-018-0750-5>.
- Soulsby, E. J. L. (1982), *Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals*, London: Baillere Tindall.
- Vörös, K., Becker, Z., Kónya, R., & Farkas, R. (2022). Heartworm society recommended treatment protocol in *Dirofilaria immitis* infected dogs, *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 22: 7, <https://doi.org/10.1089/vbz.2021.0108>.
- Genchi, M., Vismarra, A., Lucchetti, C., Viglietti, A., Crosara, S., et al. (2019), Efficacy of imidacloprid 10%/moxidectin 2.5% spot on (Advocate®, Advantage Multi®) and doxycycline for the treatment of natural *Dirofilaria immitis* infections in dogs, *Veterinary Parasitology*, 273: 11-16 <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.07.011>.

- McCall, J. W., Guerrero, J., Roberts, R. E., Supakorndej, N., Mansour, A. E., et al. (2001). Further evidence of clinical prophylactic, retro-active (reach-back) and adulticidal activity of monthly administrations of ivermectin (Heartgard Plus™) in dogs experimentally infected with heartworms. In *Recent advances in heartworm disease: Symposium* (Vol. 1, pp. 189-200).
- MORAES, M. F. D., POLLO, A. S., MARQUES, K. C., GÓIS, R. C. S., & FERREIRA, B. M. (2021), Report of *Dirofilaria immitis* infection with acute cardiopulmonary complications in a cat from Northeastern Brazil, *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 58:e186835.
- BERDOULAY, P., LEVY, J. K., & SNYDER, P. S. (2004). Comparison of serological tests for the detection of natural heartworm infection in cats, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40 (5): 376–84. <https://doi.org/10.5326/0400376>.
- SOPHIA, Y. (2007). Update on heartworm infection, *Veterinary Forum*, 24 (6): 42–43.
- RESENDE, A. C. (2021). Levantamento da dirofilariose canina com relato de caso na cidade de Aracati-CE.
- ATKINS, C. (1999). The diagnosis of feline heartworm infection, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35 (3): 185–7, <https://doi.org/10.5326/15473317-35-3-185>.
- DEFRANCESCO, T. C., ATKINS, C. E., MILLER, M. W., MEURS, K. M., & KEENE, B. W. (2001). Use of echocardiography for the diagnosis of heartworm disease in cats: 43 cases (1985–1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218: 66-69.
- PULLINS, A., MCTIER, T. L., MAHABIR, S., DEROSE, G., & HEDGES, L. (2020), The efficacy of a topical formulation of selamectin plus sarolaner in preventing the development of a macrocyclic lactone-resistant strain of *Dirofilaria immitis* in cats, 282: 109-122, <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109122>.
- PANPROM, C., BOOTCHA, R., KACHA, Y., & PETCHDEE, S. (2021), The surgical intervention for *Dirofilaria* infections in one dog and one Cat, *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 9(4): 571-575, <http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2021/9.4.571.575>.
- Bakrač, A. P., Bakrač, J. P., Jurković, D., Capar, M., & Stefanović, L. L. (2020), The trends of human dirofilariasis in Croatia: Yesterday – Today – Tomorrow, *One Health*, 10:100153, <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100153>.
- MAITI, S. (2022), Dirofilariasis, PARIJA, S. C., & CHAUDHURY, A içinde, *Textbook of Parasitic Zoonoses* (s. 541-555), Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd.
- IGNATIEVNA, T. N., EDOARDO, P., Mikhaylovna, R. V., Georgievna, S. V., & PETROVICH, S. V. (2016). *Dirofilaria immitis* in a child from the Russian Federation, *Parasite*, 23:37, <https://doi.org/10.1051/parasite/2016037>.

“

Bölüm 4

SKOLYOZ RADYOGRAFİ TEKNİĞİ

Süreyya NUR¹

”

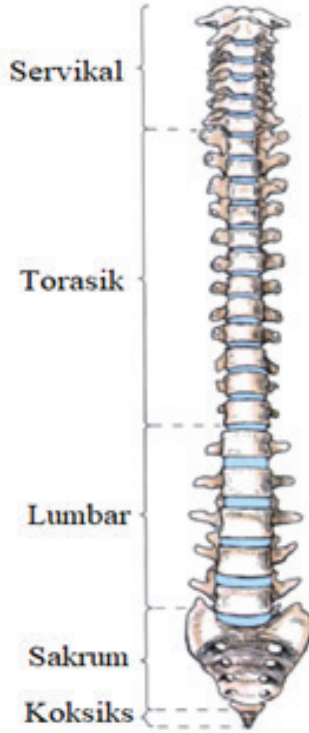
¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay Sağlık Hizmetleri MYO, Orcid:0000-0002-8504-5309.

1. Vertebral Kolon Anatomisi

Vertebral kolon veya omurga, iskeletin merkezi eksenini oluşturur ve gövdenin arka kısmının midsagital düzleminde ortalır. Vertebral kolonun pek çok işlevi vardır: omuriliği çevreler ve korur, gövdeye destek görevi görür, kafatasını üstten destekler ve sırtın derin kasları ile kaburganın yandan bağlanmasını sağlar. Üst uzuvlar, sternum ile eklem yapan kaburgalar aracılığıyla dolaylı olarak desteklenir. Sırasıyla, göğüs kemiği omuz kuşağı ile, vertebral kolon ise sakroiliak eklemlerde her iki kalça kemiği ile eklem yapar. Bu eklem, vertebral kolonu destekler ve gövdenin ağırlığını kalça eklemi yoluyla alt uzuvlara iletir.

Vertebral kolon, vertebra adı verilen küçük kemik parçalarından oluşur. Fibröz kıkırdak disk-leri, omurlar arasına yerleştirilir ve yastık görevi görür. Vertebral kolon, bağlarla bir arada tutulur ve önemli ölçüde esnekliğe ve dirençliğe sahip olacak şekilde eklemelenir ve kıvrılır.

Erken yaşamda, vertebral kolon genellikle 33 küçük düzensiz şekilli kemikten oluşur. Bu kemikler beş gruba ayrılır ve bulundukları bölgeye göre isimlendirilirler (Şekil 1). En üstte, omurlar boyun bölgesi yer alır ve servikal omurlar olarak adlandırılır. Sonraki 12 kemik, göğüs kafesinin dorsal veya arka kısmında bulunur ve torasik (torakal) omurlar olarak adlandırılır. Bel bölgesinde yer alan 5 omur, lomber omuru olarak, pelvik bölgede bulunan sonraki 5 omur, sakral omur olarak adlandırılır. Yine pelvik bölgede bulunan uç omurların sayısı, erişkinde 3 ila 5 arasında değişir ve koksigal omurlar olarak adlandırılır (Ballinger and Frank 2003, Fotiadis and et al 2008, Lampignano and Kendrick 2017, Savaş 2003, Yıldırım 2009).



Şekil 1. Vertebral kolonun anterior görünümü ve bölgeleri (Ballinger and Frank 2003).

Üst üç bölgedeki 24 omur segmenti yaşam boyunca belirgin kalır ve eksiksiz veya hareketli omurlar olarak adlandırılır. İki alt bölgedeki pelvik segmentler, yetişkinlerde geçirdikleri değişim nedeniyle yalancı veya sabit omur olarak adlandırılır. Sakral segment genellikle sakrum adı verilen tek bir kemiğe birleşir ve koksiks olarak adlandırılan koksigeal segment de tek bir kemiğe birleşir.

2. Skolyoz (Scoliosis)

Omurgaya yandan bakıldığında, vertebral kolon vücudun orta koronal düzleminden öne ve arkaya doğru kavis oluşturan dört eğriye sahiptir. Servikal, torasik, lomber ve pelvik eğriler, yer aldıkları bölgelere göre adlandırılır.

Vertebral eğri, anatomik pozisyona göre "önden dışbükey" veya "önden içbükey" olarak tanımlanır. Hekimler ve cerrahlar, omurgayı vücudun arka tarafından değerlendirdikleri için dışbükey ve içbükey terminoloji, tam tersi olabilir. Örneğin, arkadan bakıldığında, normal lomber eğrisi, "ar-kadan içbükey" olarak adlandırılabilir. Eğri ister "önden dış-

bükey" ister "arkadan içbükey" olarak tanımlansın, hastanın omurgasının eğrilği aynıdır. Önde konveks olan servikal ve lomber eğrilere lordotik eğriler denir. Torasik ve pelvik eğri öne doğru içbükeydir ve kifotik eğriler olarak adlandırılır (Şekil 2). Servikal ve torasik eğri kolayca kaynaşır (Ballinger and Frank 2003, Fotiadis et all 2008, Lampignano and Kendrick 2017, Savaş 2003, Yıldırım 2009).



Şekil 2. Vertebral kolonun lateral görünümü ve eğrilik dereceleri (Ballinger and Frank 2003).

Lomber ve pelvik eğriler, lumbosakral açı olarak adlandırılan geniş bir açıda birleşir. Bu eğri-lerin bileşkesindeki açının keskinliği farklı hastalarda değişiklik gösterir. Torasik ve pelvik eğriler, doğumda mevcut oldukları için birincil eğriler olarak adlandırılır. Servikal ve lomber eğriler, doğum-dan sonra geliştikleri için ikincil veya dengeleyici eğriler olarak adlandırılır. Eğrilerin en az belirgin olduğu servikal eğri, çocuk yaklaşık 3 veya 4 aylıkken başını dik tutmaya başladığında gelişir ve yaklaşık 8 veya 9 aylıkken oturmaya başladıklarında, kafasını tek başına tutmaya başlar. Bel eğrisi, çocuk yaklaşık 1 ila 1,5 yaşlarında yürümeye başladığında gelişir.

Lomber ve pelvik eğriler, lumbosakral bileşkede daha keskin bir açiya sahip olan kadınlarda daha belirgindir. Torasik eğrinin ön içbükeyliğindeki (veya arka dışbükeyliğindeki) herhangi bir anormal artış kifoz olarak adlandırılır (Şekil 3B). Lomber veya servikal eğrinin ön dışbükeyliğindeki (veya arka içbükeyliğindeki) herhangi bir anormal artışa lordoz denir.

Önden görünümde vertebral kolonun genişliği birkaç bölgede değişiklik gösterir (Şekil 1). Genel olarak, omurganın genişliği ikinci servikal vertebradan sakrumun üst kısmına doğru kademeli olarak artar ve sonra keskin bir şekilde azalır. Üst göğüs bölgesinde bazen hafif bir yan eğrilik mevcuttur. Eğri sağlamlarda sağda, solaklarda soldadır. Bu nedenle vertebral kolonun lateral eğriliği-nin kas hareketinin bir sonucu olduğuna ve durumdan etkilendiğine inanılmaktadır. Omurganın anormal lateral eğriliğine skolyoz denir. Bu durum aynı zamanda omurların içbükeyliğe doğru dön-mesine neden olur. Daha sonra vertebral kolon, kafayı, ayakların üzerinde merkezde tutmak için ters yönde ikinci veya dengeleyici bir eğri geliştirir (Şekil 3A) (Ballinger and Frank 2003, Fotiadis et al 2008, Lampignano and Kendrick 2017, Savaş 2003, Yıldırım 2009).

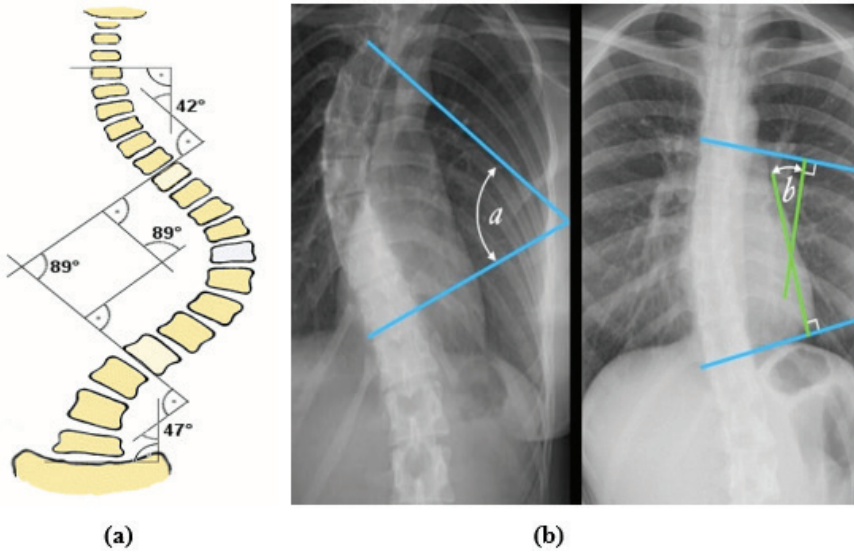


Şekil 3. A. Skolyoz, omuriliğin yan eğrisi, B. Kifoz, torasik omurganın artan dışbükeyliği. Lordoz, lomber omurganın artan içbükeyliği (Ballinger and Frank 2003).

Skolyoz hastalığının sınıflandırılması, genelde etyolojiye bağlı olarak yapılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre skolyoz, yapısal ve yapısal olmayan olarak ikiye ayrılır. Yapısal skolyoz, idiopatik ve doğumsal olabileceği gibi, mezankimal, travmatik, yumuşak doku kontraktürleri, osteokondro-distrofiler, enfeksiyon, nöro-müsküler hastalıklar, romatizmal hastalıklar, metabolik hastalıklar, nöro-fibromatozis, ve tümörlere bağlı

olabilir. Yapısal olmayan skolyoz ise postüral skolyoz, histerik skol-yoz, inflamatuvar skolyoz, bacak boyu eşitsizliğine bağlı skolyoz, kalça kontraktürlerine bağlı skolyoz olarak ayrılır (Barış 2009, Başar 2001, Ulaşan 2004).

Skolyozun tanı yöntemlerinden biri radyografik görüntü üzerinden Cobbs açısı (skolyoz de-recesi) ile hesaplama yöntemidir. Cobbs açısı, omurgadaki eğriliğin ve skolyozun derecesinin hesap-lanabilmesi için kullanılır. Cobbs açısını ölçmek için hastaların AP (Anterior-Posterior) spinal radyog-rafileri çekilir. Eğriliğin olduğu vertebraların alt ve üst omurlarından çizilen dik çizgilerin yaptıkları açı hesaplanarak, değerlendirme yapılır. Bazı araştırmacılar tarafından Cobb açısı 5° 'nin üstü, bazıları da 10° 'nin üstü skolyoz olarak kabul edilmektedir (Şekil 4). Literatürde yapılan çalışmalarda; Cobbs metoduyla açılarının büyüklüğüne göre skolyoz hastalığı hafif, orta ve ağır skolyoz olarak derecelendi-rilebilmektedir. Bu radyolojik tarama yöntemi hem çok pahalı hem de gereksiz yere sağlam çocuğun da radyasyon almasına neden olduğu için tarama çalışmalarında tercih edilmemesi gerektiğini savu-nan araştırmacılar da vardır (Barış 2009, Başar 2001, Cobbs 2022, Ulaşan 2004).



Şekil 4. a) Cobb açısı ölçüm tekniği, b) Radyogram üzerinden Cobb açısı ölçümü (Skolyoz 2022, Langensiepen et all 2013)

3. Skolyoz Radyografi Tekniği

Skolyoz, omurganın koronal düzlemde 10 dereceden fazla Cobb açısı ile yana doğru eğriliği olarak tanımlanan omurganın üç boyutlu bir deformitesidir. Bu duruma hastalık, ameliyat veya travma neden olabilir, ancak sıklıkla idiyopatiktir.

Skolyoz radyografisi, skolyoz eğriliğinin derecesini (majör/minör veya birincil/destekleyici eğriler) belirlemede ve en iyi tedavi yöntemini belirlemek için ilerlemesini gözlemlemede yararlıdır.

Skolyozda genellikle görünüş bozukluğudur. Ayrıca solunum şikayetleri ve çabuk yorulma durumu söz konusudur. Skolyoz tetkikinde yapılan fiziksel muayeneler en önemli bulgulardır. Skol-yoz doku hastalıklarına bağlı olarak da gelişebildiğinden mutlaka bu yönde de skolyoz tetkiki gerek-tirir. Bu hastalıklar romatizmal hastalıklar, osteogenezis, marfan sendromu konjenita gibi rahatsızlık-lardır.

Skolyoz 3 boyutlu bir deformitedir. Tek bir yönden çekilen tek bir film ile tam olarak anla-şılmaz. En az 2 planda çekilen grafilere ihtiyaç vardır. Standart olarak hastanın, ön (AP)-arka (PA) ve yan (lateral) görüntüleri alınır. Ancak skolyoz radyografisi protokolleri her radyoloji bölümüne göre değişiklik gösterebilir.

Skolyoz Radyografisinin Amacı:

Spinal sistemdeki anormal yapıyı görmek ve bu yapı üzerinden cobb açısını ölçmektir.

Hasta Hazırlığı:

Kadın hastalarda radyografi işlemine başlamadan önce hamilelik durumu mutlaka sorgulan-malıdır. Hastaya tek kullanımlık önlük verilerek kıyafetlerini, varsa takılarını çıkartmasını ve verilen önlüğü giymesi istenir.

Pozisyon Tekniği ve Işınlama Faktörleri:

Yeni nesil cihazlarda skolyoz çekimi için statifin önüne yerleştirilen ve hastaya da pozisyo-nun burada verildiği cihaza özel aksesuarlar mevcuttur. Bu aksesuarlar sayesinde çekimler daha net ve daha konforlu yapılabilmektedir. Çekime başlamadan önce aşağıdaki adımlar uygulanmalıdır:

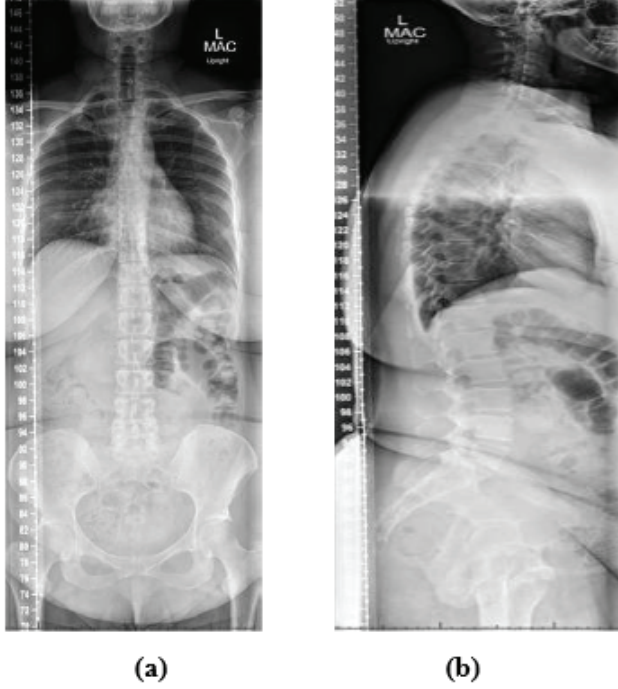
- Çekim ayakta yapılmalıdır. Hasta ayakta durduğunda yer çekimi etkisiyle eğrilikler gerçek durumlarını daha iyi yansıtacaktır.
- Hasta ile dedektör arasında mutlaka Grid kullanılmalıdır.

- Tüp-dedektör mesafesi 180 cm ayarlanmalıdır.
- AP radyografisi için; hastanın yüzü tüpe dönük, sırtı statife dayalı olacak şekilde kollar hafif yana doğru açtırılır.
- PA radyografisi için; hastanın yüzü statife dayalı, sırtı tüpe dönük olacak şekilde kollar hafif yana doğru açtırılır.
- Lateral radyografisi için; hastanın (özel olarak belirtilmediği sürece) sağ tarafı statife dayalı, sol tarafı tüpe dönük olacak şekilde kollar 900 fleksiyonda öne doğru kaldırılır veya özel bir aparat desteğine tutturulur.
- Cihaz yukarıdan aşağıya doğru birkaç görüntü alıp bu görüntüleri birleştireceği için yapılması gereken hastaya pozisyon verildikten sonra cihaza başlangıç ve bitiş noktalarını göstermektir. Skolyoz grafilerinde, boyundaki en üst omurlardan kalça kemiklere kadar tüm kemik yapılar tek büyük bir filmde görülmelidir. Parça parça çekilen filmlerde analiz zorlaşabilir ve ya imkansız hale gelebilir.
- Hasta pozisyonu ve cihaz, hazır olduktan sonra hastaya nefesini boşaltıp tutması söylenir. Çekime başlamadan önce birkaç inspiryum (nefes alma) ve expiryum (nefes verme) egzersiz hareketleri gözlemlenmelidir.
- Birkaç görüntü alınacağı için nefes tutma süresinin diğer çekimlere nazaran biraz daha uzun olacağı hastaya mutlaka söylenmelidir.
- Hastaya, Şekil 5'teki pozisyon verildikten sonra KVp ve mAs değerleri, hastanın yaşı ve kilosuna göre ayarlanarak radyografi çekimi yapılır.
- Elde edilen radyogramlar, görüntü kalitesi açısından değerlendirildikten sonra hasta, iste mi yapan doktorun yanına gönderilir (Şekil 6).

Radyografik projeksiyonlar, skolyoz çalışmasının aşamasına göre değişir. İlk çalışmada poste-ro-anterior ve lateral projeksiyon yapılmalıdır ancak kontrollerde lateral projeksiyondan kaçınılmalıdır. Ameliyat öncesi çalışmalarda "eğilme testi" gibi diğer projeksiyonlar veya şiddetli skolyozlu traksiyon grafileri gerekli olabilir (Skolyoz Ç. 2022, Kim and et all 2010, Oestreich and et all 1998, King and et all 1983).



Şekil 5. Ayakta skolyoz radyografisi: a) AP projeksiyonu, b) Lateral projeksiyon



Şekil 6. Ayakta skolyoz radyogramı: a) AP radyogramı, b) Lateral radyogramı (Lampignano and Kendrick 2017). Yetişkin bir insan omurgasının radyolojik görüntüsünde 4 açılanma görülür (Tablo1).

Yetişkin bir insan omurgasının radyolojik görüntüsünde 4 açılanma görülür (Tablo1).

Tablo 1. Cobb açısına bağlı açılanma türü

Cobb açısı	Açılanma türü
30°-50°	Servikal Lordoz
20°-40°	Torakal Kifoz
40°-60°	Lomber Lordoz
40°-60°	Sakral Kifoz

Bu açılanmaların çeşitli nedenlerden dolayı anormal olarak gelişmesi durumunda kifoz, lor-doz, skolyoz gibi hastalıklar meydana gelir (Başar 2001, Wong and et all 2005, Yıldırım 1997).

4. Radyasyon Sağlığı ve Radyasyondan Korunma

Radyografi çekimi yapan teknikerin, hastaları gereksiz radyasyondan korumak konusunda profesyonel bir sorumluluğu vardır. Radyoloji teknikeri;

1. Hastanın ihtiyaçlarına yanıt verir ve hasta bakımı konusunda meslektaşlarını ve ortaklarını profesyonel bir şekilde destekler.
2. Mesleğin temel amacı olan insan onuruna tam saygı duyarak insanlığa hizmet sunmak için hareket eder.
3. Kişisel nitelikler, hastalık veya hastalığın doğası ile ilgili endişelerle ve ırk, cinsiyet, din veya sosyo-ekonomik durum temelinde ayrımcılık yapmadan hasta bakımı ve hizmeti sunar.
4. Teorik bilgi ve kavramlar üzerine kurulu teknolojiyi uygular. Cihaz ve aksesuarları, amaçla-ra uygun bir şekilde tasarlanan prosedür ve tekniklere göre kullanır.
5. Durumları değerlendirir; özenli davranır; mesleki kararların sorumluluğunu üstlenerek, hastanın yararına en iyi şekilde hareket eder.
6. Hastanın teşhis ve tedavisine yardımcı bilgileri, gözlem ve iletişim yoluyla elde eder ve hekime aktarır. Ancak yorum ve teşhisin, mesleğin uygulama kapsamı dışında olduğunu kabul eder.

7. Mesleğini, etiğe uygun bir şekilde sergiler ve hastanın kaliteli radyografisini elde etmek için çaba gösterir.

8. Ekipman/aksesuarları, hizmetleri kabul edilen bir uygulama standardına göre hazırlanan teknik ve prosedürlerle kullanır ve hastanın, kendisinin ve sağlık ekibinin diğer üyelerinin radyasyona maruz kalmasını en aza indirme konusunda uzmanlık gösterir.

9. Mesleğini icra ederken emanet edilen sırlara saygı duyar, hastanın mahremiyet hakkına saygı duyar ve gizli bilgileri yalnızca yasanın gerektirdiği şekilde, bireyin veya toplumun re-fahını korumak için ortaya koyar.

10. Klinikteki bilgi ve becerilerini geliştirmek için sürekli eğitim ve mesleki faaliyetlere katı-larak, meslektaşlarıyla bilgi paylaşır (Ballinger and Frank 2003, Lampignano and Kendrick 2017).

5. Radyasyon Korunmasında Temel Kurallar

1. Tanı değeri olmayan hastaların rutin amaçlı tetkiklerinden kaçınmak

2. Ekspozur faktörlerinin yanlış seçimi, yanlış pozisyon gibi teknik hatalar nedeniyle tetkik tekrarına yol açmamak

3. Radyasyon güvenliğinde; zaman, mesafe ve zırhlamanın önemini iyi anlamak ve pratikte kullanmak.

4. Yanlış güvenliğe yol açacak alışkanlıklar edinmemek

5. Birincil radyasyonun yolunda durmamak

6. Koruyucu zırhlama arkasında olmadığı durumlarda kurşun önlük giymek

7. Devamlı dozimetre kullanmak ve bunu kurşun önlüğün altında tutmak.

8. Çekim esnasında hastayı tutmamak, mümkünse metalik sabitleyiciler kullanmak. Hastanın tutulması gerekli ise bunu yakınlarına yaptırmak. Rutin olarak hasta tutma için hiç kimseyi görevlendirmemek.

9. Hastayı tutan kişiye kurşun önlük ve mümkünse kurşun eldiven giydirmek

10. Doğum çağındaki herkes için tetkiğe engel olunamıyorsa gonad koruyucu kullanmak

11.Çok zorunlu olmadıkça gebelikte inceleme yapmamak. Kadınlarda pelvis ve alt abdominal incelemenin, menstruasyondan sonraki ilk 10 günde yani gebelik şansının en az olduğu dö-nemde uygulanması. Ge-

belikte bu tip incelemeyi gebelik sonrasına veya mümkünse gebeliğin 2. yarısına ertelemek.

12. İncelemeler sırasında mümkün olan en küçük kolimasyonu kullanmak.

Radyasyon korunmasında üç temel ilke devamlı göz önünde tutulmalıdır. Bunlar;

a) Net fayda sağlamayan hiçbir radyasyon uygulamasına izin verilmemelidir. (Gereklilik-Justification)

b) Maruz kalınacak dozlar, mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır. (Optimizasyon-ALARA- As Low As Reasonably Achievable)

c) Alınmasına izin verilen dozlar sınırlandırılmalıdır (Açıkgöz and et all, 2020; Şahmaran and Bayburt, 2020; Şahmaran and et all, 2022; ICRP 60, 1990; ICRP 73, 1996; Sources and Effects of Ionizing Radiation, 2000; Bushong, 2016; Lampignano and Kendrick 2017).

6. Öneriler

- Hastaların bir çoğu iç çamaşır takı vs. çıkarmayı unutmaktadır. Hasta çekim için hazırlan-dığında tekrar kontrol edilmelidir.

- Özellikle nefes tutma süresinin uzun olmasından dolayı birçok hasta verilen nefes komu-tunu yerine getiremez.

- Bunu önüne geçmek ve optimum görüntüyü elde edebilmek adına nefes komutu verilme-den önce hasta bilgilendirilmelidir.

Skolyoz tanısı, genellikle çocukluk ve erişkinlik dönemlerinde konulduğu ve değerlendirildi-ği için uygun radyografik teknikler önemlidir. Skolyoz tanısı almış özellikle pediatrik hastalarda bir-kaç yıl içinde kontrol amaçlı tekrarlı çekimlere ihtiyaç duyulabilir. Bu nedenle, radyasyondan ko-runmaya özen gösterilmelidir. Genel olarak skolyoz çekimlerinde, şeffaf, kurşun eşdeğeri meme ve gonadal koruyucu kullanılması radyasyon sağlığı açısından önemlidir. Takip aralığı özel bir durum olmadıkça 6 aydan sık olmamalıdır (Skolyoz 2022)

Skolyoz, ergenlik yıllarında tespit edilip tedavi edilmezse, güçten düşme noktasına kadar iler-leyebilir, akciğer fonksiyonlarını etkileyebilir. Ayrıca ciddi skolyotik deformite hastaların benlik ima-jını da etkiler ve bu hasta grubunda geri dönüşü olmayan bir psikolojik rahatsızlık bırakabilir (Dee-pak and et all 2017).

Vücudun ağırlığı arttıkça ve yaş ilerledikçe, omurgadaki eğikliğin düzeltilmesi zorlaşabilir. İlerlememiş aşamadaki omurga eğikliği, desteklerin yardımıyla daha kolay düzeltilebilir. Erkeklerde görülen skolyoz

çoğu zaman tedavi edilmeden iyileşmektedir. Ancak kadınların kendiliğinden iyi-leşmesi zordur. Bazen yaşı ilerlemesi ve omurganın aşınmasından dolayı, 50 yaşını geçen kişilerde de skolyoz meydana gelebilir (Skolyoz Ç. 2022).

Eskiden geçirilen kimi zaman kaza, kireçlenme, romatizmal hastalıklar sonucu yaşı artmasıyla birlikte omurga eğrilmesi sonucu yaşlı skolyozu ortaya çıkabilir. Bu hastalık bazen diğer hastalıkların takibi sırasında tesadüfen fark edilebildiği gibi, kimi zaman da sadece ağrı ve aşırı kiloya yol açan nedenler incelenirken de ortaya çıkarılabilmektedir. Bu nedenle hastalığın eğriliğinin yanı sıra ciddi dar kanal veya sinir baskısına bağlı idrar, dışkı kontrol kaybı veya kaslarda güç kaybı olabilir ve bu yaşlıların bakımı güçleşebilir. Bu tür durumlarda skolyoz ameliyatı tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (Açıkgöz ve ark. 2019, Demir ve ark. 2022, Tedavi Y. 2022).

KAYNAKLAR

- Açıkgöz, G., Küçük, İ., Hamamcı, B. & Dadak, A. (2019). Hatay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek-kokulu Öğrencilerinin Yaşlı İstismarına Ve İhmaline Bakış Açıları. *Journal of Social and Humanities Sciences Research*, 6(44), 3389- 3394.
- Açıkgöz G., Hamamcı B., Nur S., and Karakuş A.(2020). Assistants and interns knowledge and attitudes about radiation in the emergency department a survey-based study, *Al Ameen Journal of Medical Science*, vol. 13, no. 4, pp. 261–265, Sep..
- Ballinger P.W., Frank E.D. (2003). *Merrill's Atlas of Radiographic Positions and Radiologic Procedures*, Vol. 1, 10th Edition, Mosby, pp: 394-395.
- Barış F.G. (2009). Ankara İli Sincan İlçesinde Bir İlköğretim Okulu Ve Bir Lise-de Öğrenim Gören Öğrencilerde Skolyoz Ve Kifoz Sıklığının Belirlenmesi, *Yüksek Lisans, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, , 5-22.
- Başar P. (2001). Edirne/ Havsa Merkez İlköğretim Öğrencilerinde Skolyoz Görülme Sıklığı. *Edirne: Trakya Üniversitesi*.
- Bushong S.C. (2016). *Radiologic Science for Technologists Physics, Biology, and Protection*-Mosby, pp:599-628.
- Cobbs Angle. Erişim Tarihi; 12.12.2022. www.e-radiography.net.
- Deepak AS, Ong JY, Choon D, Lee CK, Chiu CK, Chan C, Kwan MK. (2017). The Clinical Effectiveness of School Screening Programme for Idiopathic Scoliosis in Malaysia. *Malays Orthop J*. Mar;11(1):41-46. doi: 10.5704/MOJ.1703.018. PMID: 28435573; PMCID: PMC5393113.
- Demir S., Karakaya İ., Dadak A., Küçük İ. (2022). Yaşlılarda Bireylerde Travma ve Hastane Önce-sinde Acil Müdahale: Geleneksel Derleme. *Türkiye Klinikleri Gerontoloji Dergisi*.1(1)20-30
- Fotiadis E. et al. (2008). The Role of Sternum in the Etiopathogenesis of Scheuermann Disease of the Thoracic Spine. *Spine*. April 1,33(7): 330.
- ICRP 60. (1990). *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Annals of the ICRP, Vol. 21, No. 1-3. Pergamon. UK.
- ICRP 73. (1996). *Radiological Protection and Safety in Medicine*. Annals of the ICRP, Vol. 26, Num. 2, Pergamon. UK.
- Kim H, Kim HS, Moon ES, Yoon C-S, Chung T-S, Song H-T, et al. (2010). Scoliosis imaging: what radiologists should know. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. noviembre de. 30(7):1823-42.
- King HA, Moe JH, Bradford DS, Winter RB. (1983). The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. diciembre de. 65(9):1302-13.
- Lampignano J., Kendrick L. (2017). *Bontrager's Textbook of Radiographic Positioning and Related Anatomy*-Mosby _ Elsevier, pp:291-300.

- Langensiepen S, Semler O, Sobottke R, et al. (2013). Measuring procedures to determine the Cobb angle in idiopathic scoliosis: a systematic review. *Eur Spine J.* 22(11):2360–2371.
- Oestreich AE, Young LW, Young Poussaint T. (1998). Scoliosis circa 2000: radiologic imaging perspective. I. Diagnosis and pretreatment evaluation. *Skeletal Radiol.* noviembre de. 27(11):591-605.
- Safety Standards. (1996). International Basic Safety Standards for Protection Against Ionizing Ra-diation and for the Safety of Radiation Sources. 115,. IAEA, February.
- Şahmaran T. and Bayburt M. (2020). Pozitron Emisyon Tomografi Bilgisayar Tomografi PET -BT Uygulamalarında Hastanın Aldığı Radyasyon Dozunun Belirlenmesi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, vol. 13, no. 1, pp. 58–63, Jul.
- Şahmaran T., Atılğan H. İ., Nur S., Şahutoğlu G. and Yalçın H. (2022). An evaluation of the occu-pational external radiation exposure of personnel in nuclear medicine practices (2010-2020), *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 198, pp. 1-7, Jan.
- Savaş S. (2003). Skolyozun Konservatif Tedavisi. *S.D.Ü. Tıp Dergisi*; 67-74.
- Skolyoz Derecesi. Erişim Tarihi: 22.12.2022. <https://www.doktorfizik.com/populer-konular/skolyoz/skolyoz-acisi-nasil-olculur/>
- Skolyoz Çekim Tekniği. Erişim Tarihi: 10.12.2022. <https://www.skolyoz.gen.tr>
- Sources and Effects of Ionizing Radiation. (2000). United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scien-tific Annexes. New York, United Nations.
- Tedavi Yöntemleri. Erişim Tarihi: 01.12.2022. <https://www.acibadem.com.tr/ilgi-alani/skolyoz/#tedavi-yontemleri>
- Ulaşan P. (2004). Eskişehir merkez ilköğretim okullarında skolyoz prevalans çalışması ve idiyopatik skolyozlu olgularda somatosensöriyal uyarılmış potansiyellerinin değerlendirilmesi. *Tıpta Uz-manlık*. Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi.
- Yıldırım M. (1997). İnsan Anatomisi. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Sti.
- Wong HK, Hui JHP, Rajan U, Chia HP. (2005). Idiopathic Scoliosis in Singapore Schoolchildren. *Lippincott*. 1188-1196.

“

Bölüm 5

MİKROBİYATANIN SAĞLIK VE HASTALIKTA ROLÜ

Nurdan GEZER¹

Ezgi ARSLAN²

”

1 Dr. Öğr. Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, ORCID¹: 0000-0001-8690-9052

2 Arş. Gör., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, ORCID²: 0000-0001-6638-3903

1. GİRİŞ

İnsan vücudunun içinde ve üzerinde yaşayan 100 trilyondan fazla simbiyotik mikroorganizma, insanın sağlık ve hastalık süreçlerini etkilemektedir. İnsan mikrobiyotası olarak adlandırılan bu mikroorganizmalar, özellikle bağırsak mikrobiyotası, insan genomunun tamamında bulunan genlerden yaklaşık 150 kat daha fazla gen taşıyan “temel bir organ” olarak tanımlanmaktadır (Ursel ve ark, 2014; Wang ve ark, 2017). Son yıllarda, yapılan çalışmalar ile insan mikrobiyotasının çeşitli mekanizmalar aracılığıyla insan sağlığı ve hastalığında önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (Gill ve ark, 2006; Perry ve ark, 2016; Wang ve ark, 2017). Örneğin; bağırsak mikrobiyotasının, epitel dokuların gelişimini düzenlemek ve doğal bağışıklığı desteklemek gibi insan sağlığı üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (Ley ve ark, 2006). Bunların yanı sıra; obezite, inflamatuvar barsak hastalığı (IBD), diabetes mellitus (DM), metabolik sendrom, ateroskleroz, alkolik karaciğer hastalığı (ALD), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi kronik hastalıklar da insan mikrobiyotası ile ilişkilendirilmektedir (Wang ve ark, 2017; Cheng ve ark, 2020).

Literatürde yer alan çalışmalarda, insan mikrobiyotasının insan genomunda bulunandan çok daha fazla çok yönlü metabolik gen içerdiği ve spesifik birçok enzim ile biyokimyasal yollar sağladığı bildirilmektedir (Ursel ve ark, 2014; Wang ve ark, 2017). Mikrobiyata bu özelliğiyle; sindirilmemiş karbonhidratların metabolizması ve vitaminlerin biyosentezini sağlamaktadır (Wang ve ark, 2017). yanı sıra antimikrobiyal maddelerin üretimi yoluyla ev sahibini yabancı patojenlere karşı koruyan fiziksel bir bariyer sağlamakta; bağırsak mukozasının ve bağışıklık sistemini de desteklemektedir (Cash ve ark, 2006; Hooper ve ark, 2003; Schaubert ve ark, 2003). Örneğin, mikropsuz organizmalarda (germ-free) anormal sayıda birkaç immün hücre tipi, lokal ve sistemik lenfoid yapılarda eksiklikler, zayıf biçimli dalaklar ve lenf düğümleri ile bozulmuş sitokin seviyeleri bulunmaktadır. Bouskara ve ark'ın (2008) bu organizmalarla yaptığı çalışmada mikrobiyotanın immün hücrelerin olgunlaşması ve immün fonksiyonların normal gelişimini desteklemede rol oynadığını ileri sürmektedir. Buna ek olarak yine bu organizmalarla yapılan çalışmalarda vücutta ortaya çıkan enfeksiyon, karaciğer hastalıkları, gastrointestinal malignite, metabolik bozukluklar, solunum hastalıkları, zihinsel veya psikolojik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalık gelişiminde mikrobiyotanın önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Sartor, 2008; Liu ve ark, 2004; Scanlan ve ark, 2008; Wen ve ark, 2008; Perry ve ark, 2016; Wang ve ark, 2017).

2. SAĞLIKTA İNSAN MİKROBİYOTASI

İnsan mikrobiyatası konak fizyolojisini büyük ölçüde etkileyen bir faktördür. Bakteriler, arkealar, virüsler ve ökaryotik mikroplar dahil olmak üzere trilyonlarca organizma insan vücudunda yerleşik durumda bulunmaktadır. İnsan vücudu en az 1000 farklı bilinen bakteri türü içermektedir (Ursel ve ark, 2014). İnsan mikrobiyatasının kompozisyonu ve fonksiyonları, bireyin yadaşığığı bölgeye, yaşına, cinsiyetine, ırkına ve beslenme durumuna göre farklılık göstermektedir (Hollister ve ark, 2014). İnsanın anne karnından dünyaya gelişle birlikte kommensal bakteriler çok kısa bir süre içinde insan vücudunda kolonize olmaya başlar ve zamanla kademeli olarak çeşitlenerek bir ekosisteme dönüşür (Hollister ve ark, 2014). Kolonize olan mikroorganizmalar ile insan arasındaki bu ilişki ‘simbiyoz’ adı verilen, karşılıklı olarak faydanın sağlandığı bir ilişki türüdür. Bu ilişkiye dayalı olarak simbiyotik bakteriler insan bağırsağında sindirilemeyen besinlerin sindirimini sağlar, fırsatçı patojenlerin kolonizasyonuna karşı savunma yapar ve bağırsak mimarisinin oluşumuna katkıda bulunur. Buna karşılık ise kolonize olduğu bağırsak mukozasında yaşar ve hayatta kalmak için ihtiyacı olan besini buradan sağlar (Round ve ark, 2009).

Mikrobiyata, insan vücudunda sindirilemeyen besinlerin sindirimini sağlar. Örneğin, bağırsak mikrobiyotası, mide ve ince bağırsak tarafından sindirilemeyen, sebzelerde yaygın olarak bulunan ve belirli bir Bacteroides türü tarafından sindirilebilen ksiloglukanlar gibi diyet liflerinin sindirimini sağlar. Normal bağırsak mikrobiyatası; asetik, propiyonik ve butirik asitler gibi kısa zincirli yağ asitlerini (SCFA’lar) günde 50-100 mmol/L-1 üretmektedir. Bu SCFA’lar kolonda hızla emilmekte ve bağırsak motilitesini, inflamasyonu, glukoz homeostazını ve enerji toplamayı düzenlemede çok çeşitli rollere hizmet etmektedir (Duncan ve ark, 2009; Morowitz ve ark, 2011). Benzer şekilde fruktooligosakkaritler ve oligosakkaritler gibi diğer sindirilemeyen liflerin parçalanması süreci, Lactobacillus ve Bifidobacterium gibi simbiyotik mikroorganizmalar tarafından gerçekleştirilmektedir. Sindirilemeyen besinlerin sindirim sürecindeki görevlerine ek olarak esansiyel vitaminlerin sentezinde de önemli rolleri bulunmaktadır. Folatlar, K vitamini, biotin, riboflavin (B2), kobalamin (B12) ve diğer B vitaminleri gibi vitaminleri insan vücuduna kazandırmaktadır (Kang ve ark, 2012). Ek olarak bağırsakta kolonize olan simbiyotik bakteriler, hümmoral ve hümmresel mukozal bağışıklık sistemlerinin normal gelişimini uyarmakta, mikroorganizmaların sinyalleri ve ürettikleri metabolitler sayesinde edinsel bağışıklıkta görevli hümmreler tarafından algılanabilmekte ve fizyolojik tepkilere dönüştürülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda mikrop lu ve mikropsuz organizmaları karşılaştıran çalışmalarda, GF farelerinin

bağırsakla ilişkili lenfoid doku ve antikor üretiminde geniş kusurlar gösterdiğini bulmuştur (Madsen ve ark, 1999; Kang ve ark, 2012).

3. HASTALIKTA İNSAN MİKROBİYOTASI

İnsan vücudunda yer alan mikroorganizmaların çeşitli nedenlerle insan vücuduna zararlı mikroorganizmalar (patojenler) ile yer değiştirmesi ve mikrobiyotada dengesizliğin ortaya çıkması durumu disbiyozis olarak tanımlanmaktadır. Disbiyozis sürecinin ortaya çıkması ile birlikte enfeksiyon, karaciğer hastalıkları, gastrointestinal malignite, metabolik bozukluklar, solunum hastalıkları, zihinsel veya psikolojik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalık gelişimine neden olmaktadır.

3.1. İnsan Mikrobiyotası ve Bulaşıcı Hastalıklar

Enfeksiyon, mikrobiyota disbiyozunun neden olduğu en yaygın hastalıklardan biridir. Mikrobiyata disbiyozisi süreci; patojenlerin bağırsak mukozasına yerleşmesi, yararlı-zararlı bakterilerin dengesinin bozulması, patojenlerin sayıca çoğalması ile mukozada inflamasyon sürecinin başlaması ve ardından bağırsak bakterilerinin translokasyonu sürecine neden olmaktadır (Cohen, 2016). Örneğin, *Clostridium difficile* (C. difficile) enfeksiyonu (CDI) olan hastaların bağırsak mikrobiyotasının önemli ölçüde değiştiği bildirilmektedir (Gu ve ark, 2016). Mikrobiyotanın bozulması ayrıca insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve hepatit B virüsü (HBV) virüsü ile de ilişkilendirilmektedir (Ling ve ark, 2014; Xu ve ark, 2012).

3.1.1. *Clostridium difficile* ile enfeksiyon

C. difficile, insan bağırsağı mikrobiyotasının bir bileşeni ve anaerobik, gram pozitif, spor oluşturan bir basildir. C. difficile'nin patolojik aşırı çoğalması, genellikle antibiyotik uygulamasını takiben en sık görülen komplikasyonlardan biri olan ve şu anda büyüyen bir halk sağlığı tehdidi haline gelen antibiyotikle ilişkili ishal ile ilişkilidir (Gu ve ark, 2016). Antibiyotikler bağırsak mukozası homeostazını bozarak toksin üreten C. difficile'ye karşı direnci azaltır ve CDI'nin ilerlemesini destekler (Wang ve ark, 2017). Gu ve ark'ın (2016) çalışmasında, CDI mevcut olsun veya olmasın, antibiyotik uygulamasını takiben hastalarda fekal bakteri çeşitliliğinin azaldığını ve mikrobiyal kompozisyonun önemli ölçüde değiştiğini bildirilmektedir.

3.1.2. *Helicobacter pylori* ile enfeksiyon

Helicobacter pylori (H. pylori), peptik hastalığa neden olan bir patojendir ve aynı zamanda periodontitisin ilerlemesi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Hu ve ark'ın (2019) H. pylori enfeksi-

yonunun periodontal parametreler, periodontal patojenler ve inflamasyon ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada; *H. pylori* ile enfekte hastalarda *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Treponema denticola* sıklığının enfeksiyonu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada *H. pylori*'li hastalarda *H. pylori*'nin bazı periodontal patojenlerin büyümesini destekleyebileceği ve kronik periodontitisin ilerlemesini şiddetlendirebileceği bildirilmektedir.

3.1.3. Bakteriyeel Vajinoz

Bakteriyeel vajinoz (BV) adı verilen bir başka önemli enfeksiyon, erken doğum ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların edinilmesi dahil olmak üzere çok sayıda olumsuz sağlık sonucuyla ilişkili olduğu bildirilmektedir. BV, vajinal mikrobiyotanın dengesinde bir bozulma sonucu ortaya çıkmaktadır. Ling ve ark'ın (2010) vajinada bulunan bakteri türlerinin mutlak ve görece bolluklarında derin bir değişim gözlemlediler. Sağlıklı ve hastalıklı koşullarla ilişkili popülasyonların karşılaştırılmasında, üç fişum ve sekiz cins, BV ile açık ve güçlü bir şekilde ilişkiliydi. Bu cinsler, moleküler yaklaşımlar aracılığıyla klinik BV teşhisi için hedef olarak kullanılabilir (Ling ve ark, 2010).

3.1.4. HIV Enfeksiyonu

HIV önemli bir küresel halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. HIV'li hastalarda bağırsak mikrobiyomları önemli ölçüde bozulduğu ve HIV-1 ile enfekte hastaların bağırsak mikrobiyotasında Firmicutes/Bacteroidetes oranında önemli artışlar olduğu bildirilmektedir (Wang ve ark, 2017). HIV-1'in viral yüklerine ek olarak kısa süreli, etkili, yüksek düzeyde aktif anti-retroviral tedavi sonrasında azalsa bile fekal mikrobiyotanın çeşitliliği ve bileşimi tamamen eski haline gelmez ve HIV'li hastalarda disbiyoz devam etmektedir.

Güney Afrikalı genç kızlar ve genç kadınlar, biyolojik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülen bir fenomen olan son derece yüksek HIV enfeksiyonu oranlarına sahiptir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, vajinal mikrobiyomun HIV enfeksiyonu riskini etkileyebileceği bildirilmektedir (Wang ve ark, 2017). Cohen (2016) çalışmasında vajinal alanda *Gardnerella* adında sıra dışı bir bakteri bulunabildiğini ve söz konusu bakterinin Güney Afrikalı kadınlardaki yüksek HIV insidansını açıklayabileceğini ve vajinal mikrobiyomun HIV riskini etkilediğini bildirmektedir. Aynı çalışmada *Gardnerella*'nın HIV'in tedavisinde kullanılan "tenofovir"nin etkisini ortadan kaldırdığı ve böylece tenofovir tedavisinin başarısız olmasına yol açtığını bildirmektedir.

3.2. İnsan Mikrobiyotası ve Karaciğer Hastalıkları

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre Gİ yol ile karaciğer yakın etkileşim halinde bulunmaktadır. Bu etkileşim sebebiyle karaciğerin bakteri ve bakteriyel bileşenler dahil olmak üzere bağırsak kaynaklı faktörlere kronik olarak maruz kaldığı bildirilmektedir (Wang ve ark, 2017). Bu maruziyet literatürde “bağırsak-karaciğer eksen” terimi ile açıklanmaktadır (Gianelli ve ark, 2014). Bağırsak mikrobiyotasının ürettiği etanol, amonyak ve asetaldehit gibi ürünler endotoksin salınımı veya karaciğer metabolizması yoluyla karaciğer fonksiyonunu etkileyebilmekte ve karaciğer hücrelerinde değişikliğe neden olabilmektedir (Nardone, 2004). Bu değişiklikler bağırsaklarda bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati ve böbrek yetmezliği gibi karaciğer sirozu komplikasyonları ortaya çıkarabilmektedir.

3.3. Gastrointestinal Malignite İle İlişkili İnsan Mikrobiyotası

Gİ malignite, dünya çapında insan morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenlerinden biri olarak bildirilmektedir. Maligniteler için yaygın olarak kabul edilen genetik faktörlerin yanı sıra, kanser riski için genetik olmayan faktörler, özellikle GİS’teki yerleşik mikroplar, GİS’te ortaya çıkan kanserlerin gelişimi üzerinde geniş bir etkiye sahiptir. Mide kanseri, kolorektal kanser ve özofagus kanseri gibi GI maligniteleri üzerindeki mikrobiyal araştırmalardaki son gelişmeler, insan mikrobiyotasının tümör oluşum mekanizmalarında rolü olabileceğini göstermektedir (Wang ve ark, 2017).

3.3.1. Mide kanseri

H. pylori ile ilişkili kronik inflamasyonun, mide kanseri için en güçlü risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Wang ve ark, 2017). Her yıl yaklaşık 660.000 yeni mide kanseri vakasına H. pylori enfeksiyonu neden olmaktadır. H. pylori enfeksiyonu asit üreten paryetal hücrelerin kaybıyla sonuçlanmaktadır, bu hücrelerin kaybıyla birlikte mide atrofisi, metaplazi, displazi ve son olarak karsinom oluşumu ortaya çıkmaktadır (Wong ve ark, 2004). Mide kanseri için belirgin bir nedensel faktör olarak H. pylori, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sınıf I kanserojen olarak sınıflandırılmaktadır. Bununla birlikte, H. pylori enfeksiyonu olan kişilerin yalnızca %1-2’si mide kanseri geliştirir (Herrera ve Parsonnet, 2009). Karsinogenik risk, H. pylori suşunun genetik çeşitliliği, bireyin immün yanıtlarında ortaya çıkabilen varyasyonlar ve spesifik konak-mikrop etkileşimleri ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Wang ve ark, 2017). Rhead ve ark’ın (2007) çalışmasında H. pylori determinantının, sitotoksinle ilişkili antijen A (CagA) ve vakuolleştirici sitotoksinin (VacA) daha yüksek

kanser riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. VacA'nın, mitokondriyal fonksiyona müdahale ederek gastrik karsinogenezden sorumlu olabilecek *H. pylori*'ye spesifik bir konak yanıtında, gastrik epitel hücrelerinin apoptozunu teşvik ettiği bildirilmiştir (Cover ve ark, 2003).

3.3.2. Kolorektal Kanser

Bağırsak mikrobiyotasının kolon kanseri gelişimi ile ilişkisi son zamanlarda araştırmaların odak noktası olarak ele alınmaktadır. Mikrobiyal disbiyoz, kolorektal adenomların ve kolorektal kanserin etiyolojisinde yer almaktadır (Wang ve ark, 2017). Adenomu olan kişilerde normal kontrollerle karşılaştırıldığında mikrobiyal toplulukta patolojik bir dengesizlik olduğu, adenom veya kolorektal kanser vakalarındaki mikrobiyotada *Pseudomonas*, *Helicobacter* ve *Acinetobacter* gibi yüksek oranda potansiyel patojenler ile daha düşük oranda bütirat üreten bakterilerin varlığı ile karakterize olduğu bildirilmektedir (Sanapareddy ve ark, 2012). Zackular ve ark'ın (2013) çalışmasında tümör taşıyan farelerden alınan bağırsak florasının, alıcı hayvanlarda enflamasyonu ve tümör oluşumunu teşvik ettiği, böylece doğrudan kolorektal kanser gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, insanlarda yapılan çalışmalarda mikrobiyatadaki değişikliğin adenomların ve kolorektal kanserlerin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu hala net olarak belirlenemediği bildirilmektedir (Wang ve ark, 2017).

3.3.3. Özofagus Kanseri

Gastroözofageal reflüye bağlı özofagusta ortaya çıkan kronik inflamasyon sürecinin özofagus adenokarsinomu ile yakından ilişkili olduğu doğrulanmaktadır (Wang ve ark, 2017). Özofagus adenokarsinomunun insidansındaki bölgesel farklılıkların ülkelerin ekonomik gelişmişlikleri ile ilişkili olabileceği ve özofagus adenokarsinomundan kaynaklanan morbiditenin dünya çapında antibiyotik kullanımıyla ilişkili olabileceğini öne sürülmektedir (Wang ve ark, 2017). Sık antibiyotik maruziyetinden sonra özofagus mikrobiyotasında ortaya çıkan uzun vadeli değişiklikler, gastroözofageal reflü hastalığının daha insidansında yüksekliğe neden olabilmektedir. Yang ve ark'ın (2009) çalışmasında gastroözofageal reflü hastalığı teşhisi konulan hastalarda özofagus mikrobiyotasında değişiklikler görüldüğü bildirilmektedir.

3.4. İnsan Mikrobiyotası Ve Metabolik Bozukluklar

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, antibiyotik kullanımından ve insan konağın egzersiz, diyet ve hijyen tercihleri dahil olmak üzere yaşam tarzından etkilenmektedir. Buna karşılık, bağırsak florasının disbiyozu, immün araçların üretimini etkiler ve hem kronik enflamasyona hem de

metabolik işlev bozukluğuna neden olur (Sommer ve Blackhed, 2013). Obezite ve tip 2 diyabet (T2D) ve kardiyovasküler hastalık gibi ilişkili metabolik komplikasyonlar, küresel bir salgın sağlık sorunu haline geldi ve konak genetiği, diyet, çevre ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki karmaşık çok yönlü etkileşimin sonuçları olarak kabul ediliyor (Franks ve McCarthy, 2016).

3.4.1. Obezite

Artan sayıda in vivo ve insan çalışmaları, bağırsak mikrobiyotası ile konak genotipi veya diyet değişiklikleri arasındaki etkileşimlerin, obezite ve ilgili metabolik bozukluklara katkıda bulunan önemli faktörler olabileceğini göstermektedir (Le Chatelier ve ark, 2013; Turnbaugh ve ark, 2009). Ridaura ve ark'ın (2013) çalışmasında zayıf veya obez eş ikizlerden gelen mikrobiyotanın, farelerde benzer adipozite ve metabolik fenotipleri indüklediğini bildirilmektedir. Ayrıca, fareler uygun bir diyetle beslenirse, zayıf eş ikizin mikrobiyotası, obez alıcı farelerde adipozite kazanımını önleyebilir (Ridaura ve ark, 2013). Ayrıca, son çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen saati etkilediğini ve sirkadiyen salınımlara maruz kaldığını göstermektedir (Leone ve ark, 2015). Sirkadiyen ritimdeki düzensizlikler disbiyozis olarak adlandırılan duruma neden olmaktadır (Tremaroli ve ark, 2012). Bağırsak mikrobiyota disbiyozu ve metabolik değişimlerle ilişkili olduğu düşünülen obezite, bozulmuş bağırsak epitel bariyer fonksiyonunu arttırdığı, bağırsak ve immün homeostaz, enerji metabolizması, asetat gibi fizyolojik süreçler üzerinde önemli etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (Leone ve ark, 2015; Tremaroli ve ark, 2012; Wang ve ark, 2017).

3.4.2. Tip 2 Diyabet

Tip 2 Diyabet dünya çapında yaygın bir metabolik hastalıktır; düşük çeşitlilik ve dayanıklılık ile karakterize bir bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ile Tip 2 Diyabet gelişimi arasındaki bağlantıyı ortaya çıkaran çalışmalar bulunmaktadır (Qin ve ark, 2012; Forslund ve ark, 2015). Metformin en yaygın kullanılan antidiyabetik ilaçlardan biridir ve metagenomik veri analizinin sonuçlarını karıştırdığı düşünülmektedir (Forslund ve ark, 2015). Bağırsak mikrobiyotası, aminoasitlerin metabolizması üzerindeki etkisiyle Tip 2 Diyabeti doğrudan etkileyebilir; bu nedenle gelecekteki antidiyabetik tedavi stratejileri, amino asit metabolizmasında dengesizliklere neden olan bakteri suşlarını hedef alabilir (Forslund ve ark, 2015). Bu nedenle, obezite ve bununla ilişkili metabolik komplikasyonlar, karmaşık gen-çevre etkileşimlerinin bir sonucu olabilir. Belirli liflerin veya terapötik mikropların yutulması gibi bağırsak mikrobiyomunun homeostazını eski haline getirmeyi amaçlayan mikrobiyom müdahaleleri son zamanlar-

da raporlanmaktadır. Bunlar, insülin direncini ve ilgili metabolik hastalıkları azaltmak için umut verici stratejilerdir (Wang ve ark, 2017).

3.5. İnsan Mikrobiyotası Ve Diğer Hastalıklar

İnsan mikrobiyotasındaki değişikliklerin; şiddetli astım, gıda alerjileri, otizm ve majör depresif bozukluk gibi bir dizi başka hastalığın patogenezinde rol oynadığını bildirilmektedir (Wang ve ark, 2011; Russell ve ark, 2012). Bununla birlikte, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenı gibi mikrobiyotanın düzenleyici işlevi, hastalıkların spesifik yollarına katılabilir. Karmaşık mikrobiyota-konak etkileşimleri dinamiktir ve bağışıklık, hormonal ve nöral yolları içeren çeşitli mekanizmaları içerir. Bu nedenle, mikrobiyotadaki değişiklikler konakçı homeostazının düzensizleşmesine ve bu hastalıklara karşı duyarlılığın artmasına neden olabilir. Hastalık ile konakçıdaki homeostatik etkileşimlerin bozulması arasındaki bu iyi kurulmuş bağlantılara dayanarak, mikrobiyota hedefli tedaviler topluluk kompozisyonunu değiştirebilir ve bu hastalıkları tedavi etmek için mikrobiyota restorasyonu kullanılabilir.

3.5.1. Mikrobiyota Ve Alerjik Hastalıklar

Bağırsak mikrobiyotasındaki erken yaşta, antibiyotik kullanımına bağlı olarak mikrobiyatada ortaya çıkan düşük çeşitliliğin alerjik astıma duyarlılığı arttırdığı bildirilmekte olup uzun süreli takipten sonra çocuklukta astım gelişimini de etkileyebileceği bildirilmektedir (Russell ve ark, 2012).

Bunyavanich ve ark (2016) çalışmasında 3-6 aylık bebeklerde Clostridia ve Firmicutes açısından zengin bağırsak mikrobiyotasına, 8 yaşına kadar inek sütü alerjisi ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Bir bebeğin bağırsak mikrobiyotası ilk yılda hızla geliştiği için, yaşamın erken dönemindeki bağırsak mikrobiyota bileşimi çocuklukta inek sütü alerjisi sonuçlarının belirleyicilerinden biri olabileceği bildirilmektedir (Wang ve ark, 2017).

3.5.2. Mikrobiyota Ve Psikiyatrik Hastalıklar

Psikiyatrik hastalıklar tarih boyunca insan sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmuştur (Charlson ve ark, 2016). Bunlara biyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu neden olur (Kendler, 2013; Maes, 2011). Bağırsak-beyin ekseninin varlığı onlarca yıldır kabul ediliyor. Bağırsak-beyin eksenı, normal beyin ve GI işlevinin sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Daha yakın zamanlarda, bağırsak mikrobiyotası bu eksenin kritik bir düzenleyicisi olarak ortaya çıkmıştır. Bu eksen kavramı “mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenine” genişletildi ve artık endokrin sistem, si-

nir sistemi, metabolik sistem ve bağışıklık sistemi dahil olmak üzere hepsi birbiriyle bağlantılı olan bir dizi sistemi kapsadığı görülüyor (Cryan ve Dinan, 2012). Bağırsak mikrobiyotası disbiyozu, bağırsak bakterilerinin bağırsak duvarı boyunca ve mezenterik lenfoid dokuya translokasyonunu artırabilir, böylece enflamatuvar sitokinlerin salınmasına ve vagus siniri ile spinal afferent nöronların aktivasyonuna yol açabilecek bir bağışıklık tepkisini tetikleyebilir [139,140]. Otizm spektrum bozukluğunun (ASD), değiştirilmiş bir bağırsak mikrobiyotası ve mukolitik bakteriler *Akkermansia muciniphila* ve *Bifidobacterium spp.*'nin düşük nispi bolluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. otizmlı çocukların dışkılarında bulunmuştur (Wang ve ark, 2011). Önceki çalışmamız, MDB'li hastalarda değiştirilmiş bir dışkı mikrobiyotik bileşimi buldu. En önemlisi, MDB gruplarında *Enterobacteriaceae* ve *Alistipes* seviyeleri artmış, ancak *Faecalibacterium* seviyeleri azalmıştır (Jiang ve ark, 2015). Bu çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının bağırsak-beyin ekseninin bir parçası olarak otizm ve MDB'deki rolünü öne sürüyor; önerilen bu rol, otizm ve MDB'nin gelişimi ve klinik tezahüründe mikrobiyal, genetik ve hormonal değişikliklerin birleşik etkilerinin daha fazla araştırılması için bir temel oluşturmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, insan mikrobiyotası insan sağlığında önemli bir rol oynar ve çok çeşitli hastalıkların gelişimine aktif olarak katılır. Mikrobiyata insan vücudunda bağışıklığı destekleme, vitamin ve yağ asidi sentezi gibi olumlu etkileri bulunmaktadır. Bunun yanı sıra ortaya çıkan enfeksiyon, karaciğer hastalıkları, gastrointestinal malignite, metabolik bozukluklar, solunum hastalıkları, zihinsel veya psikolojik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalık gelişiminde mikrobiyatanın önemli rol oynadığı bilinmektedir. Mikroorganizmaların insan vücudundaki kapsamlı etkisi göz önüne alındığında, konakçı-mikrobiyota etkileşimleri üzerine yapılan araştırmalar literatürde gün geçtikçe çoğalmaktadır. Mevcut araştırmalara ek olarak mikrobiyota insan sağlığı ve hastalık süreçlerini etkileme durumunun açıklanmasında yeni teknikler, yeni modeller ve yeni yaklaşımların araştırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, et al. Lym- phoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regula- tes intes- tinal homeostasis. *Nature* 2008;456(7221):507–10.
2. Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV. Symbiotic bac- teria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science* 2006;313(5790):1126– 30.
3. Charlson FJ, Baxter AJ, Cheng HG, Shidhaye R, Whiteford HA. The bur- den of mental, neurological, and substance use disorders in China and India: a systematic analysis of community representative epidemiological studies. *Lancet* 2016;388(10042):376–89.
4. Cohen J. Vaginal microbiome affects HIV risk. *Science* 2016;353(6297):331.
5. Cover TL, Krishna US, Israel DA, Peek RM Jr. Induction of gastric epitheli- al cell apoptosis by *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin. *Cancer Res* 2003;63(5):951–7.
6. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13(10):701– 12.
7. Duncan SH, Louis P, Thomson JM, Flint HJ. The role of pH in determi- ning the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol* 2009;11(8):2112–22.
8. Gu S, Chen Y, Zhang X, Lu H, Lv T, Shen P, et al. Identification of key taxa that favor intestinal colonization of *Clostridium difficile* in an adult Chinese popu- lation. *Microbes Infect* 2016;18(1):30–8.
9. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Suna- gawa S, et al.; MetaHIT Consortium. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 2015;528(7581): 262–6.
10. Franks PW, McCarthy MI. Exposing the exposures responsible for type 2 dia- betes and obesity. *Science* 2016;354(6308):69–73.
11. Herrera V, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric adenocarcinoma. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(11):971–6.
12. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastro- enterology* 2014;146(6):1449–58.
13. Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol* 2003;4(3):269–73.

14. Hu Z, Zhang Y, Li Z, Yu Y, Kang W, Han Y, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on chronic periodontitis by the change of microecology and inflammation. *Oncotarget* 2016;7(41):66700–12.
15. Kendler KS. What psychiatric genetics has taught us about the nature of psychiatric illness and what is left to learn. *Mol Psychiatry* 2013;18(10):1058–66.
16. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al.; MetaHIT Consortium. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500(7464):541–6.
17. Leone V, Gibbons SM, Martinez K, Hutchison AL, Huang EY, Cham CM, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host Microbe* 2015;17(5):681–9.
18. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124(4):837–48.
19. Ling Z, Jin C, Xie T, Cheng Y, Li L, Wu N. Alterations in the fecal microbiota of patients with HIV-1 infection: an observational study in a Chinese population. *Sci Rep* 2016;6:30673.
20. Ling Z, Kong J, Liu F, Zhu H, Chen X, Wang Y, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC 80 B. Wang et al. / Engineering 3 (2017) 71–82 Genomics* 2010;11:488
21. Liu Q, Duan Z, Ha D, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39(5):1441–9.
22. Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, Tavernini MM, Fedorak RN. *Lactobacillus species* prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999;116(5):1107–14.
23. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord* 2012;141(1):55–62.
24. Morowitz MJ, Carlisle EM, Alverdy JC. Contributions of intestinal bacteria to nutrition and metabolism in the critically ill. *Surg Clin North Am* 2011;91(4):771–85.
25. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341(6150):1241214.
26. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9(5):313–23.

27. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep* 2012;13(5):440–7.
28. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490(7418):55–60.
29. Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, Garg N, Reddivari L, Vanamala J, et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology* 2014;146(6):1470–6.
30. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008;134(2):577–94.
31. Scanlan PD, Shanahan F, Clune Y, Collins JK, O’Sullivan GC, O’Riordan M, et al. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis. *Environ Microbiol* 2008;10(3):789–98.
32. Schaubert J, Svanholm C, Termén S, Iffland K, Menzel T, Scheppach W, et al. Expression of the cathelicidin LL-37 is modulated by short chain fatty acids in colonocytes: relevance of signalling pathways. *Gut* 2003;52(5):735–41.
33. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013;11(4):227–38.
34. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489(7415):242–9.
35. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457(7228): 480–4.
36. Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z., & Li, L. (2017). The human microbiota in health and disease. *Engineering*, 3(1), 71-82.
37. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008;455(7216):1109–13.
38. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al.; China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(2):187–94.
39. Xu M, Wang B, Fu Y, Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Changes of fecal Bifidobacterium species in adult patients with hepatitis B virus-induced chronic liver disease. *Microb Ecol* 2012;63(2):304–13.
40. Zackular JP, Baxter NT, Iverson KD, Sadler WD, Petrosino JF, Chen GY, et al. The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. *MBio* 2013;4(6): e00692–13.

41. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Anglely MT, Conlon MA. Low relative abundances of the mucolytic bacterium *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium* spp. in feces of children with autism. *Appl Environ Microbiol* 2011;77(18):6718–21.

“

Bölüm 6

KİNÜRENİN METABOLİK YOLU VE ÖNEMİ

Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN¹

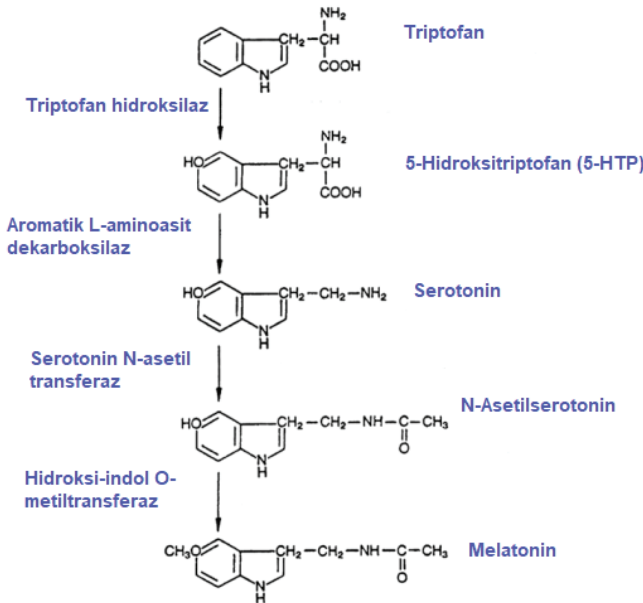
”

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Çankırı/Türkiye, ayseguloi@karatekin.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0052-3955

1. TRİPTOFANMETABOLİZMASI

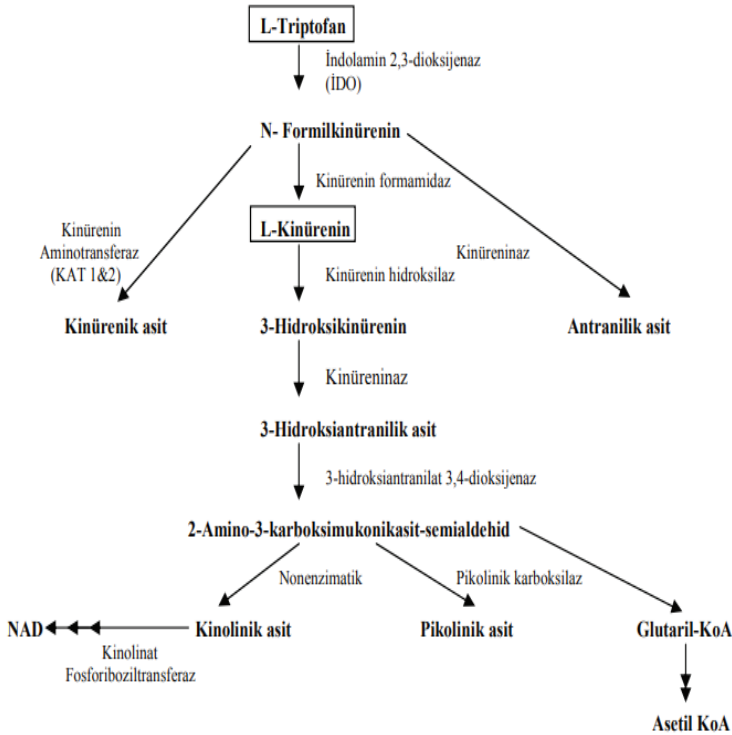
Triptofan, yapısında indol halkası bulunan, insan vücudunda sentezlenemediği için besinler ile dışardan alınması gereken esansiyel bir amino asittir. Triptofan vücut tarafından emildikten sonra ya albümine bağlı olarak ya da serbest formda periferik dolaşımda dolaşır. Kan-beyin bariyerinde ise serbest formda taşınabilir. Triptofan, merkezi sinir sistemine (CNS) girdikten sonra, çeşitli metabolik yolların öncüsü olarak işlev görür (Chen et al, 2009). Triptofan metabolizması iki ana yola sahiptir. Birinci yolda triptofanın yaklaşık %1'i serotonin, melatonin oluşturur. Geri kalan yaklaşık %99'u ise indol halkasının kırılarak çeşitli metabolikler oluşturan kinürenin yolağında metabolize edilir. Hem periferde hem de santral sinir sisteminde triptofan katabolizmasının ana yolu kinürenin yoludur (Deliveli, 2021).

Triptofandan, triptofan hidroksilaz ve aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimleri aracılığıyla serotonin sentezlenir (Kurtulmuş et al, 2015). Serotonin'den de, serotonin n-asetil transferaz ve hidroksi-indol-O-metiltransferaz enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlar ile melatonin sentezlenir (Masters-Israilov et al, 2015) (Şekil 1).



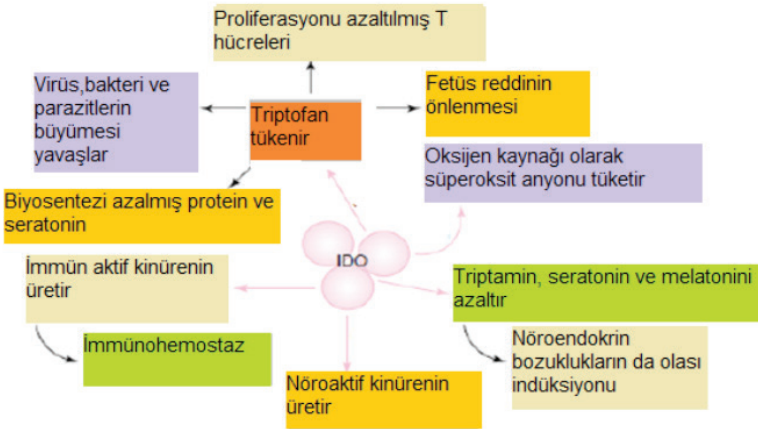
Şekil 1: Serotonin-melatonin sentez yolu (Masters-Israilov et al, 2015).

Kinürenin metabolik yolunda triptofan, triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO, EC.1.13.11.11), indoleamin 2,3-dioksijenaz (IDO, EC.1.13.11.17) 1 (IDO-1) veya yeni keşfedilen IDO olan IDO-2 tarafından indol halkasının bölünmesiyle oksitlenir ve N-formilkinürenin oluşur. N-formilkinürenin formamidaz enzimi tarafından parçalanarak L-kinürenin (L-KYN), kinürenin aminotransferaz (KAT) enzimi tarafından kinürenik asit, kinüreninaz enzimi tarafından da antranilik asit oluşturur. L-kinürenin, kinürenin metabolik yolunda oluşan ilk kararlı ara üründür. Kinüreninden, kinürenin hidroksilaz enzimi ile 3-Hidroksikinürenin (3-HK) oluşur. 3-HK, kinüreninazlar ile metabolize edilerek 3-hidroksiantranilik asit (3-HANA)'i meydana getirir. Daha sonra 3-HANA, oksijenaz enzimi ile 2-amino-3-karboksimumonik asit semieldehid oluşturur. 2-amino-3-karboksimumonik asit semieldehid ya pikolinik karboksilaz enzimi ile pikolinik asite dönüştürülür, ya Glutaril KoA aracılığıyla Asetil KoA'ya dönüştürülür ya da nonenzimatik yolla kinolinik asit oluşturur. Oluşan kinolinik asit daha sonra kinolinat fosforiboziltransferaz enzimi ile NAD oluşturur (Ball et al 2007) (Şekil 2).



Şekil 2: Kinürenin metabolik yolu (Tayfun et al. 2005)

TDO esas olarak karaciğerde bulunur ve triptofan veya kortikosteroidler tarafından indüklenir. IDO-1 ise ekstrahepatik olarak baskın enzimdir ve makrofajlar, mikroglia, nöronlar ve astrositler de dahil olmak üzere çok sayıda hücrede bulunabilir. Lipopolisakkaritler, amiloid peptitler ve bazı sitokinler ve inflamatuvar moleküller IDO-1'in sentezinin düzenlenmesinde görev alırlar (Takikawa, 2005). IFN- γ (interferon gama), IDO-1'in hem gen ekspresyonunu hem de enzimatik aktivitesini indükleyebilir ve IDO-1'in en güçlü uyarıcısıdır. Son zamanlarda, IDO-1 ile benzer yapısal ve enzimatik aktivitelere sahip bir enzim olan IDO-2 tanımlanmıştır. IDO-1 ve IDO-2'yi kodlayan genler yan yana bulunur. Bununla birlikte, IDO-2, ekspresyon paterni ve sinyal yolu bakımından IDO-1 ile farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda IDO'nun inflamasyon, transplantasyon, otoimmünite, alerji ve maligniteler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Metz et al 2007) (Şekil 3).



Şekil 3: IDO'nun rol oynadığı fizyopatolojik olaylar (Durmazpınar, 2018)

Bir bağışıklık yanıtı sırasında, aktive edilmiş T hücreleri ve lökositler tarafından IFN- γ salınımı, triptofanın hızlandırılmış ve sürekli bir şekilde bozulmasına yol açmaktadır. Bu sebeple de kinürenin yolu, çeşitli hastalık ve psikolojik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıklar arasında edinilmiş immün eksikliği sendromu (AIDS) demans kompleksi, Alzheimer hastalığı (AD), şizofreni, Huntington hastalığı, amiotrofik lateral skleroz (ALS), neoplazi ve kanser yer almaktadır (Chen et al, 2009).

2. KİNÜREN YOLAĞINDAKİ METABOLİTLER

2.1. Kinürenin

Kinürenin, triptofanın ilk ve ana metabolitidir. Ara ürün olan N-formilkinürenin, IDO1, IDO2 ve TDO tarafından sentezlenir, N-formilkinürenin ise formamidaz tarafından kinürenine dönüştürülür (Ball et al, 2009). Kinüreninin fizyolojik rolü iyi tanımlanmamıştır. Triptofan metabolizmasının bağışıklık üzerine etkisi incelendiğinde periferik ve merkezi hücrelerde kinürenin seviyelerinde bir artış bulunmuştur (Opitz et al, 2011). Kinürenin, ROS üreten çeşitli metabolik yollarda hidrojen peroksit ve süperoksiti temizler. Artan kinürenin seviyeleri ayrıca aktif nötrofiller tarafından ROS üretiminde bir azalmaya yol açar. Kinürenin, nörotoksiste modellerinde nöroprotektif bir ajan olarak da kullanılır (Ramos-Chávez et al, 2018).

IDO1 ve IDO2, özellikle de IDO1, kinürenin sentezindeki hız sınırlayıcı reaksiyonu katalize eder (Capece et al, 2018). IDO1 aktivitesi, bağışıklık sistemindeki TNF- α , IL-1 α , TLR gibi yaralanma veya hafıza tanıma hücreleri tarafından düzenlenir. Bu faktörlerin tümü, NF- κ B sentezini artırır. γ -[Glu]n-Trp (EW), inflamatuvar sitokin üretimini (TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IFN- γ) inhibe ederek IDO aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Farzi et al, 2015; Zhu et al, 2019).

2.2. Kinürenin/L-Triptofan

Triptofanın %90'dan fazlası kinürenine metabolize edilir. Kinürenin/L-triptofan (K/T) oranındaki bir artış, merkezi sinir sistemi hastalıklarının riskinin arttığını gösterebilmektedir ve kinürenin yolağındaki metabolik bozukluklarının bir biyobelirteci olabilir (Bradley et al, 2015; Nation et al 2019). Yani, daha fazla L-TRP, kinürenine dönüştürüldükçe hastalık riskinin arttığı görülmüştür. IDO1'in inflamatuvar sitokinler tarafından aktivasyonu, kinürenin üretimini artırabilir ve K/T oranının artmasına neden olabilmektedir. Artan periferik K/T oranı, kan beyin bariyeri boyunca pasif taşıma için mevcut kinürenin miktarında bir artış anlamına gelmekte ve böylece beyindeki kinürenin konsantrasyonu artmaktadır (Huang et al, 2020; Nation et al, 2019). Artmış bir K/T oranı, Alzheimer çalışmalarında inflamasyonun ve zihinsel bozuklukların belirgin bir özelliğidir (Mithaiwala et al, 2021).

2.3. Kinürenin-AHR Sinyali

Aril hidrokarbon reseptörü (AHR), kinürenin seviyesi ile yakından ilişkilidir (Lamas et al, 2018). AHR'nin rolü biyolojik süreçler için temeldir. AHR yolunun düzensizliği, otoimmün hastalıklar ve kanser dahil

olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Bu nedenle AHR, ilaç geliştirme ve konakçıya yönelik tedavi için umut verici bir hedeftir (Stinn et al, 2021). Kinürenin, AHR'nin endojen bir ligandı, eksojen reseptörü ve transkripsiyon faktörüdür (Seok et al, 2018). Kinürenin, AHR yolunu aktive eder. Deneysel olarak inme oluşturulan farelerde yapılan bir çalışmada serebral iskemi boyutunda bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Cuartero et al, 2014). Kinürenin-AHR sinyal yolu, lipopolisakarit (LPS) veya IFN- γ 'ya maruz kaldıktan sonra dendritik hücrelerin inflammatuar tepkisini tersine çevirir (Li et al, 2016).

Kinürenin sentezinde yer alan enzimler, kinürenin-AHR sinyali için çok önemlidir. Kinürenin ile ilgili enzimler, nöroinflamasyon sırasında kinürenin/AHR sinyalleşmesinde önemli bir rol oynar. Kinürenin seviyeleri, oksidatif stres ve inflamasyona verilen yanıtlarda yer alan enzimler tarafından düzenlenir (Braidı & Grant, 2017).

2.4. 3-Hidroksi-L-kinürenin (3-HK)

3-Hidroksi-L-kinürenin, kinürenin metabolik yolunun önemli bir ara maddesidir. 3-HK, kinürenine benzer fizyolojik özellikler gösterir (Brouns et al, 2010). Yüksek 3-HK seviyeleri nöroinflamasyon ile ilişkilidir. Bununla birlikte, 3-HK'nin nöropatolojideki rolü tam olarak anlaşılmamıştır (Sardar et al, 1995).

3-HK, konsantrasyona bağlı olarak hem antioksidasyon hem de prooksidasyon özellikler gösterebilir. Düşük konsantrasyonlar, prooksidan aktivite ile ilişkili iken daha yüksek konsantrasyonlar oksidasyon direnci ile ilişkilidir. 3-HK, glutatyon S-transferazı ve süperoksit dismutazı uyandırabilir. Bu nedenle, 3-HK konsantrasyonunun değiştirilmesi, antioksidan sistemleri modüle edebilir ve inflamasyon sırasında redoks hücre algılama mekanizmalarını aktive edebilir (Leipnitz et al, 2007).

2.5.3-Hidroksiantranilik Asit (3-HAA)

Kinolinik öncüsü olan 3-HAA, kinürenin metabolizmasında önemli bir metabolittir. 3-HAA, inflammatuar sitokinlerin salınımını düzenler, lipid peroksidasyonuna karşı koruyucudur (Song et al, 2017). 3-HAA seviyeleri hastalıklar arasında farklılık gösterir. Örneğin, inmeli hastalarda seviyeler daha düşükken, Huntington Hastalığı (HD) veya depresyonu olan hastalarda daha yüksektir (Darlington et al, 2010). 3-HAA, mitokondri aracılı enerji metabolizmasını bozabilir. Ayrıca, 3-HAA seviyesindeki artışın, makrofaj inflamasyonlarını azalttığı ve obez farelerde lipid seviyelerini düşürdüğü görülmüştür (Berg et al, 2020).

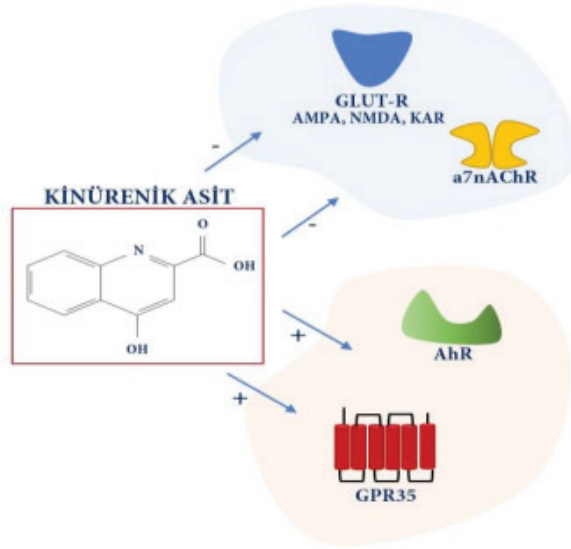
2.6.Kinolinik asit (QA)

QA, güçlü bir nörotoksindir. Mikroglia QA üretiminden sorumludur. Astrosit ve nöronların NAD üretimi için QA gereklidir (Heyes et al, 1996). QA, NMDA reseptörü (NMDAR) aktivasyonunun oluşturduğu eksitotoksisite ve ROS oluşumu ile nörotoksisite oluşturur (Muller et al 2007; Pierozan et al, 2010).

NR2A ve NR2B alt birimlerinden oluşan NMDAR, ön beyinde bulunur. QA, NMDAR ile bağlanır ve bu bölgedeki nöronların hasar görme olasılığı daha yüksektir. Ayrıca, QA serbest radikaller üretebilir ve lipid peroksidasyonuna neden olabilir. Bunların tümü oksidatif stresi artırır ve AD'nin patogenezeine önemli rol oynar (Št'astný et al, 2004). Nöropatiye yüksek QA seviyeleri eşlik eder, bu da QA'nın nörolojik hastalıkların patogenezinde önemli bir molekül olabileceğini düşündürür. Beyne QA enjeksiyonundan ve QA kaynaklı bir HD modeli oluşturulduktan sonra nöronlarda yapısal ve kimyasal değişiklikler meydana gelmiştir (Guillemin et al, 2003). İntraserebroventriküler QA enjeksiyonlarının, farelerde epileptik belirtileri indüklediği gösterilmiştir (Stone & Perkins, 1981). QA, A β ve p-tau oluşumu ile yakından ilişkilidir (Guillemin et al, 2005; Rahman et al, 2018). A β 1-42 doğrudan IDO ekspresyonunu uyarır, böylece in vitro ve in vivo QA üretimini artırır (Guillemin et al, 2003). QA'nın ayrıca öğrenme ve hafıza eksikliklerine neden olduğu gözlemlenmiştir (Hernandez et al, 2016). Bu nedenle, QA ve kinürenik asit/QA oranının her ikisi de immün ve inflamatuvar yanıtlarla ilişkilidir ve AD gibi dejeneratif hastalıklarda çok önemli terapötik hedefler olabilirler.

2.7.Kinürenik asit (KYNA)

Kinürenin, KAT I-IV aracılığıyla KYNA'ya dönüştürülebilir. KYNA beyinde KAT II tarafından sadece astrositler tarafından üretilir (Guillemin et al, 2001). KYNA, QA'nın aksine, NMDA reseptörünün glisin modülatör bölgesi üzerinde etki eder (Guillemin et al, 2012). Daha yüksek konsantrasyonlarda KYNA, NMDA reseptörlerinin glutamat bölgesinde etki etmektedir. Bu aktivite muhtemelen KYNA'nın neden olduğu bilişsel işlev bozukluğu için birincil ana mekanizmadır (Beggiato et al, 2014). KYNA aynı zamanda α 7nikotinik asetilkolin reseptörü (α 7nAChR) antagonisti iken, G-protein bağlı reseptör 35'te (GPR35) bir agonisttir (Dündar et al, 2019) (Şekil 4).



Şekil 4: Kinürenik asitin etki mekanizması (Dündar et al, 2019)

Özellikle, KYNA, transkripsiyon faktörü Nrf2'nin aşağı regülasyonu yoluyla QA'nın neden olduğu toksisiteyi ve oksidatif stresi antagoneze edebilir (Pierozan et al, 2018). Yüksek konsantrasyonlarda KA, glutamat ve QA tarafından indüklenen konvülsiyonları bloke eder (Lapin, 1983). Beyindeki yüksek KA seviyeleri ayrıca bilişsel işlev bozukluğuna yol açar. KAT II inhibisyonu, KYNA oluşumunu bloke eder ve glutamat salınımını artırır. Bu inhibisyon, aşırı KYNA düzeylerinin neden olduğu bilişsel bozukluğu iyileştirir (Bortz et al, 2017).

2.8. Pikolinik Asit

Bir monokarboksilik asit olan pikolinik asit, endojen bir nöroprotektan ve doğal bir demir ve çinko şelatörüdür (Jhamandas et al, 1990). Hücrel büyüme kontrol eder ve antitümöral, antifungal ve antiviral aktivitelere sahiptir. İn vitro yapılan deneylerde pikolinik asitin hücreleri G1 fazında durdurduğu görülmüştür (Fernandez-pol et al, 1977). İn vivo olarak yapılan bir çalışmada, MBL-2 lenfoma hücreleri ile aşılınmış farelerle PİKO'nun tümör hücrelerinin ribozomal ribonükleik asit rRNA metabolizmasını değiştirdiği ve makrofajların sitotoksik ve tümör öldürücü aktivitelerini artırdığı görülmüştür (Ruffmann et al, 1987). Bir antifungal olarak pikolinik asitin, nötrofillerin inhibe edici etkisini arttırmak için IFN- γ ile sinerjistik olarak etki ederek *Candida albicans* büyümesini in vitro ve in vivo inhibe ettiği görülmüştür (Abe et al, 2004). Kinürenik asit gibi, pikolinik asit de kinolinik asit kaynaklı nörotoksisiteyi bloke eder.

3. KİNÜRENİN YOLU ENZİMLERİNİN İNHİBİTÖRLERİ

Nörodejeneratif ve depresyon gibi psikolojik bozukluklarda kinürenin metabolizmasının rolü vardır. Bu nedenle kinürenin yolağında görev alan enzimlerin bu hastalıklardaki terapötik yaklaşımlar için önemli olabileceği düşünülmektedir (Tayfun et al, 2005) (Tablo 1).

Terapötik amaçlara göre kinürenin yolağındaki hedef enzimler.	
Enzimler	Hedef olarak kullanıldığı hastalık
KMO	Huntington, Alzheimer
İDO1	Depresyon, Alzheimer
KAT	Şizofreni, Alzheimer delüsyonları

KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz; İDO1: İndolamin-2,3-dioksijenaz 1; KAT: Kinürenin aminotransferaz.

Tablo 1: Kinürenin yolağındaki terapötik amaçlara göre hedef enzimler (Bedel et al, 2018)

Triptofan 2,3-dioksijenaz, indolamin 2,3-dioksijenaz ve kinürenin 3-hidroksilaz enzimleri, kinüreninaz, 3-hidroksiantranilik asit oksijenaz ve kinürenin aminotransferazdır. Bu enzimlerin inhibisyonları önemlidir (Tablo 2).

Triptofan yolağındaki bazı enzimler.				
Enzim	Enzim komisyonu numarası	Substrat	Ürün	Ana kaynak
TDO	1,13,11,11	L-triptofan, O ₂	N-formil kinürenin	Karaciğer, santral sinir sistemi
İDO	1,13,11,17	L-triptofan, çeşitli, O ₂	N-formil kinürenin	Plasenta, akciğer, intestinal, diğerleri
KMO	1,14,13,9	Kinürenin+O ₂	3-hidroksi kinürenin	Karaciğer, böbrek, santral sinir sistemi, plasenta
KAT	2,6,1,7	Kinürenin	Kinürenik asit	Karaciğer, böbrek, beyin, kalp

TDO: Triptofan-2,3-dioksijenaz; İDO: İndolamin-2,3-dioksijenaz; KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz; KAT: Kinürenin aminotransferaz.

Tablo 2: Triptofan yolağında önemli olan enzimler (Bedel et al, 2018)

Triptofan 2,3-dioksijenaz enzimi, 3-(2-piridiletanil) indoller ve (E)-6-fluoro-3-[2-3'piridil) vinil]-1H-indol tarafından inhibe edilebilir ve antidepresan ilaçlar için yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir. İndolamin 2,3-dioksijenaz enzimi inhibitörü norharman β -karbolin ailesine aittir ve makrofajlar ile yapılan çalışmada bu inhibitörün kinürenin yolağı metabolitlerinin oluşumunu azalttığı görülmüştür (Tayfun & Şadan, 2005). İDO1'in pozitif bir allosterik modülatörü N-asetil 5-hidroksitriptamin'dir. N-asetil 5-hidroksitriptamin ile İDO1'in inhibisyonunun, de-

neysel otoimmün ensefalomiyelitli (AE) farelerde nöroinflamasyonu ortadan kaldırabildiği gösterilmiştir (Mondanelli et al, 2020). 3-hidroksilaz enziminin inhibitörü metanitrobenzoilalanin (mNBA)'dir. Kinüreninazın inhibitörü S-(2-aminofenil) L sistein-S, S dioksittir. 3-Hidroksiantranilik asit oksijenaz enziminin inhibitörü ise 4-kloro-3-hidroksiantranilattır. Kinürenin aminotransferazın inhibitörleri ise α -aminoadipik asit ve DL-5-bromokinürenindir (Tayfun et al, 2005).

4. SONUÇ

Çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda triptofan-kinürenin yolağı rol oynamaktadır. Bu sebeple de bu yolaktaki enzimlerin inhibisyonu ile çeşitli hastalıklar için terapötik yaklaşımlar sağlanabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Chen, Y., & Guillemin, G.J. (2009). Kynurenine Pathway Metabolites in Humans: Disease and Healthy State. *International Journal of Tryptophan Research*, 2, 1–19.
- Deliveli, S. (2021). İnsan Kolostrum Sütünde Neopterin ve Kinürenin Düzeylerinin Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Programı Yüksek Lisans Tezi.
- Kurtulmuş, S., & Kök Taş, T. (2015). Gıdalarda Bulunan L-Triptofan, Serotonin, Melatonin Profilleri ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3(11): 877-885.
- Masters-Israilov, A., Pandi-Perumal, S.R., Seixas, A., Jean-Louis, G., & McFarlane, S.I. (2015). Melatonin, The Hormone of Darkness: From Sleep Promotion to Ebola Treatment. *Brain Disorders & Therapy*, 4:1.
- Ball, H.J., Sanchez-Perez, A., Weiser, S., Austin, C.J.D., Astelbauer, F., Miu, J., McQuillan, J.A., Stocker, R., Jermini, L.S., & Hunt, N.H. (2007). Characterization Of An Indoleamine 2,3-Dioxygenase-Like Protein Found In Humans and Mice. *Gene*, 396 (1): 203–13.
- Tayfun, F., & Şadan, G. (2005). Kinürenin Yolağı Metabolizmasındaki Bozukluklara Bağlı Hastalıklar ve Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri*, 25:93-99.
- Takikawa, O. (2005). Biochemical And Medical Aspects of the Indoleamine 2,3-Dioxygenase-Initiated L-Tryptophan Metabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 338:12–9.
- Metz, R., Duhadaway, J.B., Kamasani, U., Laury-Kleintop, L., Muller, A.J., & Prendergast, G.C. (2007). Novel Tryptophan Catabolic Enzyme IDO2 Is The Preferred Biochemical Target of The Antitumor Indoleamine 2,3-Dioxygenase Inhibitory Compound D-1-Methyl-Tryptophan. *Cancer Research*, 67:7082–7.
- Durmazpınar, M.S. (2018). Akne Rozasealı Hastalarda Serum Endokan ve İndolamin 2,3 Dioksijenaz Düzeyleri ve Tanısal Değeri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa.
- Ball, H.J., Yuasa, H.J., Austin, C.J.D., Weiser, S., & Hunt, N.H. (2009). Indoleamine 2, 3-Dioxygenase-2; A New Enzyme in The Kynurenine Pathway. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 41(3):467–471.
- Opitz, C., Litznerburger, U.M., Sahm, F., Ott, M., Tritschler, I., Trump, S., Schumacher, T., Jestaedt, L., Schrenk, D., Weller, M., Jugold, M., Guillemin, G.J., Miller, C.L., Lutz, C., Radlwimmer, B., Lehman, I., Deimling, A., Wick, W., & Platten, M. (2011). An Endogenous Tumour-Promoting Ligand of The Human Aryl Hydrocarbon Receptor. *Nature*, 478, 197–203

- Ramos-Chávez, L.A., Lugo Huitrón, R., González Esquivel, D., Pineda, B., Ríos, C., SilvaAdaya, D., Sánchez-Chapul, L., Roldán-Roldán, G., & Pérez de la Cruz, V. (2018). Relevance Of Alternative Routes of Kynurenic Acid Production in The Brain. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 14.
- Capece, L., Lewis-Ballester, A., Marti, M., Estrin, D., & Yeh, S. (2011). Molecular Basis for The Substrate Stereoselectivity in Tryptophan Dioxygenase. *Biochemistry*, 50 (50): 10910– 10918.
- Farzi, A., Reichmann, F., Meinitzer, A., Mayerhofer, R., Jain, P., Hassan, A.M., Fröhlich, E.E., Wagner, K., Painsipp, E., Rinner, B., & Holzer, P. (2015). Synergistic Effects of NOD1 Or NOD2 and TLR4 Activation on Mouse Sickness Behavior in Relation To Immune And Brain Activity Markers. *Brain, Behavior, and Immunity*, 44, 106–120.
- Zhu, X., Tao, Q., Sun-Waterhouse, D., Li, W., Liu, S., & Cui, C. (2019). Γ -[Glu] N-Trp Ameliorates Anxiety/Depression-Like Behaviors and Its Anti-Inflammatory Effect in an Animal Model of Anxiety/Depression. *Food & Function*, 10 (9): 5544– 5554.
- Bradley, K.A.L., Case, J.A.C., Khan, O., Ricart, T., Hanna, A., Alonso, C.M., & Gabbay, V. (2015). The Role of The Kynurenine Pathway in Suicidality In Adolescent Major Depressive Disorder. *Psychiatry Research*, 227, 2-3, 206–212.
- Nation, D.A., Sweeney, M.D., Montagne, A., Sagare A.P., D’Orazio, L. M., Pachicano, M., Sepehrband, F., Nelson, A.R., Buennage, D.P., Harrington, M.G., Benzinger, T.L.S., Fagan, A.M., Ringman, J.M., Schneider, L.S., Morris, J.C., Chui, H.C., Law, M., Toga, A.W., & Zlokovic, B.V. (2019). Blood-Brain Barrier Breakdown Is an Early Biomarker of Human Cognitive Dysfunction. *Nature Medicine*, 25(2): 270–276.
- Huang, Y., Ogbechi, J., Clanchy, F., Williams, R., & Stone T. (2020). IDO And Kynurenine Metabolites in Peripheral and CNS Disorders. *Frontiers in Immunology*, 11: 388.
- Mithaiwala, M., Santana-Coelho, D., Porter, G., & O’Connor, J.C. (2021). Neuroinflammation And the Kynurenine Pathway in CNS Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*, 10(6): 1548.
- Lamas, B., Natividad, J., & Sokol, H. (2018). Aryl Hydrocarbon Receptor and Intestinal Immunity. *Mucosal Immunology*, 11(4): 1024–1038.
- Stinn, A., Furkert, J., Kaufmann, S., Moura-Alves, P., & Kolbe M. (2021). Novel Method For Quantifying Ahr-Ligand Binding Affinities Using Microscale Thermophoresis. *Biosensors*, 11(3): 60.
- Seok, S.H., Ma, Z.X., Feltenberger, J.B., Chen, H., Chen, H., Scarlett, C., Lin, Z., Satyshur, K.A., Cortopassi, M., Jefcoate, C.R., Ge, Y., Tang, W., Bradfield, C.A., & Xing, Y. (2018). Trace Derivatives of Kynurenine Potently Activate the Aryl Hydrocarbon Receptor 12 Disease Markers (AHR). *The Journal of Biological Chemistry*, 293(6): 1994–2005.

- Cuartero, M.I., Ballesteros, I., Parra, J., Harkin, A.L., Abautret-Daly, A., Sherwin, E., Fernández-Salguero, P., Corbí, A.L., Lizasoain, I., & Moro, M.A. (2014). L-Kynurenine/Aryl Hydrocarbon Receptor Pathway Mediates Brain Damage After Experimental Stroke. *Circulation*, 130 (23): 2040–2051.
- Li, Q., Harden, J., Anderson, C., & Egilmez, N. (2016). Tolerogenic Phenotype Of IFN- γ -Induced IDO+Dendritic Cells Is Maintained Via an Autocrine IDO-Kynurenine/Ahr-IDO Loop. *Journal of Immunology*, 197(3): 962–970.
- Braidy, N., & Grant, R. (2017). Kynurenine Pathway Metabolism and Neuroinflammatory Disease. *Neural Regeneration Research*, 12(1):39–42.
- Brouns, R., Verkerk, R., Aerts, T., Didier, Surgeloose, D.D., Wauters, A., Scharpé, S., & Deyn, P.P. (2010). The Role of Tryptophan Catabolism Along the Kynurenine Pathway in Acute Ischemic Stroke. *Neurochemical Research*, 35(9): 1315–1322.
- Sardar, A., Bell, J., & Reynolds, G. (1995). Increased Concentrations Of The Neurotoxin 3-Hydroxykynurenine in The Frontal Cortex Of HIV-1-Positive Patients. *Journal of Neurochemistry*, 64(2): 932–935.
- Leipnitz, G., Schumacher, C., Dalcin, K.B., Scussiato, K., Solano, A., Funchal, C., Dutra-Filho, C.S., Wyse, A.T.S., Wannmacher, C.M.D., Latini, A., & Wajner, M. (2007). In Vitro Evidence for An Antioxidant Role Of 3-Hydroxykynurenine And 3-Hydroxyanthranilic Acid in The Brain. *Neurochemistry International*, 50(1):83–94.
- Song, P., Ramprasath, T., Wang, H., & Zou, M. (2017). Abnormal Kynurenine Pathway of Tryptophan Catabolism in Cardiovascular Diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74 (16): 2899–2916.
- Darlington, L.G., Forrest, C.M., Mackay, G.M., Smith, R.A., Smith, A.J., Stoy, N., & Stone T.W. (2010). On The Biological Importance of the 3-Hydroxyanthranilic Acid: Anthranilic Acid Ratio. *International Journal of Tryptophan Research*, 3:51-59.
- Berg, M., Polyzos, K.A., Agardh, H., Baumgartner, R., Forteza, M.J., Kareinen, I., Gistera, A., Bottcher, G., Hurt-Camejo, E., Hansson, G.K., & Ketelhuth, D.F.J. (2020). 3-Hydroxyanthranilic Acid Metabolism Controls the Hepatic SREBP/Lipoprotein Axis, Inhibits Inflammasome Activation in Macrophages, And Decreases Atherosclerosis in Ldlr-/- Mice. *Cardiovascular Research*, 116(12): 1948–1957.
- Heyes, M.P., Achim, C.L., Wiley, C.A., Major, E.O., Saito, K., & Markey, S.P. (1996). Human Microglia Convert Tryptophan Into The Neurotoxin Quinolinic Acid. *The Biochemical Journal*, 320(2): 595–597.
- Muller, F.L., Song, W., Youngmok C. J., Liu, Y., Sabia, M., Richardson, A., & Remmen, H.V. (2007). Denervation-Induced Skeletal Muscle Atrophy Is Associated with Increased Mitochondrial ROS Production. *American*

Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 293(3): 1159–1168.

- Pierozan, P., Zamoner, A., Soska, A.K., Silvestrin, R.B., Loureiro, S.A., Heimfarth, L., Souza, T.M., Wajner, M., & Pureur, R.P. (2010). Acute Intrastriatal Administration of Quinolinic Acid Provokes Hyperphosphorylation of Cytoskeletal Intermediate Filament Proteins in Astrocytes and Neurons of Rats. *Experimental Neurology*, 224(1):188–196.
- Št'astný, F., Lisý, V., Mareš, V., Lisá, V., Balcar, V., & Santamaría, A. (2004). Quinolinic Acid Induces NMDA Receptor-Mediated Lipid Peroxidation in Rat Brain Microvessels. *Redox Report*, 9(4): 229–233.
- Guillemin, G.J., Williams, K.R., Smith, D.G., Smythe, G.A., Croitoru-Lamoury, J., & Brew, B.J. (2003). Quinolinic acid in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 527: 167–176.
- Stone, T.W., & Perkins, M. (1981). Quinolinic Acid: A Potent Endogenous Excitant at Amino Acid Receptors in CNS. *European Journal of Pharmacology*, 72(4): 411–412.
- Guillemin, G., Brew, B., Noonan, C., Takikawa, O., & Cullen, K. (2005). Indoleamine 2,3 Dioxygenase and Quinolinic Acid Immunoreactivity in Alzheimer's Disease Hippocampus. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 31(4):395–404.
- Rahman, A., Rao, M., & Khan, K. (2018). Intraventricular Infusion of Quinolinic Acid Impairs Spatial Learning and Memory in Young Rats: A Novel Mechanism of Lead-Induced Neurotoxicity. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1): 263.
- Latif-Hernandez, A., Shah, D., Ahmed, T., C. Lo, A., Callaerts-Vegh, Z., Van der Linden, A., Balschun, D., & D'Hooge, R. (2016). Quinolinic acid injection in mouse medial prefrontal cortex affects reversal learning abilities, cortical connectivity and hippocampal synaptic plasticity. *Scientific Reports*, 6(1): 1–14.
- Guillemin, G.J., Kerr, S.J., Smythe, G.A., Smith D.G., Kapoor, V., Armati, P.J., Croitoru, J., & Brew, B.J. (2001). Kynurenine Pathway Metabolism in Human Astrocytes: A Paradox for Neuronal Protection. *Journal of Neurochemistry*, 78(4): 842–853.
- Guillemin, G. (2012). Quinolinic Acid, The Inescapable Neurotoxin. *The FEBS Journal*, 279 (8): 1356–1365.
- Beggiato, S., Tanganelli, S., Fuxe, K., Antonelli, T., Schwarcz, R., & Ferraro, L. (2014). Endogenous Kynurenine Acid Regulates Extracellular GABA Levels in The Rat Prefrontal Cortex. *Neuropharmacology*, 82: 11–18.
- Dündar, P.A. (2019). Kinürenik Asit ve Kinaldik Asit'in İnsan Karaciğer Kanse-ri (Hepg2) Hücre Hattında İn Vitro Antitümöral Etkilerinin Araştırılması.

Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.

- Pierozan, P., Biasibetti-Brendler, H., Schmitz, F., Ferreira, F., Pessoa-Pureur, R., & Wyse, A. (2018). Kynurenic Acid Prevents Cytoskeletal Disorganization Induced by Quinolinic Acid in Mixed Cultures of Rat Striatum. *Molecular Neurobiology*, 55(6): 5111–5124.
- Lapin, I. (1983). Antagonism Of Kynurenine-Induced Seizures by Picolinic, Kynurenic and Xanthurenic Acids. *Journal of Neural Transmission*, 56(2-3): 177–185.
- Bortz, D.M., Wu, H.Q., Schwarcz, R., & Bruno, J. (2017). Oral Administration of a Specific Kynurenic Acid Synthesis (KAT II) Inhibitor Attenuates Evoked Glutamate Release in Rat Prefrontal Cortex. *Neuropharmacology*, 121: 69–78.
- Jhamandas, K., Boegman, R.J., Beninger, R.J., & Bialik, M. (1990). Quinolinic Acid Induced Cortical Cholinergic Damage: Modulation by Tryptophan Metabolites. *Brain Res.* 529:185–191.
- Fernandez-pol, J.A., Bono, V.H., & Johnson, G.S. (1977). Control Of Growth by Picolinic Acid: Differential Response of Normal and Transformed Cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 74: 2889–2893.
- Ruffmann, R., Schlick, R., Chirigos, M.A., Budzynsky, W., & Varesio, L. (1987). Antiproliferative Activity of Picolinic Acid Due to Macrophage Activation. *Drugs Exp Clin Res.*, 13:607–614.
- Abe, S., Hu, W., Ishibashi, H., Hasumi, K., & Yamaguchi, H. (2004). Augmented Inhibition of Candida Albicans Growth by Murine Neutrophils in The Presence of a Tryptophan Metabolite, Picolinic Acid. *J Infect Chemother.*, 10:181–184.
- Bedel, H.A., Coşkun, A., & Usta, Ç. (2018). Kinürenin Yolağı ve İlişkili Nörodegeneratif Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri*, 13(2):35-46.
- Mondanellia, G., Colettib, A., Grecob, F.A., Pallottaa, M.T., Orabonaa, C., Iaconoa, A., Belladonnaa, M.L., Albinia, E., Panfilia, E., Fallarinoa, F., Gargaroa, M., Mannia, G., Matinoa, D., Carvalhoc, A., Cunhac, C., Macielec, P., Di Filippoe, M., Gaetanie, L., Bianchia, R., Vaccaa, C., Iamandiia, I.M., Proiettia, E., Bosciaf, F., Annunziatof, L., Peppelenboschg, M., Puccettia, P., Calabresie, P., Macchiarulob, A., Santambrogioh, L., Volpia, C., & Grohmann, U. (2020). Positive Allosteric Modulation of Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 Restrains Neuroinflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(7): 3848–3857.

“

Bölüm 7

DİYABETİN TANI VE TEDAVİSİNDE MİKROİĞNE SİSTEMLERİNİN KULLANILMASI

Ayşegül HANİKOĞLU¹

Gökay VARDAR²

Elif DELEN³

”

1 Dr.Öğr.Üyesi, İstanbul Sağlık Ve Teknoloji Üniversitesi,Tıbbi Biyokimya ABD(ORCID:0000-0003-1086-2184)

2 Dr.Öğr.Üyesi, İstanbul Sağlık Ve Teknoloji Üniversitesi Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı (ORCID: 0000-0001-7860-6801)

3 Arş.Gör, İstanbul Sağlık Ve Teknoloji Üniversitesi,Tıbbi Biyokimya ABD(ORCID: 0000-0002-2913-0728)

1. DİYABETİN TANIMI VE TARİHÇESİ

Tıbbi olarak **Diabetes Mellitus** (DM) olarak ifade edilen; insanlık tarihinde bilinen en eski bilinen hastalık tipidir (Sahay et al., 2017). DM; sıklığı, yol açtığı sağlık problemleri ve getirdiği ekonomik yükler nedeniyle önemi giderek artan kronik bir hastalıktır. Diyabet ile ilgili ilk bilgilerin üç bin yıl önce Mısırdaki bulunan bir el yazmasında bulunduğu gösterilmektedir (Amin, Radwan, & Hemeda, 2020; Valenti & Tamma, 2016). Diyabet kelimesi, Yunancadan köken almaktadır ve ‘sifon’ anlamına gelmektedir. İkinci yüzyılda Kapadokyalı yunan bir doktor Aretus diyabetli hastaların çok fazla idrar çıkarmasını sifona benzeterek bu durumu ‘diabainein’ kelimesi ile belirtmiştir. Thomas Willis 1675’te hastaların idrar ve kanında glukoz bulunmasından dolayı bal anlamına gelen Mellitus kelimesini ‘Diabetes’ terimine eklemiştir (Bridge, Willis, Evans, Roberts, & Rudolf, 2019).

DM; insülin sekresyonunun ve/veya etkisinin yetersiz olmasından veya insülin yokluğundan kaynaklanan protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklarla karakterize kompleks, endokrin, kronik ve metabolik bir hastalıktır. DM; bireylerin fiziksel aktivite yapmasındaki azalmalar, nüfusun yaşlanma oranının artması, sağlıksız beslenme ve sedanter yaşam gibi sebeplere bağlı olarak hem ülkemizde hem de dünyada görülme sıklığı artan bir kronik hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. DM’nin görülme sıklığının artışı ve diyabetin cerrahi girişim gerektiren komplikasyonlarından dolayı cerrahi müdahale yapılan bu tür hasta sayısı giderek artmaktadır (Dabrowski, Kadakia, & Zimmerman, 2016).

Diyabetik bireyler artmış mortalite ve morbidite riskine sahiptir. Diyabet; iyi yönetilmediğinde sık hastane yatışları ve erken ölümlerle sonuçlanan ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Dünyada erişkin yaş grubunda tüm nedenlere bağlı ölümlerin %9,9’u DM sebebiyle meydana gelmektedir (Kernell, Lundh, Marklund, Skoog, & Bjorksten, 1992).

DM’nin seyrini etkileyen faktörler temel olarak hastanın kontrolü altındadır. Bu sebeple hastalığın başarılı bir biçimde tedavi edilmesinde ve takibinde, hastanın etkin rolünün sağlanabilmesi için hastanın kendi kendine yardımı öğrenmesi ve hasta eğitimi büyük önem taşımaktadır (Christ-Crain, 2020; Scain, Franzen, & Hirakata, 2018).

Diyabet etyolojisine göre; Gestasyonel diyabet, Tip1 diyabet, Tip2 diyabet ve spesifik diyabet türleri diye dört ana grupta ele alınmaktadır. Diyabet için bir veya daha fazla risk faktörü var. Örneğin; diyabet veya gestasyonel diyabetin gebelik öyküsü sırasında maternal öyküsü, birinci veya ikinci derece akrabalarda, tip2 diyabetin aile öyküsü; ırk/etnik köken, insülin direnci veya insülin direnci ile ilişkili durumlar gibi. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de diyabet sıklığı sürekli artmakta ve tip2 diyabet

obezitenin artmasıyla birlikte daha erken yaşlarda görülmeye başlanmıştır. Tip1 ve tip2 diyabet; diyabet türleri arasında en çok sık görülen diyabet türleridir.

Gestasyonel diyabet ise ilk defa gebelik döneminde ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğu olarak bilinir (A, C, & A, 2019; Syed, 2022). Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde salgılanan ve insülin direncine neden olan growth hormon, kortikotropin relasing hormon, human plaseental laktojen ve progesteron gibi hormonlar hiperglisemiye tetikler. Gestasyonel diyabet genelde doğumdan sonra düzelmektedir.

Bu üç diyabetin dışında kalan hiperglisemi durumları spesifik diyabet tipleri olarak adlandırılmaktadır. İnsülin etkisindeki genetik defektler, beta hücresi fonksiyonlarının genetik defekti, endokrinopatiler, ilaç ve kimyasal ajanlar, dşiyabetle ilgili genetik sendromlar-enfeksiyonlar ve immün sistemli diyabet formları yer almaktadır (Ananthakrishnan, 2016; Chanson & Salenave, 2016).

Diyabet, dünyada epidemik bir şekilde artış gösteren kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabet görülme sıklığı; mortalite oranları ve sağlık harcamalarındaki artışın yanı sıra neden olduğu komplikasyonlar veya sağlık sorunları bakımından da bireyin yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen ciddi sağlık sorunudur. Diyabetin neden olduğu sorunların önlenmesi için öncelikle diyabet gelişimi önlenmeye çalışılmalıdır. Sağlıklı yaşam alışkanlıkları ednilmeli ve sürdürülmelidir. Diyetle uyumsuzluk durumunda veya uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde veya mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu yüzden, uygun sağlıklı yaşam koşullarının sağlanması, diyabetli hastaların bilinç düzeyinin artırılması ve kan şekerlerinin optimal düzeyde tutulması yaşam kalitesini arttıracaktır. Ayrıca diyabet açısından risk altındaki bireylerin belirli aralıklarla diyabet taramaları yapılmalı ki diyabetin erken dönemde tanınması sağlanır ve tedavi yöntemine gidilmesi sağlanır. Hastaların doğru yönlendirilmesi, tedavi ve izlemin öneminin anlatılması diyabet yönetimini kolaylaştıracaktır (Deed et al., 2015; Kothari, Cardona, & Eisenberg, 2021; Weitgasser & Niebauer, 2012).

2. DİYABET PATOGENEZİ

2.1. Tip1 Diyabet Patogenezi

Tip1 Diyabetin patogenezinde Genetik,Otoimmün Yanıtlar ve Çevresel Maruziyet önemli rol oynar ve pankreas β hücrelerinin sayısında,-fonksiyonlarında azalmalar meydana gelir (Paschou, Papadopoulou-Marketou, Chrousos, & Kanaka-Gantenbein, 2018).

2.1.1. Genetik Faktörler

Tip 1 Diyabetin oluşumunda HLA gen polimorfizmleri, CTLA4 polimorfizmi, İnsulin VNTR leri temel polimorfizmler olmakla birlikte PTPN22, AIRE, FoxP3, STAT3, IFIH1, HIP14, ERBB3 gibi çeşitli polimorfizmlerinde patogeneizde etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Aly et al., 2006). Aşağıdaki tabloda temel polimorfizmler gösterilmektedir (Tablo 1.)

Tablo 1: Tip1 Diyabet Oluşumuna Neden Olan Temel Gen Polimorfizmleri

GEN	ETKİ
HLA genindeki polimorfizmler özellikle DR/DQ	HLA tip 2 deki polimorfizmlerdir. Yardımcı T hücrelerinin antijeni tanımasını ve bağışıklık yanıtını oluşturmaları sağlar(2)
CTLA4	Kromozom 2q33 de anlatım yapan ,anlatımı baskılayan sitotoksik T lenfosit antijenidir.T lenfositlerin baskılanmasını sağlar(3)
İnsulin VNTR(Tip3)	VNTR, genomun kısa nükleotid dizisinin birkaç kez tekrarlandığı bir bölümdür.Fetal timustaki otoantijen sunumundan dolayı,Tip3 transkripsiyonun ve epitelyal ekspresyonunun kolaylaşmasını sağlar

2.1.2. Otoantikorlar

Tip1 Diyabette, pankreas beta hücrelerindeki antijenlere karşı otoantikorlar oluşur.Bu nedenle diyabetin klinik öncesi evrede tanımlanmasını sağlarve tedavide hedef molekül olarak kullanılabilir (Lebastchi & Herold, 2012). ICA (islet hücre antikor), IAA(İnsülin antikor), GADA(Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikor), IA2A (İnsulinoma ilişkili antijen2), ZNT8A(çinko taşıyıcı antikor) bu antikorlardan bazılarıdır

2.1.3. Çevresel Maruziyet

Rubella, Enterovirüs, Coxsackie virüs gibi virüsler innat bağışıklık yanıtının oluşumunu tetikler (Hober & Sauter, 2010; Menser, Forrest, & Bransby, 1978). Bağışıklık yanıtını tetiklemenin bir diğer yolunda Coxsackie B4 virüsünde gözlemlenebilen moleküler mimikri yöntemidir. Burada pankreas beta hücrelerinde bulunan glutamiasit dekarboksilaz(GAD) enzimine yapısal olarak çok benzeyen P2C proteini immün yanıtın tetiklenmesini sağlar (Dotta et al., 2007).

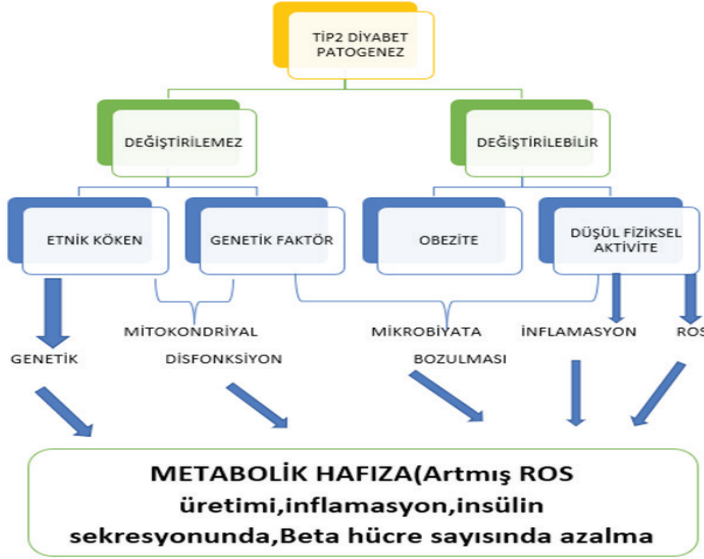
Yeni yapılan çalışmalar Firmicutes ve Bacteroidetes bakterilerinin mikrobiyotada az bulunmasının Tip1 Diyabet için risk faktörlerinden birisi olduğu gösterilmiştir (Hu, Wong, & Wen, 2015).

Bunların dışında yenidoğanlarda erken dönemde inek sütü kullanımı,yeterince omega 3 alınmaması,suda nitrat maruziyeti ve vitamin D

eksikliğinin Tip1 Diyabete yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir (Paschou et al., 2018).

2.2. Tip2 Diyabet Patogenezi

Kalıtsal ve genetik faktörler, obezite, çevresel toksinlere maruziyet, mikrobiyaya bozulması gibi çok çeşitli faktörler bir araya gelir ve pankreas beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bu beta hücre fonksiyon bozukluklarında insülin sekresyonunda bozulmalara ve insülin direncine neden olur (Galicia-Garcia et al., 2020). Tip2 diyabetin oluşumuna neden olan hücresel süreçler aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 1). Tip2 diyabet yavaş ve ilerleyici bir seyir gösterdiğinden sıklıkla tanı uzun yıllar ertelenir. Bu yüzden dünya çapında diyabetli kişilerin yaklaşık yüzde ½'sine tanı konamamıştır.



Şekil 1: Tip 2 Diyabet Patogenezi

Tip 2 Diyabette etnik köken ve genetik faktörler gibi değiştirilemez faktörlerle obezite, düşük fiziksel aktivite gibi faktörler bir araya gelir ve gen ekspresyonunda bozulmalara, mikrobiyaya bozulmasına, mitokondriyal hasara, enfeksiyona ve reaktif oksijen türleri oluşumuna neden olur. Böylece insülin sekresyonu azalır, beta hücre sayısı azalır.

3. DİYABET TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

3.1. Tip1 Diyabet

Tip 1 Diyabetin tedavisinde temel alınan yöntem dışarıdan insülin verilerek glisemik kontrol olmasına rağmen; yeni tedavi yaklaşımlarından gen terapi, kök hücre tedavisi gibi yaklaşımlarda prelinik açıdan çalışılmaya başlanmıştır (Akil et al., 2021).

3.1.1. Tip 1 Diyabet Tedavisinde İlaç/Kombine İlaç kullanımı

Geleneksel tedavi yönteminde insulin enjeksiyonunda insülin pompası kullanımı tercih edilebilmektedir. Sürekli glukoz izleme teknolojisiyle birleştirildiğinde etkisi daha da artmaktadır (McAdams & Rizvi, 2016).

Obezite ile diyabet arasındaki yüksek doğrusal ilişki nedeniyle klinik çalışmalarda insülin olmayan antidiyabetik ilaçlar (metformin ve pramlintid) kullanılabilir. Bu ilaçların trigliserit seviyesini ve HbA1c seviyesini düşürerek kilo vermeye yardımcı olduğu yönünde prelinik çalışmalar mevcuttur (Hoogwerf, Doshi, & Diab, 2008).

Buna ek olarak Glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonistleri kullanılabilir. Bu agonistler gıda alımıyla insülin salınımı uyarımını arttırarak etki gösterebilir (Wang et al., 2017).

3.1.2. Kök Hücre Tedavisi

Kök hücre, insan vücudunda bulunan ve tüm doku ve organlara farklılaşabilen hücre çeşitleridir. Kaynaklarına göre embriyonik, pluripotent, hematopoietik, mezenkimal gibi türleri bulunan bu tedavide amaç diyabet nedeniyle oluşan pankreatik beta hücre yıkımını engellemek ve pankreasta oluşan hasarı onarmaktır (Tran & Damaser, 2015).

3.1.3 Gen Terapi

Gen Terapi, hastalık yapan genin manipule edilmesi ve sağlıklı genin hücreye girişiyle hastalığın tedavisini sağlamayı hedefleyen moleküler bir yöntemdir (Atkinson & Leiter, 1999).

Sağlıklı genin hücreye girişi, hastalıklı ve sağlıklı genin yer değiştirilmesi ve hastalıklı genin yıkılması aşamalarını kapsar (Kaufmann, Buning, Galy, Schambach, & Grez, 2013).

Pek çok hastalık için prelinikte çalışılan bu yöntem diyabet için obez olmayan diyabetik farelerde çalışılmış ve IGF1 genini kodlayan AAV virüs enjeksiyonuyla diyabet tedavisi için umut verici sonuçlar elde edilmiştir (Mallol et al., 2017).

Gen tedavinin diyabette bir diğer kullanımı beta hücresi olmayan hücrelerden insülin üretilmesidir. Bunun için intestinal K hücreleri ve hepatositlerin kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (Cheung et al., 2000) .

Ancak gen tedavi sürecinin klinikte uygulanması immün sistemin verdiği cevap açısından çeşitli zorluklar içermektedir (Toucheffeu, Harrington, Galmiche, & Vassaux, 2010) .

3.2. Tip 2 Diyabet

3.2.1 Egzersiz ve Diyet

Tip2 Diyabet tedavisinde en etkili yöntemlerin başında Egzersiz ve Diyet gelmektedir. Karbonhidrat ve yağdan fakir beslenme, bol sebze tüketimini içeren dengeli bir beslenme programının, glisemik indeks kontrolünde önemli ölçüde başarı sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ketojenik Diyet ise sadece kısa vadede sonuç veren bir diyet türüdür ve tip2 diyabetin uzun süreli kontrolünde tercih edilmez (Ahmad, Lim, Lampthey, Webb, & Davies, 2022) .

3.2.2. İlaçlar

Aşağıdaki tabloda tip2 diyabet tedavisi için yaygın kullanılan ilaçlar gösterilmektedir. İlaçlar SGLT2 inhibityonu, GLP1 agonisti, insülin analogu gibi çeşitli kategorilerde bulunabilir (Tablo2) (Bailey, Tahrani, & Barnett, 2016).

Tablo 2: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar

Metformin	Tip2 Diyabet tedavisinde ilk başvuru ilaç. Hepatik glukoz üretimini azaltır
Glimepiride	Sulfonil üre sınıfıdır. İnsülin salınımını uyarır
Rosiglitazon	Tiazolidinedion sınıfı bir ilaç. İnsüline duyarlılığı artırır
Nateglind	Meglitinid sınıfıdır. Kısa etkili insülin sekreatoloğudur
Miglitol	Alfa glikozidaz inhibitörüdür. Glukozun sindirim ve absorpsiyonunu geciktirir
Angliptin	DPP4 inhibitörü. İnsülin sekresyonunu artırır. Glukagon sekresyonunu azaltır
Satoglifozin	SGLT2 inhibitörüdür. Glukozun böbrek aracılığıyla boşaltımını artırır
Tirzepatid	İnsülin sekresyonunu artırır. Glukagon sekresyonunu azaltır. Mide boşalmasını azaltır

5. DİYABETTE MİKROİĞNELER

Kan şekeri izlenmesi, tip 1 diyabetin ve gerektiğinde tip 2 diyabetin yönetiminde çok önemli bir rol oynar. Kandaki glukoz konsantrasyonunu ölçmek için kan şekerinin izlenmesi kullanılır. Bugüne kadar, kan şekerinin parmak delme ile kendi kendine izlenmesi, hasta başı glukoz ölçümü için altın standart olmaya devam etmektedir. Kan şekeri izleme ayrıca hipoglisemi ve hiperglisemiye de saptayabilir(McAlister et al., 2021).

Sürekli glukozun izlenmesi (CGM) diyabet yönetimini iyileştirebilmektedir. Diyabet tedavi planlarını ayarlamak için glukoz seviyelerindeki dalgalanmaların zamanında öğrenilmesi önem arz etmektedir. Glukozun zayıf kontrolü kronik hiperglisemi ve doku hasarına neden olabilir. Glukozun sürekli izlenmesi ayrıca hastaneye yatışı azaltmak, tıbbi maliyetlerden tasarruf etmek, efektif olmayan ilaç kullanımını en aza indirmek ve hayat kurtarmak için kullanılabilir (Y. Liu, Yu, Luo, Yang, & Cui, 2021; McAlister et al., 2021).

Kandaki glukoz seviyesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan yöntemler, doğruluğu yüksek ancak genellikle ağrılı ve enfeksiyon riski daha yüksek olan invaziv yöntemlerdir(Buda, 2014) . Ayrıca bu yöntemler hastada fiziksel travmaya neden olurken, cilt bariyeri bozulduğu için enfeksiyon riskini de artırır(Dixon et al., 2021). Noninvaziv yöntemler ise ağrısızdır ve hastalarda potansiyel enfeksiyon ve travmayı önlemektedir(-Karpova et al., 2019).

Mikro iğneler (MN'ler), birkaç yüz mikron uzunluğunda minyatür iğnelerdir. Mikroigne sistemleri, ilaç verme ve teşhis gibi çeşitli biyomedikal uygulamalar için büyük ilgi çekmiştir (Y. Liu et al., 2021). Bu mikroigneler epidermis korneumunu geçerek ve herhangi bir ağrı algılayan nöron veya dermal kan damarıyla temastan kaçarak canlı epidermise daha etkili şekilde yerleşebilirler(Lu, Zada, Yang, & Dong, 2022). Bu yüzden, mikroigneler minimal invaziv, neredeyse ağrısız ve anti-enfeksiyözdür(Zhang, Wang, Chi, & Zhao, 2020). Mikroignelerler, farklı yapılarla (katı, içi boş, gözenekli, kaplanmış vb.) ve şekillerde (konik, piramidal, silindirik, dikenli, yılan dişi benzeri) çeşitli malzemeler (örn., silikon, cam, metaller ve polimerler) kullanılarak üretilir. Mikroigneler ilk olarak 1970'lerde kavramsallaştırılsa da (ABD Patent numarası US3964482A), 1990'ların sonlarına kadar mikrofabrikasyon tekniklerinin olmaması nedeniyle geniş çapta araştırılmamıştır (Erdem, Es, Akceoglu, Saylan, & Inci, 2021; G. S. Liu et al., 2020).

Mikroigneler, stratum corneum bariyerini aşarak ilaçları geçici mikrokannallar yoluyla vücuda nakledebilir. Bu prensip sayesinde diyabette insülinin transdermal iletimi mikroignelerle mümkündür. Bu iletimde ne tür mikroigne olursa olsun hepsinin iki temel noktayı karşılaması gerekir: (1) yeterli ilaç dozu vermek ve (2) gerekli dozu doğru şekilde vermek (W.

X. Li et al., 2022). Mikroİğnelerin insülinin iletimi ilk kez 2003 yılında McAllister ve ekibi tarafından başarılı şekilde gerçekleştirilmiştir. Yapılan bu çalışmada diyabetik farelerde kan şekeri düzeylerini düşürmek için insülinin içi boş iğneler aracılığıyla mikroenjeksiyonu yüksek verimlilikle gerçekleştirilmiştir(McAllister et al., 2003).

Bunun yanında yine bazı çalışmalarda hayvan modellerinde mikroİğneler kullanılarak insülin verilmesiyle glukoz düzeylerinin düşürülmesi başarılı bir şekilde sergilenmiştir. Çalışmalar, bu şekilde verilen 0,05-0,5 ünite insülin ile glukoz düzeylerinde %47-80'lik bir düşüş olduğunu göstermiştir(Khanna, Strom, Malone, & Bhansali, 2008). 2015 yılında Yu ve grubu enzim bazlı glukoz duyarlı mekanizmaya sahip “akıllı insülin yaması” ürettiriler. Bu yamanın tip 1 diyabetik farelerin kan şekerini normal seviyelere ulaşacak şekilde düzenleme ve hipoglisemi riskini önleyebilme kapasitesine sahip olduğu görülmüştür(Yu et al., 2015). İçi boş mikroİğneler çeşitli avantajlara sahip olmalarına rağmen tek bir yapı olarak ilaç dağıtımını tamamlayamazlar. Temel ilaç verme kapasitelerini, rezervuarları, mikro pompaları ve içi boş mikro İğnelerle birleştirilmiş mikroakışkan yapıları elde etmek için bu entegre sistemler, cilt yüzeyine nüfuz etme ve öngörülen ilaç miktarını doğru bir şekilde verme becerisi göstermişlerdir (W. X. Li et al., 2022).

Diyabette kan şekeri izleme için mikroİğnelerin kullanımı da kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Invernale ve arkadaşları diyabetik hastalar için basit, ağrısız, sürekli glukoz izleme sağlayabilen akıllı yama mikroİğne sistemi tasarlamışlardır (Invernale et al., 2014). Xiangling Li ve ekibi ilk kez, yerinde diyabetik algılama ve tedavi için mini-invaziv mikroİğne platformuna dayalı tam entegre bir giyilebilir kapalı döngü sistemi geliştirilmişlerdir. Bu sistemin diyabetik sıçan modelinde glukoz dalgalanmalarını doğru bir şekilde izlediği ve hiperglisemiye düzenlemek için insülini duyarlı bir şekilde ilettiği gözlenmiştir. Ağrısız mikroİğneler ve giyilebilir tasarım, bu sistemi diyabetik hastaların tedavilerini iyileştirmek için oldukça umut verici bir platform olarak sunar (X. Li et al., 2021) .

Bununla birlikte, giyilebilir glukoz biyosensörlerinin araştırılması önemli zorluklarla karşı karşıyadır. Bir yandan, güçlü mekanik dayanım, biyoyumumluluk, karmaşık üretim ve test teknolojileriyle zor entegrasyon, mikroİğne giyilebilir glukoz sensörlerinin geliştirilmesinin önündeki dört ana engel olarak algılanmaktadır. Öte yandan, cilt hassastır ve mikroİğnelerin ciltte kalması, doku sıvısının sızması ve terleme giyilebilir sensörlerin algılama duyarlılığını bozduğunda alerjik reaksiyonlarla deri döküntüsüne neden olması kolaydır. Bu nedenle, mikroİğne tabanlı giyilebilir biyosensörün ciltte uzun süre rahatsızlık vermeden takılması ve hastaların teşhis bilgilerine zamanında geri bildirim sağlaması acil bir ihtiyaç olarak karşımıza çıkmaktadır(Ju, Li, Regmi, Zhang, & Tang, 2022).

KAYNAKÇA

- A, I. S. S., C, A. B., & A, J. S. (2019). Changes in Plasma Free Fatty Acids Associated with Type-2 Diabetes. *Nutrients*, 11(9). doi:10.3390/nu11092022
- Ahmad, E., Lim, S., Lamptey, R., Webb, D. R., & Davies, M. J. (2022). Type 2 diabetes. *Lancet*, 400(10365), 1803-1820. doi:10.1016/S0140-6736(22)01655-5
- Akil, A. A., Yassin, E., Al-Maraghi, A., Aliyev, E., Al-Malki, K., & Fakhro, K. A. (2021). Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med*, 19(1), 137. doi:10.1186/s12967-021-02778-6
- Aly, T. A., Ide, A., Jahromi, M. M., Barker, J. M., Fernando, M. S., Babu, S. R., . . . Eisenbarth, G. S. (2006). Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(38), 14074-14079. doi:10.1073/pnas.0606349103
- Amin, M., Radwan, A., & Hemeda, A. (2020). Cardio-metabolic problem in Egypt. *Intern Emerg Med*, 15(4), 549-552. doi:10.1007/s11739-020-02346-8
- Ananthakrishnan, S. (2016). Diabetes insipidus during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 30(2), 305-315. doi:10.1016/j.beem.2016.02.005
- Atkinson, M. A., & Leiter, E. H. (1999). The NOD mouse model of type 1 diabetes: as good as it gets? *Nat Med*, 5(6), 601-604. doi:10.1038/9442
- Bailey, C. J., Tahrani, A. A., & Barnett, A. H. (2016). Future glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 4(4), 350-359. doi:10.1016/S2213-8587(15)00462-3
- Bridge, G. L., Willis, T. A., Evans, C. E. L., Roberts, K. P. J., & Rudolf, M. (2019). The impact of HENRY on parenting and family lifestyle: Exploratory analysis of the mechanisms for change. *Child Care Health Dev*, 45(6), 850-860. doi:10.1111/cch.12694
- Buda, R. A., and M.Mohd Addi. (2014). *A Portable Non-Invasive Glucose Monitoring Device*. Paper presented at the Miri, Where Engineering in Medicine and Biology and Humanity Meet.
- Chanson, P., & Salenave, S. (2016). Diabetes insipidus and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)*, 77(2), 135-138. doi:10.1016/j.ando.2016.04.005
- Cheung, A. T., Dayanandan, B., Lewis, J. T., Korbitt, G. S., Rajotte, R. V., Bryer-Ash, M., . . . Kieffer, T. J. (2000). Glucose-dependent insulin release from genetically engineered K cells. *Science*, 290(5498), 1959-1962. doi:10.1126/science.290.5498.1959
- Christ-Crain, M. (2020). Diabetes insipidus - An update in diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 34(5), 101470. doi:10.1016/j.beem.2020.101470

- Dabrowski, E., Kadakia, R., & Zimmerman, D. (2016). Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 30(2), 317-328. doi:10.1016/j.beem.2016.02.006
- Deed, G., Barlow, J., Kawol, D., Kilov, G., Sharma, A., & Hwa, L. Y. (2015). Diet and diabetes. *Aust Fam Physician*, 44(5), 192-196. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042397>
- Dixon, R. V., Skaria, E., Lau, W. M., Manning, P., Birch-Machin, M. A., Moghimi, S. M., & Ng, K. W. (2021). Microneedle-based devices for point-of-care infectious disease diagnostics. *Acta Pharm Sin B*, 11(8), 2344-2361. doi:10.1016/j.apsb.2021.02.010
- Dotta, F., Censini, S., van Halteren, A. G., Marselli, L., Masini, M., Dionisi, S., . . . Marchetti, P. (2007). Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(12), 5115-5120. doi:10.1073/pnas.0700442104
- Erdem, O., Es, I., Akceoglu, G. A., Saylan, Y., & Inci, F. (2021). Recent Advances in Microneedle-Based Sensors for Sampling, Diagnosis and Monitoring of Chronic Diseases. *Biosensors (Basel)*, 11(9). doi:10.3390/bios11090296
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., . . . Martin, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*, 21(17). doi:10.3390/ijms21176275
- Hober, D., & Sauter, P. (2010). Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. *Nat Rev Endocrinol*, 6(5), 279-289. doi:10.1038/nrendo.2010.27
- Hoogwerf, B. J., Doshi, K. B., & Diab, D. (2008). Pramlintide, the synthetic analogue of amylin: physiology, pathophysiology, and effects on glycemic control, body weight, and selected biomarkers of vascular risk. *Vasc Health Risk Manag*, 4(2), 355-362. doi:10.2147/vhrm.s1978
- Hu, C., Wong, F. S., & Wen, L. (2015). Type 1 diabetes and gut microbiota: Friend or foe? *Pharmacol Res*, 98, 9-15. doi:10.1016/j.phrs.2015.02.006
- Invernale, M. A., Tang, B. C., York, R. L., Le, L., Hou, D. Y., & Anderson, D. G. (2014). Microneedle electrodes toward an amperometric glucose-sensing smart patch. *Adv Healthc Mater*, 3(3), 338-342. doi:10.1002/adhm.201300142
- Ju, J., Li, L., Regmi, S., Zhang, X., & Tang, S. (2022). Microneedle-Based Glucose Sensor Platform: From Vitro to Wearable Point-of-Care Testing Systems. *Biosensors (Basel)*, 12(8). doi:10.3390/bios12080606
- Karpova, E. V., Shcherbacheva, E. V., Galushin, A. A., Vokhmyanina, D. V., Karyakina, E. E., & Karyakin, A. A. (2019). Noninvasive Diabetes Monitoring through Continuous Analysis of Sweat Using Flow-Through Glucose Biosensor. *Anal Chem*, 91(6), 3778-3783. doi:10.1021/acs.analchem.8b05928

- Kaufmann, K. B., Buning, H., Galy, A., Schambach, A., & Grez, M. (2013). Gene therapy on the move. *EMBO Mol Med*, 5(11), 1642-1661. doi:10.1002/emmm.201202287
- Kernell, A., Lundh, B. L., Marklund, S. L., Skoog, K. O., & Bjorksten, B. (1992). Superoxide dismutase in the anterior chamber and the vitreous of diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33(11), 3131-3135. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1399417>
- Khanna, P., Strom, J. A., Malone, J. I., & Bhansali, S. (2008). Microneedle-based automated therapy for diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*, 2(6), 1122-1129. doi:10.1177/193229680800200621
- Kothari, V., Cardona, Z., & Eisenberg, Y. (2021). Adipsic diabetes insipidus. *Handb Clin Neurol*, 181, 261-273. doi:10.1016/B978-0-12-820683-6.00019-1
- Lebastchi, J., & Herold, K. C. (2012). Immunologic and metabolic biomarkers of beta-cell destruction in the diagnosis of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(6), a007708. doi:10.1101/cshperspect.a007708
- Li, W. X., Zhang, X. P., Chen, B. Z., Fei, W. M., Cui, Y., Zhang, C. Y., & Guo, X. D. (2022). An update on microneedle-based systems for diabetes. *Drug Deliv Transl Res*, 12(10), 2275-2286. doi:10.1007/s13346-021-01113-2
- Li, X., Huang, X., Mo, J., Wang, H., Huang, Q., Yang, C., . . . Xie, X. (2021). A Fully Integrated Closed-Loop System Based on Mesoporous Microneedles-Iontophoresis for Diabetes Treatment. *Adv Sci (Weinh)*, 8(16), e2100827. doi:10.1002/advs.202100827
- Liu, G. S., Kong, Y., Wang, Y., Luo, Y., Fan, X., Xie, X., . . . Wu, M. X. (2020). Microneedles for transdermal diagnostics: Recent advances and new horizons. *Biomaterials*, 232, 119740. doi:10.1016/j.biomaterials.2019.119740
- Liu, Y., Yu, Q., Luo, X., Yang, L., & Cui, Y. (2021). Continuous monitoring of diabetes with an integrated microneedle biosensing device through 3D printing. *Microsyst Nanoeng*, 7, 75. doi:10.1038/s41378-021-00302-w
- Lu, H., Zada, S., Yang, L., & Dong, H. (2022). Microneedle-Based Device for Biological Analysis. *Front Bioeng Biotechnol*, 10, 851134. doi:10.3389/fbioe.2022.851134
- Mallol, C., Casana, E., Jimenez, V., Casellas, A., Haurigot, V., Jambrina, C., . . . Bosch, F. (2017). AAV-mediated pancreatic overexpression of Igf1 counteracts progression to autoimmune diabetes in mice. *Mol Metab*, 6(7), 664-680. doi:10.1016/j.molmet.2017.05.007
- Marca, V., Giancchetti, E., & Fierabracci, A. (2018). Type 1 Diabetes and Its Multi-Factorial Pathogenesis: The Putative Role of NK Cells. *Int J Mol Sci*, 19(3). doi:10.3390/ijms19030794
- McAdams, B. H., & Rizvi, A. A. (2016). An Overview of Insulin Pumps and Glucose Sensors for the Generalist. *J Clin Med*, 5(1). doi:10.3390/jcm5010005

- McAlister, E., Kirkby, M., Dominguez-Robles, J., Paredes, A. J., Anjani, Q. K., Moffatt, K., . . . Donnelly, R. F. (2021). The role of microneedle arrays in drug delivery and patient monitoring to prevent diabetes induced fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*, 175, 113825. doi:10.1016/j.addr.2021.06.002
- McAllister, D. V., Wang, P. M., Davis, S. P., Park, J. H., Canatella, P. J., Allen, M. G., & Prausnitz, M. R. (2003). Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: fabrication methods and transport studies. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(24), 13755-13760. doi:10.1073/pnas.2331316100
- Menser, M. A., Forrest, J. M., & Bransby, R. D. (1978). Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet*, 1(8055), 57-60. doi:10.1016/s0140-6736(78)90001-6
- Paschou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P., & Kanaka-Gantenbein, C. (2018). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*, 7(1), R38-R46. doi:10.1530/EC-17-0347
- Sahay, M., Kalra, S., Badani, R., Bantwal, G., Bhoraskar, A., Das, A. K., . . . Unnikrishnan, A. G. (2017). Diabetes and Anemia: International Diabetes Federation (IDF) Southeast Asian Region (SEAR) position statement. *Diabetes & Metabolic Syndrome-Clinical Research & Reviews*, 11, S685-S695. doi:10.1016/j.dsx.2017.04.026
- Scain, S. F., Franzen, E., & Hirakata, V. N. (2018). Effects of nursing care on patients in an educational program for prevention of diabetic foot. *Rev Gaucha Enferm*, 39, e20170230. doi:10.1590/1983-1447.2018.20170230
- Syed, F. Z. (2022). Type 1 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*, 175(3), ITC33-ITC48. doi:10.7326/AITC202203150
- Toucheffeu, Y., Harrington, K. J., Galmiche, J. P., & Vassaux, G. (2010). Review article: gene therapy, recent developments and future prospects in gastrointestinal oncology. *Aliment Pharmacol Ther*, 32(8), 953-968. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04424.x
- Tran, C., & Damaser, M. S. (2015). Stem cells as drug delivery methods: application of stem cell secretome for regeneration. *Adv Drug Deliv Rev*, 82-83, 1-11. doi:10.1016/j.addr.2014.10.007
- Valenti, G., & Tamma, G. (2016). History of Diabetes Insipidus. *G Ital Nefrol*, 33 Suppl 66, 33 S66 31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26913870>
- Wang, W., Liu, H., Xiao, S., Liu, S., Li, X., & Yu, P. (2017). Effects of Insulin Plus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther*, 8(4), 727-738. doi:10.1007/s13300-017-0282-3
- Weitgasser, R., & Niebauer, J. (2012). [Life-style modification]. *Wien Klin Wochenschr*, 124 Suppl 2, 7-9. doi:10.1007/s00508-012-0275-1

- Yu, J., Zhang, Y., Ye, Y., DiSanto, R., Sun, W., Ranson, D., . . . Gu, Z. (2015). Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(27), 8260-8265. doi:10.1073/pnas.1505405112
- Zhang, X., Wang, Y., Chi, J., & Zhao, Y. (2020). Smart Microneedles for Therapy and Diagnosis. *Research (Wash D C)*, 2020, 7462915. doi:10.34133/2020/7462915

“

Bölüm 8

COVID-19 ENFEKSİYONUNUN OVARYAN FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Leyla BAHAR¹

”

1 Doç. Dr, Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp AD, Mersin, E-mail: leylabahar@mersin.edu.tr

ORCID: 0000 0002 6910 6167

GİRİŞ

Yeni Koronavirüs Hastalığı olarak bilinen COVID-19 enfeksiyonu, ilk kez Çin'in Wuhan Eyaleti'nde solunum yolu semptomları (ateş, nefes darlığı, öksürük gibi) olan hastalarda yapılan araştırmaların sonucunda 13 Ocak 2020 tarihinde tanımlanan viral bir hastalıktır (<https://covid19.saglik.gov.tr>). Bu virüs, koronavirüs çalışma grubu tarafından resmi olarak şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlandı ve mevcut bir koronavirüs ile ilişkili akut solunum yolu hastalığı salgını, koronavirüs hastalığı 19 (COVID-19) olarak etiketlendi. Türkiye'de ilk COVID-19 vakaları 10 Mart 2020'de görüldü ve 1 ay sonra 47.029 vaka ve 1006 ölüm gerçekleşti (Hasöksüz,2020). Coronaviridae ailesi, üyeleri pozitif anlamda, tek sarmallı RNA genomu ile sarılmış ve ortalama 30 kilobaz olan Nidovirales sırasındaki monofiletik bir kümedir (National Center, 2020).

Koronaviral genom dört ana yapısal protein içerir: tümü genomun 3' ucunda kodlanan spike (S), zar (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteini. S proteini, virüsün konakçı hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasına aracılık ederek füzyona ve ardından viral girişe neden olur. M proteini en bol bulunan proteindir ve viral zarfın şeklini tanımlar. E proteini, ana yapısal proteinlerin en küçüğüdür ve viral toplanma ve tomurcuklanmaya katılır. N proteini, RNA genomuna bağlanan tek proteindir ve ayrıca viral toplanma ve tomurcuklanma ile ilgilidir (Malik,2020). Solunum ve solunum dışı belirtiler içeren değişken klinik şiddete sahip insan salgınlara bir dizi CoV neden olmuştur: SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV (sırasıyla B ve C soyundan betaCoV'lar) (Letko,2020). SARS-CoV-2 esas olarak solunum damlacıkları yoluyla bulaşması yanısıra burun salgıları, balgam, dışkı gibi çeşitli örneklerde ve nadiren serum ve idrarda viral RNA tespit edilmiştir (Huang ve diğ.,2020).

Ülke çapında anti-COVID-19 aşılması, Aralık 2020'de Pfizer—BioNtech aşısı (BNT162b2 mRNA; BioNTech SE, Rheinland-Palatinate, Almanya) kullanılarak İsrail'de başladı. Üreme çağındaki bireyler için aşılama Ocak 2021'de başladı; Mart 2021'in sonunda 20-29 yaşındakilerin %72,3'ü ve %61,3'ü, 30-39 yaşındakilerin %77,1'i ve %67,8'i ve 40-49 yaşındakilerin %82'si ve %74,5'i birinci ve ikinci dozları almıştı (Jabal ve diğ., 2021).

Hem hızla yayılmış olan hastalık hem de aşı kampanyası gelecekteki doğurganlık üzerindeki potansiyel zararlı etkilerle ilgili endişelerle ilişkilendirilmiştir (Blake Evans ve diğ., 2021; Flynn ve diğ., 2021). Klinisyenlerin COVID-19 enfeksiyonundan yakın zamanda iyileşmenin veya ona karşı aşılamanın Yardımlı Üreme Teknikleri (YÜT) 'nin başarı potansiyeli üzerindeki olası etkisi konusunda In Vitro Fertilizasyon (IVF) hastalarına

danışmanlık yapmalarına yardımcı olacak dünyadaki gerçek verileri hala eksiktir. COVID 19'un doğurganlığı etkileyebileceği öne sürülse de, bildiğimiz kadarıyla hiçbir çalışma, hastalığın veya aşının doğrudan gonadal etkisini kanıtlamamıştır (Chen ve diğ., 2008; Jing ve diğ., 2020; Blake Evans ve diğ., 2021). COV-2 enfeksiyonunun kadınlarda doğurganlığı etkileyen ovaryan fonksiyonlar ve hormonal yapı üzerindeki etkilerinin araştırılması ileri dönemdeki üreme sağlığı ve kadın infertilitesi açısından önemlidir.

OOSİT KALİTE BELİRTEÇLERİ

Son yıllarda, Yardımlı Üreme Teknikleri'nde kullanılan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda başarının seçilen oosit kalitesiyle bağlantılı olduğu sonucu geçerliliğini korusa da (Harris,2002) oosit kalitesinin hangi yöntemle ve nasıl belirlenebileceği hala bilinmemektedir. Oosit kalitesi; zona pellusida (ZP), oosit sitoplazması (OS), polar cisimcik (PB), perivitellin aralık gibi oositin morfolojik özelliklerine göre belirleneceğini belirtenler yanısıra karşı çıkanlar da olabilmektedir (Loutradis,1999) Çalışmaların birkısmı fertilizasyon üzerine oosit morfolojisinin etkili olmadığını söylerken (Camargos,2012; Halvaei,2012) bazıları da morfolojik parametrelerin fertilizasyon ve embriyonik gelişim üzerine etkili olduğunu bildirmektedir (Wilding, 2007; Fancsovits, 2012).

Oosit morfometrik parametrelerinden ZP kalınlığı, PB büyüklüğü, oosit çapı, perivitellin aralık ile yapılan analiz çalışmasında tek olarak fertilizasyonu tahmin ettirecek bir parametre olmadığı bildirilmişlerdir. Perivitellin aralık dar ve oosit çapı geniş olduğu zaman bu oositte gelişen zigot kalitesinin daha iyi olduğu ve bu sonucun geniş çaplı oositin daha matür olmasından kaynaklandığı, perivitellin aralık genişlemesininse sitoplazmik deformiteyi gösterebileceğinden söz etmişlerdir (Camargos ve ark, 2012).

Son dönemde yapılan çalışmalarda; oosit toplama işlemi uygulanan hastaların aspire edilen foliküler sıvısında; foliküler steroidogenezi, LH/hCG tetikleyicisine yanıtı ve oosit kalitesi biyobelirteçini (heparan sülfat proteoglikan 2: HSPG2) karşılaştırarak doğrulanmış COVID-19 hastalığı ve/veya bağışıklamanın insan foliküler fonksiyonu üzerindeki etkisinin belirlenmesine çalışılmıştır. HSPG2 (pearlecan), heparan sülfat glikoprotein ailesinin her yerde eksprese edilen bir üyesidir. Ayrıca granüloza hücreleri tarafından üretilir ve ana östrojen bağlayıcı protein olarak görev yaptığı Folliküler sıvı (FS)'ya salgılanır. Ayrıca HSPG2, uygun foliküler fonksiyon ve implantasyonda anahtar bir faktör olarak kabul edilmiştir. Granüloza hücrelerinin bir ürünüdür ve granüloza hücrelerinden FS'ya salgılanması, gonadotropin uyarımı ile artar ve foliküler östrojen üretimini yansıtır. Ayrıca, FS'da ana estradiol bağlayıcı protein ve oosit kalitesi

ve IVF sonucunu en çok tahmin eden FS solutü olarak tanımlanmıştır (Bayasula ve ark., 2013; Bentov ve ark., 2016). FS numuneleri, gruplar arasında önemli ölçüde fark göstermeyen yüksek bir HSPG2 konsantrasyonu göstermiştir. Bu nedenle, SARS-COV-2 enfeksiyonu veya BNT162b2 mRNA aşısı sonrası takip edilen grup ve kontrol grubu arasında, foliküler immün maruziyete dair belirgin kanıtlara rağmen, follikülün steroidojenik mekanizması, oositin nihai olgunlaşması ve hormonal ortamı karşılaştırıldığında ölçülebilir herhangi bir fark görülmemiştir. Bentov ve ark.nın çalışmasında gruplarda; kontrol grubu, COVID-19'dan iyileşmiş ve aşılanmış olarak 3 grubun antikor seviyeleri değerlendirildiğinde; hem COVID-19 hem de aşı grubunda, folliküler sıvıda IgG serum konsantrasyonu ile orantılı seviyelerde tespit edilen anti-COVID IgG antikorları ortaya çıkarılmıştır. Over folikül kalitesi için ikame parametrelerin hiçbirinde üç grup arasında fark olmadığı saptanmıştır.

SARS-COV-2 enfeksiyonunun veya aşılamanın yumurtalık işlevi üzerindeki potansiyel etkisine ilişkin değerlendirmede yumurta folikül performansı ile ilgili çeşitli yönler söz konusu olmuştur. Foliküler steroidogenez değerlendirmesi de, gruplar arasında benzer ve normal östrojen, progesteron oranlarını göstermiştir. Tespit edilen tek önemli fark, maruz kalmayan grupta ovulasyon tetikleme gününde serum progesteronunun daha düşük olmasıdır (Bentov,2021).

SARS-CoV-2 ve ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM 2 (ACE2)

İlk olarak 2000 yılında keşfedilen (Zisman ve diğ. 2003) çinko metalopeptidaz anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), SARS-CoV ve SARS-CoV-2 için hücrel bir reseptördür (Turner ve diğ., 2004; Wan ve diğ., 2020). ACE2 birçok sistemde ifade edilir (Zou ve diğ., 2020) ve çeşitli doku fonksiyonlarıyla ilişkilidir (Tikellis ve diğ., 2003; Zisman ve diğ., 2003). ACE2'nin protein ekspresyon profilinin ayrıca SARS-CoV-2'nin konakçı reseptörü olduğu kabul edilir (Hikmet ve diğ., 2020). SARS-CoV-2, insan hücrelerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) çok etkili bir bağlanma afinitesine sahiptir. Böylece SARS-CoV-2, ACE2'yi birincil reseptör bağlama bölgesi olarak kullanarak hedef konakçı hücreleri istila edebilir . (Zhou ve diğ., 2015) ve konakçı hücrelerde ACE2 ekspresyonunu düzenleyebilir. ACE2 ekspresyonu, insanlarda solunum yolları, kalp, böbrek, yumurtalık, rahim, testis, vajina, plasenta ve gastrointestinal sistem gibi çeşitli organlar ve sistemlerde değerlendirilmiştir (Jing ve diğ., 2020).

ACE2 özellikle yumurtalıklarda yüksek oranda eksprese edilir. Yayınlanan raporlar, ACE2'nin olgunlaşmamış sıçan yumurtalıklarında stromal hücrelerde, granüloza hücrelerinde ve oositlerde eksprese edildiğini

göstermektedir (Pereira ve diğ., 2009). ACE2, foliküler gelişimi ve ovulasyonu düzenler, luteal anjiyogenezi ve dejenerasyonu düzenler ve düzenli değişiklikleri etkiler. endometriyal doku ve embriyo gelişimi. ACE2 önemli ölçüde üremede düzenleyici bir rol oynar. Bu faktörler göz önüne alındığında SARS-CoV-2, yumurtalık dokusuna ve granüloza hücrelerine saldırarak veya endometriyal epitel hücrelerine zarar vererek kadın doğurganlığını kesintiye uğratabilir. (Li ve diğ. 2020;Jing ve diğ. 2020).

ACE2 içeren organ ve dokuların SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı daha yüksek duyarlılığa sahip olduğuna inanılmaktadır (Zou ve diğ., 2020). Embriyolarda ve gonadlarda ACE2 ekspresyon paternlerinin analizi, SARS-CoV-2'nin üreme üzerindeki potansiyel etkilerini ve mekanizmalarını daha fazla araştırmak için değerlidir. Otopsi sonuçları, enfekte hastaların üreme sisteminde SARS-CoV-2'nin varlığını göstermiştir (Bian ve diğ., 2020; Ma ve diğ., 2021). SARS-CoV-2'nin insan üremesini ve embriyonik gelişimi etkileyip etkilemediği henüz netlik kazanmamıştır. ACE2, anjiyotensin II (AngII), Ang-(1-7) ve mitokondrial assembly (Mas) moleküler fonksiyonları yakından bağlantılıdır (Santos ve diğ., 2003, 2013; Turner ve diğ., 2004). ACE2, anjiyotensin II (AngII), Ang-(1-7) ve mitokondrial assembly (Mas) moleküler fonksiyonları yakından bağlantılıdır (Santos ve diğ., 2003, 2013; Turner ve diğ., 2004). ACE2 dişi foliküllerde, endometriyumda (Algarroba ve diğ., 2020; Hosier ve diğ., 2020) ve preimplantasyon embriolarının farklı gelişim aşamalarında eksprese edilir. ACE2 ve TMPRSS2'nin birlikte ekspresyon seviyesi, trofektoderm (TE) hücrelerinde embriyonik gelişim sırasında 6. günde en yüksek seviyededir; bu, TE hücrelerinin bu zaman aralığında SARS CoV-2'ye nispeten duyarlı olabileceğini gösterir. Bu nedenle klinik tüp bebekte (IVF) embriyo transferi sürecinde olası SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski doğru değerlendirilmelidir (Yang ve diğ.,2021).

Basigin (BSG) aynı zamanda COVID-19'un konakçı hücrelere girişine aracılık eden en önemli reseptörlerden biridir. BSG sadece uterusda değil aynı zamanda yumurtalığın stroma ve granüloza hücrelerinde de eksprese edilir (Mahdian ve diğ.,2020). BSG folikül gelişimi, korpus luteum oluşumu ve embriyo implantasyonu sırasında bir rol oynayabilir (Chang ve diğ.,2004). Ayrıca, COVID-19, bağışıklık sistemini bozmak hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin işlevini değiştirebilir (Mauvais-Jarvis ve diğ., 2020). Seks steroidleri güçlü bağışıklık modülatörleridir, dolayısıyla farklı progesteron ve androjen konsantrasyonlarının COVID-19'un bağışıklık yanıtını ve enflamatuar sonuçlarını etkilemesi beklenen bir olasılıktır (Pereira ve diğ., 2009).

COVID-19'un kadın doğurganlığı üzerindeki etkisini, sistematik bir inceleme ve meta-analizle ortaya koymaya çalışan Li ve ark.nın sonuçlarına göre; Birincil sonuçlar doğurganlığı azalan kadınların oranı,

COVID-19 ile kadın doğurganlığı arasındaki ilişki veya COVID-19 ile kadın doğurganlığı arasındaki herhangi bir risk tahmini üzerinedir; ACE2 en yaygın olarak overlerde ifade edildiğinden, azalmış yumurtalık rezerv fonksiyonuna (ortalama AMH düşüşü, bazal FSH veya LH'nin yükselmesi, FSH/LH oranının bir bozukluğu) özel dikkat gösterilmelidir. İkincil sonuçlar; uterus reseptivitesiyle ilgili olarak; endometrial kalınlık, endometrial morfoloji, subendometrial kan akışı ve uterin spiral arter kan akışı, ayrıca tuba uterinanın durumu ve menstrüal siklus durumudur (Li ve diğ.,2021). ACE2'nin granüloza hücrelerinde hormon regüle ifadesi, ACE2'nin ovulasyon sürecinde potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu veriler ayrıca COVID-19'un over fonksiyonunun hayati bir döngüsel olayı ve dolayısıyla kadınların genel üreme sağlığı üzerindeki olası etkisini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, over hücrelerinde in vivo veya in vitro SAR-CoV-2 enfeksiyonu henüz belirlenmemiştir (Choi ve diğ.,2021).

YARDIMLI ÜREME TEKNİKLERİ'NDE SARS-COV-2'NİN ETKİSİ

Yeni koronavirüs (COVID-19), overler, uterus, vajina ve plasentada yaygın olarak ifade edilen ACE2'ye bağlanarak hedef hücreyi işgal ettiği bilinmektedir. SARS-CoV-2'nin ACE2'yi düzenleyerek kadın doğurganlığını önemli ölçüde kesintiye uğrattığı söylenmektedir. Bu nedenle, COVID-19'un kadın doğurganlığı ile ilişkisine dair sistematik ve kapsamlı bir kanıt olmadığı göz önüne alındığında, yeni COVID-19'un kadın doğurganlığını engelleyip engellemediğini araştırmak önemlidir (Li ve diğ., 2021).

COVID-19 salgını, güvenli ve etkili bir sonuç için sık yüz yüze görüşme gerektiren temel bir tıbbi tedavi olan YÜT'ne ihtiyaç duyan hastalar için çeşitli zorluklar ortaya çıkarmıştır. Bu zorluk, daha yüksek ve daha yoğun nüfusa, daha küçük klinik tesislere ve genellikle daha fazla toplu taşıma ve apartman dairesi kullanımına bağlı olarak daha yüksek maruz kalma potansiyeline sahip şehir merkezlerindeki hastalar için daha da artmaktadır. Akademik topluluklar, yönetim organları ve tıp kurumları, bulaşmayı azaltmak için ve hasta güvenliğini sağlayan COVID ile ilgili çok çeşitli tarama ve test gereklilikleri uygulamıştır (Ferenczi ve diğ., 2020; Podboy ve diğ., 2020; ASRM,2020). YÜT uygulanan hastalarda bu evrensel tarama politikalarının etkinliğini ve COVID-19 enfeksiyon oranlarını değerlendiren çalışmalar henüz çok azdır. Shaw ve ark. çalışmalarında; Modernleştirilmiş bir evrensel tarama protokolünün etkili olduğunu, kontrollü ovaryan stimülasyon (COS) olan hastalarda COVID-19 pozitiflik oranlarının (ve dolayısıyla döngü iptal oranlarının) düşük oldu-

ğunu ve COVID-19 pozitif doğurganlık hastalarında olumsuz sonuçların nadir olduğunu bulmuşlardır (Shaw ve diğ., 2021)

SARS-CoV-2 pandemisine yanıt olarak, Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM), hasta yönetimi (Coronavirus/COVID-19) için geçici rehberlik sağlamak üzere yeni bir komisyon toplamıştır. Amerikan Üreme Tıbbi Derneği Görev Gücü). Anahtar önerilerden biri, “ovulasyon indüksiyonu, intrauterin inseminasyonlar, toplama ve dondurulmuş embriyo transferleri dahil in vitro fertilizasyon ve acil olmayan gamet kriyoprezervasyonu dahil olmak üzere yeni tedavi döngülerinin başlatılmasını askıya almak” idi. Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), COVID-19 salgını sırasında, düşük SARS-CoV-2 pozitifliği, düşük döngü iptal oranları ve pozitif hasta sonuçları ile sık evrensel tarama ve güvenli uygulamalar kullanılarak gerçekleştirilebilir. Azalmış yumurtalık rezervi (AMH <1.1 ng/ml) olan kadınlarda IVF tedavisine başlamada gecikmenin sonuçlar üzerinde olumsuz bir etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. İlk konsültasyondan sonraki 6 ayda, IVF döngüsüne başlayan hasta grubunda, ilk ziyaretlerinden sonraki 90 gün içinde IVF döngüsüne başlayan kadınlara kıyasla canlı doğum oranları arasında hiçbir fark olmadığı tespit edilmiştir (Romanski ve diğ., 2022).

COVID-19 enfeksiyonunun tüp bebek tedavileri üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan diğer bir çalışmada; COVID-19 enfeksiyonunun, hemen sonraki IVF döngülerinde en kaliteli embriyoların (TQE’ler) azaltılmış bir oranı dışında, hastaların performansını veya yumurtalık rezervini etkilemediği bulunmuştur. Bu nedenle, gelişimleri sırasında COVID-19 enfeksiyonuna maruz kalmamış sağlıklı gametlerin alınması hedeflenerek, IVF tedavisini COVID-19 enfeksiyonundan sonra en az 3 ay (folikülogenez ve spermatogenez süresi) ertelenmesi önerilmiştir (Orvieto ve diğ., 2021).

SARS-CoV-2’nin gametler üzerindeki etkilerine dair kanıtlar sınırlıdır. İnsan üreme dernekleri, doğurganlık bakım ünitelerinde hafifletme uygulamalarının ve enfeksiyon kontrol protokollerinin uygulanmasını içeren COVID-19 salgını sırasında uygulamaya yönelik kılavuzlar yayınlanmıştır. Kanada’da, pandeminin başlangıcında uygulanan kısıtlamalar, enfeksiyonun yayılmasını kontrol altına almakta başarılı olarak yeni uygulama kılavuzları uyarınca yardımcı üreme tedavilerinin nihai olarak yeniden başlamasına izin verilmiştir. YÜT sırasında ve gebelikte hasta yönetimine ilişkin önerileri dikkatli bir şekilde ayarlamak için yeni kanıtların sürekli değerlendirilmesi yürürlükte olmalıdır (Madjunkov ve diğ., 2020).

YÜT uygulanacak kadınların test edilmesi ve erkeklerin semptom bazlı taranması da dahil olmak üzere katı güvenlik protokollerinin yürürlükte olması nedeniyle, foliküler sıvı, besiyeri veya vitrifikasyon so-

lasyonunda SARS-CoV-2 RNA'nın varlığı tespit edilmemiştir. Rajput ve ark.nın çalışmasında, SARS-CoV-2 için hızlı bir laboratuvar tarama testi uygulama olasılığını göstermektedir ve kriyo depolama önerileri de dahil olmak üzere güvenli laboratuvar operasyonları için çıkarımlara sahip bir çalışma niteliğindedir (Rajput ve diğ.,2021).

SARS-CoV-2 pozitif bir kadının foliküler sıvısında viral RNA bulunmadığı belgelenmiştir ve bu, IVF uygulamasında oosit, sperm, seminal sıvı veya foliküler sıvının kullanılmasının bu enfeksiyon için önemli bir kaynak oluşturmadığını göstermektedir. (Demirel ve ark., 2021). Ayrıca, Belçika COVART çalışması, kadın kohort analizinde SARS-CoV-2 RNA'nın foliküler sıvıda veya vajinal sekresyonlarda tespit edilemediğini göstermiştir (Kteily ve ark., 2021). İsraili araştırmacılar tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma, enfeksiyon veya aşılamanın ardından hem serumda hem de over foliküllerinde virüse karşı spesifik antikörlerin bulunduğunu ve foliküler fonksiyon üzerinde belirgin bir olumsuz etki gözlemlenmediğini göstermektedir. (Bentov ve diğerleri, 2021).

SONUÇ

SARS-CoV-2, ortaya çıkışından bu yana, viral saldırının hedefi olan ve bununla ilişkili akut patolojiye katkıda bulunan organlar ve işlevler üzerinde haklı olarak bilimsel-klinik dikkatleri üzerine çekmiştir. COVID-19'un ezici boyutu ve dünya çapındaki yaygınlığı göz önüne alındığında, önemli bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Doğrudan ve dolaylı kanıtlar, COVID-19'un kadın doğurganlığını bozabileceğini işaret etmektedir ve bu hastalarda doğurganlık sorunlarına dikkat çekilmiştir. Kadın doğurganlığı, genel olarak üreme kapasiteleri ve potansiyelleri olarak tanımlanır. Bununla birlikte, COVID-19 ile kadın doğurganlığı arasındaki ilişkiyi kapsamlı bir şekilde araştıran incelemeler oldukça azdır.

Bununla birlikte ve ilgili olarak, virüsün çoklu fonksiyonlarının olması ve aralarında insan doğurganlığını etkileyebilme olasılığının da ortaya çıkmasıdır. Kanıtlar, virüsün ana reseptörü ACE2'yi eksprese eden insan üreme organlarını hedefleyebileceğini göstermektedir ancak bunun insan doğurganlığı üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığı henüz net değildir. Son birkaç on yılda, kısırlık tedavisinin başarı oranı büyük ölçüde iyileşmesine rağmen, tüp bebek gibi yardımcı üreme teknolojilerinin canlı doğum oranı hala sınırlıdır. Yapılan çalışmalar, SARS CoV-2'nin COVID-19 hastalarının insan üreme sisteminde var olduğunu ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun FSH/LH oranlarını etkileyebileceğini doğrulamıştır. Böylece SARS-CoV-2 enfeksiyonunun insan üremesi üzerindeki etkilerinin açıklığa kavuşturulması, doğurganlık çağındaki insanlara öneriler sunacak, tüp bebek ve embriyo transfer süreci için teorik bir çerçeve oluşturacaktır. COVID-19 ile kadın doğurganlığı arasındaki ilişkinin

boyutu belirsizliğini korumaktadır. COVID-19'un ezici boyutu ve dünya çapındaki yaygınlığı ile ilgili sağlık yükü ve sosyal ve ekonomik maliyetler dünya çapında büyük bir kayıp oluşturabilir. Bilindiği kadarıyla, COVID-19'un kadın doğurganlığı üzerindeki potansiyel rolüne dair sistematik incelemeler yetersizdir. Cevaplanması gereken en kritik sorulardan biri, COVID-19'un kadın doğurganlığını etkileyip etkilemediği veya nasıl etkilediğidir. Bu nedenle, COVID-19 ile kadın doğurganlığı arasındaki ilişkiye dair anlayışımızı geliştirmek, bireysel ve toplumsal düzeyde önleme stratejilerinin geliştirilmesini kolaylaştırmak için deneysel çalışmalar yanısıra sistematik incelemeler ve meta-analizler yapmak faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abu Jabal, K., Ben-Amram, H., Beiruti, K., Batheesh, Y., Sussan, C., Zarka, S., et al. (2021). Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 26(6), 2100096.
- Algarroba, G.N., Rekawek, P., Vahanian, S.A., et al. (2020). Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 223, 275–278.
- American Society for Reproductive Medicine (ASRM) patient management and clinical recommendations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: update #6. Updated July 10, 2020. Available at: <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covid-taskforceupdate6.pdf>. Accessed March 5, 2021.
- Bayasula IA, Kobayashi H, Goto M, Nakahara T, Nakamura T, Kondo M, et al. (2013). proteomic analysis of human follicular fluid: comparison between fertilized oocytes and non-fertilized oocytes in the same patient. *J Assist Reprod Genet*, 30:1231–1238.
- Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafir A, Kabessa M, Godin M, Greenfield CS, et al. (2021). Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Hum Reprod.* 18;36(9):2506-2513. doi: 10.1093/humrep/deab182.
- Bentov Y, Jurisicova A, Kenigsberg S, Casper RF. (2016). What maintains the high intra-follicular estradiol concentration in pre-ovulatory follicles? *J Assist Reprod Genet* 33:85–94
- Bian, X.-W., and The COVID-19 Pathology Team. (2020). Autopsy of COVID-19 patients in China. *Natl Sci. Rev.* 7, 1414–1418.
- Blake Evans M, Alexander C, Barnard E, Max Ezzati M, Hill MJ, Hoyos E, et al. (2021). COVID-19 vaccine and infertility: baseless claims and unfounded social media panic. In ASRM, Fertility and Sterility. <https://www.fertstertdialog.com/posts/covid-19-vaccine-and-infertility-baseless-claims-and-unfounded-social-media-panic>
- Camargos Md, Lobach VN, Pereira FA, Lemos CN, Reis FM, Camargos AF. (2012). Computer-assisted oocyte morphometry before ICSI: correlation of oocyte measurements with fertilization and embryo development. *Reprod Sci* 19(3):306-11. C
- Chang H, Ni H, Ma X-H, et al. (2004).Basigin expression and regulation in mouse ovary during the sexual maturation and development of corpus luteum. *Mol Reprod Dev*,68:135–141.

- Chen CP, Chen LF, Yang SR, Chen CY, Ko CC, Chang GD, et al. (2008). Functional characterization of the human placental fusogenic membrane protein syncytin 2. *Biol Reprod* 79:815–823.
- Choi, Y., Jeon, H., Brännström, M., Akin, J. W., Curry, T. E., Jr, & Jo, M. (2021). Ovulatory upregulation of angiotensin-converting enzyme 2, a receptor for SARS-CoV-2, in dominant follicles of the human ovary. *Fertility and sterility*, 116(6), 1631–1640. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.009>
- Demirel, C., Tulek, F., Celik, H. G., Donmez, E., Tuysuz, G., and Gökcan, B. (2021). Failure to detect viral RNA in follicular fluid aspirates from a SARS-CoV-2-positive woman. *Reprod. Sci.* 28, 2144–2146. doi: 10.1007/s43032-021-00502-9.
- Fancsoivits P, Tóthné ZG, Murber Á, Rigó J Jr, Urbancsek J. (2012). Importance of cytoplasmic granularity of human oocytes in in vitro fertilization treatments. *Acta Biol Hung* 63(2):189-201
- Ferenczi BA, Baliga C, Akl P, Bradywood A, Blackmore C, Glenn M, et al. (2020). Preprocedural Covid-19 screening of asymptomatic patients: a model for protecting patients, community and staff during expansion of surgical care. *NEJM Catal* <https://doi.org/10.1056/CAT.20.0261>.
- Halvaei I, Ali Khalili M, Razi MH, Nottola SA. (2012). The effect of immature oocytes quantity on the rates of oocytes maturity and morphology, fertilization, and embryo development in ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet* 29(8):803-810. Crossref
- Harris SE, Faddy M, Levett S, Sharma V, Gosden R. (2002). Analysis of donor heterogeneity as a factor affecting the clinical outcome of oocyte donation. *Hum Fertil (Camb)* 5(4):193-198.
- Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. (2020). Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci.* 21;50(SI-1):549-556. doi: 10.3906/sag-2004-127. PMID: 32293832; PMCID: PMC7195990.
- Hikmet F, Méar L, Edvinsson Åsa, et al. (2020). The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 16:e9610. 10.15252/msb.20209610
- Hosier, H., Farhadian, S.F., Morotti, R.A., et al. (2020). SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J. Clin. Invest.* 130, 4947–4953.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 January 24
- Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. (2020). Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod* 26:367–373.
- Kteily, K., Pening, D., Vidal, P. D., Devos, M., Dechene, J., Op De Beeck, A., et al. (2021). Risk of contamination of semen, vaginal secretions, follicular fluid and ovarian medulla with SARS-CoV-2 in patients undergoing ART. *Hum. Reprod.* 37, 235–241. doi: 10.1093/humrep/deab255

- Letko M Marzi A Munster V (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*. 5:562–569.
- Li R, Yin T, Fang F, et al. (2020). Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online* 41:89–95. 10.1016/j.rbmo.2020.04.018
- Li, F., Lu, H., Zhang, Q., Li, X., Wang, T., Liu, Q., Yang, Q., & Qiang, L. (2021). Impact of COVID-19 on female fertility: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ open*, 11(2), e045524. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045524>
- Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, Milingos S, Dendrinis S, Michalas S. (1999). Oocyte morphology correlates with embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 72(2):240-4. Crossref
- Ma, L., Xie, W., Li, D., et al. (2020). Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 93, 456–462.
- Madjunkov, M., Dviri, M., & Librach, C. (2020). A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *Journal of ovarian research*, 13(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00737-1>
- Mahdian S, Shahhoseini M, Moini A.(2020). COVID-19 mediated by basigin can affect male and female fertility.*Int J Fertil Steril*, 14:262–263. 10.22074/ijfs.2020.134702.
- Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* 2020 Apr;42(1):3-11. PMID: 32342926.
- Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin (2020). ER.Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes. *Endocrinology* 161:bqaa127. 10.1210.
- National Center for Biotechnology Information. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reference genome. 2020.
- Orvieto, R., Segev-Zahav, A., & Aizer, A. (2021). Does COVID-19 infection influence patients’ performance during IVF-ET cycle?: an observational study. *Gynecological endocrinology the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 37(10), 895–897. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1918080>
- Pereira VM, Reis FM, Santos RAS, et al. (2009). Gonadotropin stimulation increases the expression of angiotensin-(1-7) and MAS receptor in the rat ovary. *Reprod Sci*,16:1:165–174. 10.1177/1933719109343309
- Podboy A, Cholankeril G, Cianfichi L, Guzman E Jr, Ahmed A, Banerjee S. (2020). Implementation and impact of universal preprocedure testing of

- patients for COVID-19 before endoscopy. *Gastroenterology* 159:1586–8.e4.
- Rajput, S. K., Khan, S. A., Goheen, B. B., Engelhorn, H. J., Logsdon, D. M., Grimm, C. K., Kile, R. A., West, R. C., Yuan, Y., Schoolcraft, W. B., McCormick, S., Krisher, R. L., & Swain, J. E. (2021). Absence of SARS-CoV-2 (COVID-19 virus) within the IVF laboratory using strict patient screening and safety criteria. *Reproductive biomedicine online*, 42(6), 1067–1074.
- Romanski PA, Bortoletto P, Rosenwaks Z, Schattman GL.(2020). Delay in IVF treatment up to 180 days does not affect pregnancy outcomes in women with diminished ovarian reserve. *Hum Reprod.* 1;35(7):1630-1636. doi: 10.1093/humrep/deaa137. PMID: 32544225; PMCID: PMC7337822.
- Santos, R.A., Simoes e Silva, A.C., Maric, C., et al. (2003). Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 100, 8258–8263.
- Shaw J, Tozour J, Jennifer K. Blakemore, James Grifo (2021). Universal SARS-CoV-2 polymerase chain reaction screening and assisted reproductive technology in a coronavirus disease 2019 pandemic epicenter: screening and cycle outcomes from a New York City fertility center. *Fertility and Sterility*, 116(4): 980-987.
- T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66300/covid-19-nedir-.html>. (son erişim tarihi: 18.12.2022).
- Tikellis, C., Johnston, C.I., Forbes, J.M., et al. (2003). Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension* 41, 392–397.
- Turner, A.J., Hiscox, J.A., and Hooper, N.M. (2004). ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* 25, 291–294.
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., et al. (2020). Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J. Virol.* 94, e00127-20.
- Wilding M, Di Matteo L, D’Andretti S, Montanaro N, Capobianco C, Dale B. (2007). An oocyte score for use in assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 24(8):350-8.
- Yang M, Wang J, Chen Y, Kong S, Qiao J. (2021). Effects of SARS-CoV-2 infection on human reproduction, *Journal of Molecular Cell Biology*, 13(10): 695–704.
- Zhou Y, Vedantham P, Lu K, et al. (2015). Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Res* 116:76–84. 10.1016/j.antiviral.2015.01.011

- Zisman, L.S., Keller, R.S., Weaver, B., et al. (2003). Increased angiotensin-(1–7)-forming activity in failing human heart ventricles: evidence for upregulation of the angiotensin-converting enzyme Homologue ACE2. *Circulation* 108, 1707–1712.
- Zou, X., Chen, K., Zou, J., et al. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 14, 185–192.

“

Bölüm 9

DUDAK DAMAK YARIKLI BİREYLERDE ORTODONTİK YAKLAŞIMLAR

Zeynep Çoban¹

”

1 Dr. Öğretim Üyesi Zeynep Çoban Büyükbayraktar, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı 0000 0002 4511 5480

Dudak Damak Yarıklı Bireylerde Ortodontik Yaklaşımlar

Dudak Damak Yarıkları (DDY), baş boyun bölgesinde en sık görülen malformasyonlardan biridir. Bu malformasyonun etiyojisi çok faktörlüdür ve yarıkların insidansı etnik, ırksal, coğrafi ve sosyoekonomik faktörlerden etkilenebilmektedir (Altunhan et al., 2012).

DDY organogenez safhasında embriyolojik olarak ortaya çıkar (Göymen et al., 2016; Raghavan et al., 1994; Trotman et al., 1993). DDY ağız tavanını oluşturan yumuşak ve sert dokuların köken aldığı embriyonik çıkıntılarının eksik kombinasyonu ve entegrasyonu nedeniyle oluşur. Yarık dudak hamileliğin 4-6 haftasında meydana gelirken, yarık damak 6-12 haftalık dönemde meydana gelmektedir (Anastassov & Joos, 2001; Coleman Jr & Sykes, 2001; Davis & Ritchie, 1922; Rajesh et al., 2000). DDY 16-20 haftalık dönemde ultrason ile teşhis edilebilmektedir.

Mevcut bilgiler, orofasiyal yarıkların her 700 canlı doğumda 1 tane görüldüğünü ve dünya çapındaki nüfus artışıyla birlikte yılda 3200 yeni vaka beklendiğini göstermektedir (Borcbakan, 1969; Cobourne, 2004). Türkiye’de yapılan bir araştırmaya göre, 2013-2018 yılları arasında orofasiyal yarık görülme prevalansı 8,11 olarak bulunmuştur (Türkbay et al., 2020). Ebeveynlerden birinde DDY varsa bebekte görülme oranı %5’tir (RJ & JJ, 1964). Genel olarak DDY’li çocuğu olan anne babaların en çok merak ettikleri konu, bebeklerinin DDY’li doğup doğmayacağıdır. Daha önce DDY’li bir bebeği olan ebeveynlerin sonraki çocuklarında DDY olma riski daha yüksektir (Kirschner & LaRossa, 2000; Tolarová & Cervenka, 1998). Anne babada DDY yoksa ve birinci çocukta DDY varsa ikinci çocuğun DDY ile doğma şansı %4 iken, anne babada DDY yoksa ve birinci çocukta izole damak yarığı (IDY) varsa, ikinci çocuğun IDY ile doğma şansı %2’dir (Kirschner & LaRossa, 2000; Matthews et al., 1998; Tolarová & Cervenka, 1998). Erkek bebeklerde görülme oranı kız bebeklerden iki kat fazladır (Friedman et al., 1991). İzole dudak damak yarıklarının %25’i sol tarafta görülmektedir (Friedman et al., 1991; RJ & JJ, 1964). Ayrıca kız bebeklerde sekonder damak yarığı erkek bebeklere göre iki kat daha sık görülmektedir. Afrika kökenli popülasyonlardaki insidans oranı da diğer popülasyonlara göre daha düşüktür (Arndt, 1993).

Etyoloji

DDY’nin etiyojisinde genetik ve çevresel faktörlerin çeşitli roller oynamasına rağmen, çoğunlukla multifaktöriyel kalıtımın geçerli olduğuna inanılmakta ve neden olarak genellikle birden fazla faktör vurgulanmaktadır (Akbulut, 2020; Georgiade et al., 1993). DDY’nin oluşumunda çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörler de rol oynamaktadır (Jones, 1993; Nora et al., 1968). Çeşitli çalışmalarda 4. ve 6. kromozomlardaki

genler üzerinde durulmuştur; ancak kesin bir sonuç alınamamıştır (Murray, 1995; Wyszynski, 2002). Bununla birlikte 2. kromozomun kısa kolunda yer alan p13 bandında yer alan belirli bir bölgenin bu konudaki rolüne ilişkin önemli sonuçlar elde edilmiştir (Jones, 1993).

Çevresel faktörlere gelince, DDY'ye neden olan faktörler arasında B ve A vitamini eksiklikleri (Sadler, 2018), sigara, alkol ve hamilelikte ilaç kullanımı, radyasyon, viral enfeksiyonlar, akraba evliliği, stress, sistemik hastalıklar, kortizon içerikli anti-inflamatuar steroidler, fenitoin, salisilatlar, amino proteinler ve busulfan gibi teratojenik ilaçlar (Dostal & Schubert, 1990; Johnston, 1990) ve diyabetli anneler vardır (Johnston, 1990). Ayrıca, yaşlı anneler genç annelere göre daha yüksek risk taşırlar (Bender, 2000).

Sınıflama

-Davis ve Ritchie Sınıflaması

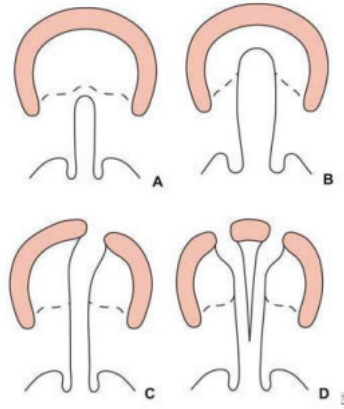
Davis ve Ritchie (Davis & Ritchie, 1922), DDY'leri kategorize etmek için alveolar süreci bir ayırma çizgisi olarak kullanarak dudak, alveol ve damak için ayrı tanımlamalara izin veren basit bir üç gruplu sistem önermişlerdir:

- Group I: Prealveolar yarık (yarık dudağı etkiliyor)
 1. Unilateral (sağ/sol: complete/incomplete)
 2. Bilateral (sağ: complete/incomplete; sol: complete/incomplete)
 3. Median (complete/incomplete)
- Group II: Postalveolar yarık (yarık damağı etkiliyor)
 1. Yumuşak damak
 2. Sert damak
- Group III: Alveolar yarık (alveolü kapsayan herhangi bir yarık)
 1. Unilateral (sağ/sol: complete/incomplete)
 2. Bilateral (sağ: complete/incomplete; sol: complete/incomplete)
 3. Median (complete/incomplete)

-Veau Sınıflaması

Victor Veau (Veau, 1931), yarık damak değerlendirmesi ve yönetimine yönelik yaklaşımını tanımlayan Division Palatine'i yayınlamıştır. Veau'nun büyük ölçüde basitleştirilmiş damak yarıkları sınıflandırması dört morfolojik formdan oluşmaktadır (Şekil 1) (Gönül, 2012).

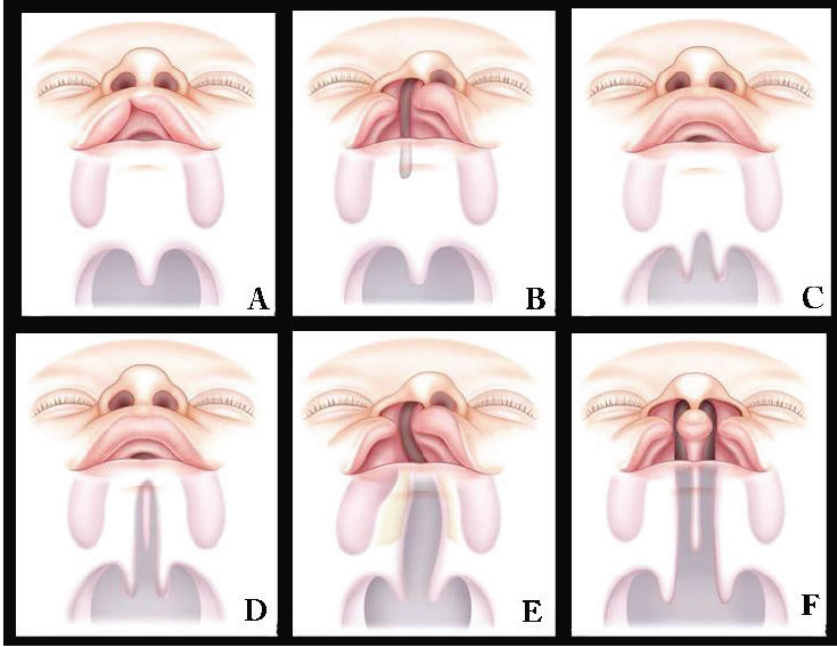
- A. Yumuşak damak yarığı
- B. İnsiziv foramene kadar yumuşak ve sert damak yarığı
- C. Tek taraflı alveolü kapsayan yumuşak ve sert damak yarığı
- D. İki taraflı alveolü kapsayan yumuşak ve sert damak yarığı



Şekil 1: Veau sınıflaması

-Kernahan ve Stark Sınıflaması

Kernahan ve Stark (Kernahan, 1971; Kernahan & Stark, 1958) tarafından geliştirilerek Uluslararası Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kongresinde kabul edilen ve buna bağlı olarak geliştirilen sınıflandırmalar, düzensizliği en iyi şekilde tanımladıkları için en yaygın kullanılan sınıflandırmaların başında gelmektedir (Şekil 2) (Gönül, 2012).



Şekil 2: Kernahan ve Stark'ın sınıflaması

- A. Tam olmayan dudak yarığı
- B. Tam dudak yarığı
- C. Tam olmayan damak yarığı
- D. Tam damak yarığı
- E. Tek taraflı tam dudak ve/veya damak yarığı
- F. Çift taraflı tam dudak ve/veya damak yarığı

Dudak Damak Yarıklı Bireylerde Karşılaşılan Problemler

-Dental Problemler

DDY'li çocuklarda anomali insidansı sağlıklı çocuklara göre daha fazladır ve anomaliler yarık şiddeti ile doğru orantılıdır (Ranta, 1982). Dişlerde sayı anomalileri sıklıkla görülmektedir (Mekikoglu & Karaca, 2004). Sayı anomalileri olarak eksik dişler ve süpernümerer dişler görülür. En sık eksikliği görülen dişler maksiller kanin veya lateral dişlerdir (Enacar, 1999; Vichi & Franchi, 1995). Sürnümerer olarak meziodens veya ekstra kesici diş yarık hattında (Akbulut, 2020) görülebilir ve bunlar genellikle gömülü kalır (Vichi & Franchi, 1995). Sayı anomalilerine ek

olarak, büyüklük, oluşum ve sürme süresi gibi dış anomalileri (Hellquist et al., 1979; Ranta, 1982), yer anomalileri, konik şekilli lateraller, sürme bozuklukları ve yarık çizgisine komşu dişlerde mine defektleri sıklıkla gözlenir (Chapple & Nunn, 2001; Hewson et al., 2001; Peterson et al., 1998; Turner et al., 1998). Bu anomaliler birçok çalışmada kavitelerin risk faktörleri olarak bildirilmiştir (Chapple & Nunn, 2001; Johnsen & Morris Dixon, 1984; Maciel et al., 2005).

-Gelişimsel Problemler

DDY'li hastalarda maksilla, uzayın her üç yönünde de gelişme geriliği gösterir. Dudak bölgesindeki skar dokusu nedeniyle maksillanın öne doğru gelişimi sınırlıdır, palatal bölgeye yapılan palatoplastiden dolayı transversal yönde darlık görülür ve vertikal yönde de gelişim eksiklikleri ortaya çıkar. Maksillada meydana gelen gelişme geriliği sagittal yönde Sınıf III maloklüzyona, vertikal yönde anterior açık kapanışa ve transversal yönde maksiller darlığa neden olur (Arndt, 1993).

-Konuşma Bozuklukları

Musculus levator veli palatini işlev bozukluğu nedeniyle fonasyon olumsuz yönde etkilenir. Ünsüz sesin çıkarılmasının gecikmesi (p, b, t, d, k, g) en sık görülen bulgudur. Anormal nazal rezonans ve artikülasyon güçlüğü dudak damak yarığı olan çoğu bireyde görülen diğer bir karakteristik özelliktir (Mitchell & Wood, 2000; Timmons et al., 2001).

-Kulak Enfeksiyonu

Östaki borusunu açan M. tensör veli palatini kasındaki fonksiyon bozukluğundan dolayı, orta kulak iltihabı görülür. Enfeksiyonların sıklıkla meydana geldiği zamanlarda işitme kayıpları görülebilmektedir. Bununla birlikte, ilişkili submukoz damak yarığı olduğunda insidans keskin bir şekilde artar (Mitchell & Wood, 2000; Sharma & Nanda, 2009).

-Beslenme Sorunları

Damak yarığı olan bir çocuk, yarık nedeniyle normal bir meme ucunu emmekte zorlanabilir. Bir bebeğin emme yeteneği iki faktörle ilişkilidir: dış dudakların gerekli emme hareketlerini gerçekleştirme yeteneği ve damağın gıda maddelerinin ağza itilebilmesi için ağız içinde gerekli basınç oluşumuna izin verme yeteneği. Çoğu bebek, uygun şekilde beslenmek için kişiselleştirilmiş veya özel bir emziğe ihtiyaç duyar. Bebeğin ve ane-babanın eve gitmeden önce meme ucunu kullanmaya alışması birkaç gün sürebilir (Mitchell & Wood, 2000).

Dudak Damak Yarıklı Bireylerde Tedavi

Multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. DDY tedavisinde bir ortodonti uzmanı, cerrahi işlemler için bir plastik cerrah, bir kulak burun boğaz uzmanı ve bir odyologdan oluşan bir ekiple çalışmak çok önemlidir (Akbulut, 2020). İşitme ve konuşma problemlerini ortadan kaldırmak için odyolog, genel sağlık durumunu takip etmek için bir çocuk doktoru, çocuğun okula başlama anında psikolojik olarak hazırlanması için bir çocuk psikoloğu, diş boşluklarının kontrolünü sağlamak için bir ortodonti uzmanı, ideal konuşma yeteneği için bir konuşma terapisti ve nihai estetik sonuçlar için bir protez uzmanı gereklidir (Bardach, 1990; Kuijpers-Jagtman, 2006; Kuijpers-Jagtman et al., 2000). DDY'nin tedavi süreci bebek doğar doğmaz başlar.

-Preoperatif Dönem

Dudak damak yarıklı bebeklerin tedavisinde ana hedef yarık olan burun, dudak, alveol ve damak kısımlarını normal anatomisine kavuşturmak. Bu tip hastalarda major sert ve yumuşak doku anomalileri görüldüğü için cerrahi öncesinde iskelet, kıkırdak ve yumuşak doku ilişkilerinin sağlanması gereklidir (Kucukkaraca). Bu amaçla 1950'li yıllarda McNeil dudak damak yarıklı bebeklerde yarık segmentlerini birbirlerine yaklaştıracak bir plak yapılması gerekliliğini belirtmiştir. Bebeklerden ölçü aldıktan sonra elde ettiği alçı modeli yarık hattından keserek, yarık bölgesini kapatacak şekilde mumlu bir set-up hazırlayarak bunu hastalara uygulamıştır (McNeil, 1948, 1950).

Tek taraflı DDY'li bireylerde daha küçük olan segment mediale doğru yer değiştirir ve segmentlerin ideal konumlarından uzak olması cerrahi restorasyon sırasında zorluklara yol açar. Bilateral yarıklarda her iki küçük segmentin medialden hem sağda hem de solda yer değiştirmesi ve premaksillanın önde konumlanması ark formunun sağlanmasında zorluklara neden olur. Bu nedenle bu durumlarda nazoalveolar şekillendirme uygulanmaktadır. Nazoalveolar Şekillendirme (NAŞ) 0–2 haftalık dönemde başlamalıdır (Grayson et al., 1999). Ayrıca bebeklerde genellikle DDY'ye eşlik eden kalp ve iskelet sistemi sorunlarına karşı önlem alınmalıdır (Georgiade et al., 1993).

Esenlik ve ark. (Esenlik et al., 2020) NAŞ hakkındaki literatürü hem yarar hem de sınırlamalar açısından gözden geçirmiştir. NAŞ tedavisi ile DDY'li çocuklarda olumlu değişiklikler gözlenmiştir. NAŞ hastaya, bakıcılara, cerraha ve topluma çeşitli faydalar sağlamaktadır. Bu faydalar: ameliyattan önce yarık deformitesinin şiddetinde azalma ve bunun sonucu olarak cerrahi sonuçlarda iyileşme, bakıcılar üzerindeki bakım yükünün azalması, revizyon ameliyatı ihtiyacının azalması ve bunun sonucunda

hasta ve toplum için genel bakım maliyetinin azalmasıdır (Esenlik et al., 2020).

Bebeklerde dudak operasyonları genellikle 3 ila 6 ay arasında yapılır. Damak ameliyatları genellikle 12-18 ay arasında yapılır (Gaggl et al., 1999; Kokavec et al., 2001; Rohrich et al., 2000). Bebek bu dönemde konuşmaya başladığı için bu ameliyat 18. aydan önce yapılmalıdır. Bu bebekler okula başladıklarında konuşmanın yanı sıra okumada da zorlanırlar. Aslında sağlıklı çocuklarda gözlenen okuma güçlüğü oranı, DDY'li çocuklarda gözlenen okuma güçlüğü oranı ile aynı olmasına rağmen, IDY'li çocuklarda bu oran %33'tür (Nandlal et al., 1999). Bebek 2,5 yaşına geldiğinde ses ve konuşma kalitesi açısından yeniden değerlendirilir.

-Erken Karma Dişlenme Dönemi

DDY'li hastalarda bu dönemde ortaya çıkan sorunlar sıklıkla ameliyat sonrası gelişen skar dokusunun maksilla gelişimi üzerindeki sınırlayıcı etkisine bağlı olmaktadır. Maksilladaki ark formu özellikle premaksillada daralma gösterir ve bu da çapraz kapanışa neden olur. Maksiller santral kesici dişler çapraz kapanışta ve rotasyonlu sürerler. Lateral ve kaninler yarık çizgisine komşu oldukları için onların sürmesi için sağlıklı bir kemik yoktur. Bu faktörlerden dolayı maksillada transversal yönde genişletme ihtiyacı vardır (Bishara & Staley, 1987; Haas, 1970). Santral ve lateral dişlerin yerleri düzeltilmelidir (Tindlund & Rygh, 1993; Tindlund et al., 1993). Ayrıca lateral ve kaninlerin sürmesini sağlamak için, 7 ila 10 yaşları arasında ikincil bir alveolar kemik grefti yapılır (Batra et al., 2004). İdeal olarak sekonder kemik grefti yarık bölgesindeki dişlerin sürmesini sağlamak için erken dönemde yapılmalıdır (Brattström & McWilliam, 1989; Kindelan & Roberts-Harry, 1999). Doucet ve ark. (Doucet et al., 2022) tarafından 6 yaş civarında gerçekleştirilen erken sekonder kemik grefti uygulamasının kraniyofasiyal büyüme sonuçlarının, geç sekonder kemik grefti uygulaması sonuçlarından daha olumlu olduğu tespit edilmiştir. Maksiller gelişim eksikliği de varsa bu dönemde yüz maskesine de başlanır (Barber & Sims, 1981; Ishikawa et al., 2000; Tindlund et al., 1993). DDY'li bireylerde hızlı maksiller genişleme ile birlikte yüz maskesi kullanımı maksiller protraksiyonda kullanılan etkili bir tekniktir (Haas, 1970; McNamara Jr, 1987; Turley, 1988).

-Farklı Dönemlerde Cerrahi Yaklaşımlar

Yarık dudak onarımı estetik açıdan önemli olsa da yarık damak onarımı fonksiyon açısından oldukça önemlidir. Yumuşak damak onarım teknikleri, gerektiğinde tek başına veya sert damak prosedürleriyle birlikte kullanılabilir. Günümüzde çoğu cerrah, levator kasının yeniden konumlandırılmasını sağlamak için ya bir intravelar veloplasti modifikasyonu,

ya da çift karşıt z-plasti ile iki flep palatoplastisi gerçekleştirir (Sitzman & Marcus, 2014).

Dudak damak yarığı olan hastalarda ciddi maksiller retrüzyonun düzeltilmesi için maksiller distraksiyon giderek daha fazla kullanılmaktadır (Susami et al., 2018). Hastanın büyüme ve gelişiminin tamamlanmasını takiben ortognatik cerrahi ve restoratif tedavileri planlanır. Genellikle alt çene geriye alınırken maksilla daha aşağı ve öne hareket ettirilir. Gerektiğinde geç greftleme veya tersiyer kemik grefti uygulanır (Batra et al., 2004; Lilja, 2003).

Dudak Damak Yarıklı Bireylerde Dijital Yaklaşımlar

Robotik yarık cerrahisi hem hastalar hem de cerrahlar için sayısız avantajı olan yeni ve heyecan verici bir alandır. Yardımcı sağlık uzmanlıklarında yapılan önceki araştırmalar, robotik yarık cerrahisinin fizibilite çalışmalarına giden yolu açmıştır. Son olarak, cerrahi robotların şu anda kullanımı, artan ameliyat süresi ve yüksek sermaye ve işletme maliyetleri nedeniyle uygulamada ekonomik zorluklar ortaya çıkarmaktadır ve gelecekte daha fazla sistem geliştirildikçe zamanla maliyetlerin düşeceği ve performansın artacağı umulmaktadır (Al Omran et al., 2019).

Geleneksel olarak, NAŞ cihazının üretiminde polivinilsiloksan (PVS) ölçü kullanılır, alçı model elde edilir ve oldukça yoğun el işçiliği gerekir. Tüm tedavi süresi boyunca, NAŞ cihazının haftada bir manuel olarak ayarlanması gerekir (Gong et al., 2020). Bilgisayar destekli tasarım ve hızlı prototip oluşturma teknolojilerinin sürekli gelişimi, başlangıçta oldukça yoğun el işçiliği prosedürlerine dayanan bu tarz apareylerin üretimine olanak tanır (Al Mortadi et al., 2013). Silikon ölçüden alçı modeller elde edilmekte ve lazer taraması için gönderilmektedir. İlk dijital modelden başlayarak, tersine mühendislik yazılımı ile bir dizi maksilla hareketini temsil eden dijital modeller sanal olarak tasarlanabilmekte ve elde edilen modeller hızlı prototipleme sistemi ile basılabilmektedir. Aparey setinin tamamı, bu katı modellere dayalı olarak üretilmekte ve klinikte zaman tasarrufu yapılabilmektedir (Gong & Yu, 2012; Yu et al., 2011).

Dijital dental modeller kullanılarak DDY'li hastalarda maksiller ark ve damaktaki değişiklikler detaylı olarak değerlendirilebilmekte ve geleneksel yöntemlerle karşılaştırılabilmektedir (Generali et al., 2017). Ağız içi tarama cihazlarıyla yenidoğanlardan ölçü alınabilmektedir ve bu yöntemin klasik yöntemle göre çok daha az invaziv olduğu ebeveynler tarafından belirtilmektedir (Dalessandri et al., 2019).

Sonuç

DDY için yapılacak en mükemmel şey, kesinlikle ilk etapta ortaya çıkmasını önlemektir. DDY’de birincil amaç, anne ve babaları eğitmektir. Dudak damak yarıkları, konuşma güçlüğü, estetik, yemek yeme, beslenme vb. gibi farklı yapı ve işlevleri etkileyen doğumsal kusurlardır. Ağız-yüz yarığı deformitesi olan hastaların fonksiyonel ve estetik açıdan iyiye ulaşabilmesi için doğru zamanda ve doğru yaşta tedavi edilmesi gerekir. DDY’li hastaların ruhsal durumları dikkate alınmalı, psikolojik rehabilitasyon ile moralleri her zaman desteklenmelidir. Bu hastalarda kapsamlı bir ortodontik tedavi gerekebilmektedir.

Kaynaklar

- Akbulut, Y. (2020). Approach to patients with cleft lip and palate in orthodontics. *Journal of Cleft Lip Palate Craniofacial Anomalies*, 7(1), 8.
- Al Mortadi, N., Eggbeer, D., Lewis, J., & Williams, R. J. (2013). Design and fabrication of a sleep apnea device using computer-aided design/additive manufacture technologies. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 227(4), 350-355.
- Al Omran, Y., Abdall-Razak, A., Ghassemi, N., Alomran, S., Yang, D., & Ghanem, A. M. (2019). Robotics in Cleft Surgery: Origins, current status and future directions. *Robotic Surgery: Research Reviews*, 6, 41.
- Altunhan, H., Annagür, A., Konak, M., Ertuğrul, S., Örs, R., & Koç, H. (2012). The incidence of congenital anomalies associated with cleft palate/cleft lip and palate in neonates in the Konya region, Turkey. *British Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 50(6), 541-544.
- Anastassov, G. E., & Joos, U. (2001). Comprehensive management of cleft lip and palate deformities. *Journal of oral maxillofacial surgery*, 59(9), 1062-1075.
- Arndt, W. V. (1993). Nickel titanium palatal expander. *Journal of Clinical Orthodontics*, 27(3), 129-137.
- Barber, A. F., & Sims, M. (1981). Rapid maxillary expansion and external root resorption in man: a scanning electron microscope study. *American Journal of Orthodontics*, 79(6), 630-652.
- Bardach, J. (1990). *Multidisciplinary management of cleft lip and palate*: WB Saunders Company.
- Batra, P., Sharma, J., Duggal, R., & Parkash, H. (2004). Secondary bone grafting in cleft lip and palate with eruption of tooth into the graft: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 22(1), 8-12.
- Bender, P. L. (2000). Genetics of cleft lip and palate. *Journal of Pediatric Nursing*, 15(4), 242-249.
- Bishara, S. E., & Staley, R. N. (1987). Maxillary expansion: clinical implications. *American Journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics*, 91(1), 3-14.
- Borcbakan, C. (1969). An analysis of 1000 cases of cleft lip and palate in Turkey. *The Cleft Palate Journal*, 6, 210-212.
- Brattström, V., & McWilliam, J. (1989). The influence of bone grafting age on dental abnormalities and alveolar bone height in patients with unilateral cleft lip and palate. *The European Journal of Orthodontics*, 11(4), 351-358.
- Chapple, J., & Nunn, J. (2001). The oral health of children with clefts of the lip, palate, or both. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 38(5), 525-528.

- Cobourne, M. T. (2004). The complex genetics of cleft lip and palate. *European Journal of Orthodontics*, 26(1), 7-16.
- Coleman Jr, J., & Sykes, J. M. (2001). The embryology, classification, epidemiology, and genetics of facial clefting. *Facial plastic surgery clinics of North America*, 9(1), 1-13.
- Dalessandri, D., Tonni, I., Laffranchi, L., Migliorati, M., Isola, G., Bonetti, S., Paganelli, C. (2019). Evaluation of a digital protocol for pre-surgical orthopedic treatment of cleft lip and palate in newborn patients: a pilot study. *Dentistry Journal*, 7(4), 111.
- Davis, J. S., & Ritchie, H. P. (1922). Classification of congenital clefts of the lip and palate: with a suggestion for recording these cases. *Journal of the American Medical Association*, 79(16), 1323-1327.
- Dostal, M., & Schubert, J. (1990). Further studies on protective effects of vitamins in cyclophosphamide-induced cleft palate. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 19(5), 308-311.
- Doucet, J.-C., Russell, K. A., Daskalogiannakis, J., Mercado, A. M., Hathaway, R. R., Semb, G., . . . Long Jr, R. E. (2022). Early secondary alveolar bone grafting and facial growth of patients with complete unilateral cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. doi:10.1177/1055665622108099
- Enacar, A. (1999). Control of midface growth in cleft lip and palate: Maxillary orthopedic and orthodontic treatment. *Ankara: Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Plastic Reconstructive Surgery*.
- Esenlik, E., Gibson, T., Kassam, S., Sato, Y., Garfinkle, J., Figueroa, A. A., Golinco, M. S. (2020). NAM Therapy, Evidence-Based Results. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 57(4), 529-531.
- Friedman, H. I., Sayetta, R. B., Coston, G. N., & Hussey, J. R. (1991). Symbolic representation of cleft Lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 28(3), 252-260.
- Gaggl, A., Schultes, G., & Kärcher, H. (1999). Aesthetic and functional outcome of surgical and orthodontic correction of bilateral clefts of lip, palate, and alveolus. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 36(5), 407-412.
- Generali, C., Primožic, J., Richmond, S., Bizzarro, M., Flores-Mir, C., Ovsenik, M., & Perillo, L. (2017). Three-dimensional evaluation of the maxillary arch and palate in unilateral cleft lip and palate subjects using digital dental casts. *European Journal of Orthodontics*, 39(6), 641-645.
- Georgiade, G. S., Georgiade, N. G., Riefkohl, R., Barwick, W. J., & Weatherley-White, R. (1993). Textbook of Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery. *Annals of Plastic Surgery*, 30(6), 571.

- Gong, X., Dang, R., Xu, T., Yu, Q., & Zheng, J. (2020). Full digital workflow of nasoalveolar molding treatment in infants with cleft lip and palate. *Journal of Craniofacial Surgery*, 31(2), 367-371.
- Gong, X., & Yu, Q. (2012). Correction of maxillary deformity in infants with bilateral cleft lip and palate using computer-assisted design. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology Oral Radiology*, 114(5), S74-S78.
- Gönül, B. C. (2012). *Yeni Doğan Dudak-Damak Yarıklı Bebeklerde, Yarık Tipinin Ve Şiddetinin, Sayısal Modeller Aracılığıyla Oluşturulan Yeni Bir Sınıflama Metodu Ile Belirlenmesi*. Marmara Üniversitesi (Turkey),
- Göymen, M., Akbulut, Y., & Sökücü, O. (2016). Evaluation of patients with cleft lip and palate in Southeastern Anatolian region. *Turkish Journal of Orthodontics*, 29(2), 44.
- Grayson, B. H., Santiago, P. E., Brecht, L. E., & Cutting, C. B. (1999). Presurgical nasoalveolar molding in infants with cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 36(6), 486-498.
- Haas, A. J. (1970). Palatal expansion: just the beginning of dentofacial orthopedics. *American Journal of Orthodontics*, 57(3), 219-255.
- Hellquist, R., Linder-Aronson, S., Norling, M., Ponten, B., & Stenberg, T. (1979). Dental abnormalities in patients with alveolar clefts, operated upon with or without primary periosteoplasty. *The European Journal of Orthodontics*, 1(3), 169-180.
- Hewson, A., McNamara, C., Foley, T., & Sandy, J. (2001). Dental experience of cleft affected children in the west of Ireland. *International Dental Journal*, 51(2), 73-76.
- Ishikawa, H., Kitazawa, S., Iwasaki, H., & Nakamura, S. (2000). Effects of maxillary protraction combined with chin-cap therapy in unilateral cleft lip and palate patients. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 37(1), 92-97.
- Johnsen, D. C., & Morris Dixon, M. (1984). Dental caries of primary incisors in children with cleft lip and palate. *Children*, 5(5).
- Johnston, M. C. (1990). Embryogenesis of cleft lip and palate. *Plastic surgery*.
- Jones, M. C. (1993). Facial clefting: etiology and developmental pathogenesis. *Clinics in Plastic Surgery*, 20(4), 599-606.
- Kernahan, D. A. (1971). The striped Y—a symbolic classification for cleft lip and palate. *Plastic Reconstructive Surgery*, 47(5), 469-470.
- Kernahan, D. A., & Stark, R. B. J. P. (1958). A new classification for cleft lip and cleft palate. *Plastic Reconstructive Surgery*, 22(5), 435-441.
- Kindelan, J., & Roberts-Harry, D. (1999). A 5-year post-operative review of secondary alveolar bone grafting in the Yorkshire region. *British Journal of Orthodontics*, 26(3), 211-217.

- Kirschner, R. E., & LaRossa, D. (2000). Cleft lip and palate. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 33(6), 1191-1215.
- Kokavec, R., Hedera, J., Fedeles, J., Janovic, J., Kratka, E., & Klimova, I. (2001). New trends in the complex treatment in the Cleft Centre in Bratislava. *Bratislavske lekarske listy*, 102(6), 290-293.
- Kucukkaraca, E. Dudak Damak Yarıkları ve Multidisipliner Tedavileri. *IN HEALTH SCIENCES*.
- Kuijpers-Jagtman, A. (2006). The orthodontist, an essential partner in CLP treatment. *B ENT*, 57.
- Kuijpers-Jagtman, A., Borstlap-Engels, V., Spauwen, P., & Borstlap, W. (2000). Team management of orofacial clefts. *Nederlands Tijdschrift Voor Tandheelkunde*, 107(11), 447-451.
- Lilja, J. (2003). Cleft lip and palate surgery. *Scandinavian Journal of surgery*, 92(4), 269-273.
- Maciel, S. P., Costa, B., & Gomide, M. R. (2005). Difference in the prevalence of enamel alterations affecting central incisors of children with complete unilateral cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 42(4), 392-395.
- Matthews, M. S., Cohen, M., Viglione, M., & Brown, A. S. (1998). Prenatal counseling for cleft lip and palate. *Plastic Reconstructive Surgery*, 101(1), 1-5.
- McNamara Jr, J. A. (1987). An orthopedic approach to the treatment of Class III malocclusion in young patients. *Journal of Clinical Orthodontics*, 21(9), 598-608.
- McNeil, C. (1948). Congenital cleft palate; a case of congenital cleft palate which required the fitting of a special appliance. *British Dental Journal*, 84(7), 137-141.
- McNeil, C. (1950). Orthodontic procedures in the treatment of congenital cleft palate. *The Dental Record*, 70(5), 126-132.
- Mekikoglu, S., & Karaca, I. (2004). Structure and function problems in patients with Cleft Lip and palate. *Akad Dent Dis Hekimligi Derg*, 6, 14-23.
- Mitchell, J. C., & Wood, R. J. (2000). Management of cleft lip and palate in primary care. *Journal of Pediatric Health Care*, 14(1), 13-19.
- Murray, J. C. (1995). Face facts: genes, environment, and clefts. *American Journal of Human Genetics*, 57(2), 227.
- Nandlal, B., Tewari, A., Utreja, A., Chari, P., & Raghunathan, N. (1999). Effects of variation of the timing of palatal repair on nasality of speech in complete cleft lip and palate children. *Journal of the Indian Society of Pedodontics Preventive Dentistry*, 17(4), 146-149.

- Nora, J. J., Sommerville, R. J., & Fraser, F. C. (1968). Homologies for congenital heart diseases: Murine models, influenced by dextroamphetamine. *Teratology*, 1(4), 413-416.
- Peterson, L. J., Ellis, E., Hupp, J. R., & Tucker, M. R. (1998). *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*: Mosby St. Louis.
- Raghavan, R., Sidhu, S., & Kharbanda, O. (1994). Craniofacial pattern of parents of children having cleft lip and/or cleft palate anomaly. *The Angle Orthodontist*, 64(2), 137-144.
- Rajesh, P., Rajesh, R., Narayanan, V., Baig, M., Prabhu, V., & Venkatesan, A. (2000). A clinical profile to assess the potential risk factors for cleft lip and palate. *Journal of the Indian Society of Pedodontics Preventive Dentistry*, 18(4), 147-150.
- Ranta, R. (1982). Comparison of tooth formation in noncleft and cleft-affected children with and without hypodontia. *ASDC Journal of Dentistry for Children*, 49(3), 197-199.
- RJ, G., & JJ, P. (1964). Syndromes of the head and neck. *New York*, 196-191.
- Rohrich, R. J., Love, E. J., Byrd, H. S., & Johns, D. F. (2000). Optimal timing of cleft palate closure. *Plastic Reconstructive Surgery*, 106(2), 413-421.
- Sadler, T. W. (2018). *Langman's medical embryology*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Sharma, R. K., & Nanda, V. (2009). Problems of middle ear and hearing in cleft children. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 42(S 01), S144-S148.
- Sitzman, T. J., & Marcus, J. R. (2014). *Cleft lip and palate: Current surgical management*: Elsevier.
- Susami, T., Mori, Y., Ohkubo, K., Takahashi, M., Hirano, Y., Saijo, H., & Takato, T. (2018). Changes in maxillofacial morphology and velopharyngeal function with two-stage maxillary distraction-mandibular setback surgery in patients with cleft lip and palate. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 47(3), 357-365.
- Timmons, M., Wyatt, R., & Murphy, T. (2001). Speech after repair of isolated cleft palate and cleft lip and palate. *British Journal of Plastic Surgery*, 54(5), 377-384.
- Tindlund, R. S., & Rygh, P. (1993). Maxillary protraction: different effects on facial morphology in unilateral and bilateral cleft lip and palate patients. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 30(2), 208-221.
- Tindlund, R. S., Rygh, P., & Bøe, O. E. (1993). Intercanine widening and sagittal effect of maxillary transverse expansion in patients with cleft lip and palate during the deciduous and mixed dentitions. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 30(2), 195-207.
- Tolarová, M. M., & Cervenka, J. (1998). Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *American Journal of Medical Genetics*, 75(2), 126-137.

- Trotman, C.-A., Collett, A. R., McNamara Jr, J. A., & Cohen, S. R. (1993). Analyses of craniofacial and dental morphology in monozygotic twins discordant for cleft lip and unilateral cleft lip and palate. *The Angle Orthodontist*, 63(2), 135-140.
- Turley, P. K. (1988). Orthopedic correction of Class III malocclusion with palatal expansion and custom protraction headgear. *Journal of Clinical Orthodontics*, 22(5), 314-325.
- Turner, C., Zagirova, A., Frolova, L., Courts, F. J., & Williams, W. N. (1998). Oral health status of Russian children with unilateral cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 35(6), 489-494.
- Türkbay, D., Canpolat, F. E., Derme, T., Altuğ, N., & Yılmaz, Y. (2020). Özel olarak seçilmiş majör konjenital anomalilerin doğumdaki yaygınlığı: Üçüncü basamak bir doğum hastanesinde altı yıllık deneyim. *Türk Pediatri Arşivi*, 55(4).
- Veau, V. (1931). L'aponevrose et les muscles. In *Division Palatine*: Masson Paris.
- Vichi, M., & Franchi, L. (1995). Abnormalities of the maxillary incisors in children with cleft lip and palate. *ASDC Journal of Dentistry for Children*, 62(6), 412-417.
- Wyszynski, D. F. (2002). *Cleft Lip and Palate: from origin to treatment*: Oxford university press.
- Yu, Q., Gong, X., Wang, G.-M., Yu, Z.-Y., Qian, Y.-F., & Shen, G. (2011). A novel technique for presurgical nasoalveolar molding using computer-aided reverse engineering and rapid prototyping. *Journal of Craniofacial Surgery*, 22(1), 142-146.

“

Bölüm 10

HEMODİYALİZ HASTALARINDA YORGUNLUĞU AZALTMAK İÇİN KULLANILAN TAMAMLAYICI TERAPİLER

Melek YEŞİL BAYÜLGEN¹

”

¹Öğr. Gör. Dr., Kurum Bilgisi: Mersin Üniversitesi Hastanesi, Mersin/TÜRKİYE, ORCID: 0000-0002-8901-8375, E-posta: myesilb@gmail.com

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) önemli bir uluslararası sağlık problemidir. Dünya çapında 600 milyondan fazla insanın bu hastalığa sahip olduğu tahmin edilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2018). KBH tedavisinde renal replasman tedavisi (hemodiyaliz ve periton diyaliz) ve/veya böbrek nakli yapılmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2018; Yaman & Yılmaz, 2014). Türkiye Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği ortak raporuna göre 2017 yılı sonu itibariyle ülkemizde toplam 77311 hastaya RRT uygulanmıştır. RRT'sinin yaygın tedavi şekli %75,8 ile hemodiyalizdir (Süleymanlar, Ateş & Seyhani, 2019). Hemodiyaliz tedavisi olumlu sonuçların yanı sıra farklı sorunlara (fiziksel, ruhsal, sosyal ve ekonomik) ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bunlardan en sık görülen sağlık problemi yorgunluktur (%60-%97) (Horigan, 2012). Yorgunluğun daha çok atık ürünlerin birikmesi, inflamatuvar süreçler, düşük sodyum diyaliz çözeltileri, yüksek ultrafiltrasyon, fizyolojik değişiklikler, uyku bozuklukları, diyetteki ciddi kısıtlılıkların psikolojik etkileri ve tüm bu nedenlere bağlı olarak bireyin günlük yaşantısını devam ettirmedeki zorluklar nedeniyle yaşanıldığı ve hastaların yaşam kalitesini de olumsuz etkilediği düşünülmektedir (Akyol, Yildirim, Toker & Yavuz, 2011; Saeed, Islahudin, Makmor-Bakry & Redzuan, 2018). KBH veya hemodiyaliz nedeniyle oluşan yorgunluğu kontrol altına almak, yaşam kalitesi ve konforunu artırmak için çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Yorgunluğu gidermek veya hafifletmek için kullanılan farmakolojik yöntemler; L-karnitin, büyüme hormonu, C vitamini, anemiyi kontrol etmek için eritropoietin ve diğer çeşitli ilaçları (antidepressan, kortikosteroidler vb) içermektedir (Horigan, Rocchiccioli & Trimm, 2012). Farmakolojik tedavilerin yaşanan semptomlar üzerine etkinliği olmasına rağmen yan etkilerinin (bulantı, kusma, mide rahatsızlığı, ishal ve uyku bozuklukları gibi) fazla görülmesi nedeniyle hastaların her geçen gün tamamlayıcı tedavi uygulamalarına ilgisi artmaktadır (Motedayen, Nehrir, Tayebi, Ebadi & Einollahi, 2014). Aromaterapi, akupunktur, akupressur, masaj terapi, müzik terapi, refleksoloji, reiki, gevşeme egzersizleri (relaksasyon) ve yoga gibi uygulamalar hastaların tercih ettiği tamamlayıcı tedavi yöntemlerindendir. Tamamlayıcı ve bütünleştirici terapiler, yorgunluk şiddetinin azalması ve hastanın yorgunluk yönetiminde aktif olarak rol alması açısından önemlidir (Motedayen ve ark., 2014; Astroth, Russell & Welch, 2013; Amini, Goudarzi, Mosoudi, Ahmadi & Momeni, 2016; Yurtkuran, Alp, Yurtkuran & Dilek, 2007; Eğlence, Karataş & Taşçı, 2013; Özdemir, Ovayolu & Ovayolu, 2013; Unal & Balci Akpınar, 2016). Hemodiyaliz hastalarının daha çok hemodiyaliz semptomlarını gidermek, fiziksel, zihinsel, duygusal, sosyal ve ruhsal yönden kendini iyi hissetmek, medikal tedavinin etkinliğini art-

tırmak, yaşamı tehdit eden durumlarda hastalığın kontrolünü sağlamak, diyalize girmeyi geciktirmek, yaşam kalitesini ve konfor düzeyini artırmak için tamamlayıcı tedavi yöntemlerini tercih ettiği belirlenmiştir (Ak-yol ve ark., 2011; Saeed ve ark., 2018). Bu derlemenin amacı, hemodiyaliz hastalarında yorgunluğu azaltan tanımlayıcı tedavilerin incelenmesidir.

Aromaterapi

Vücudu, zihni ve ruhu iyileştirmek için çeşitli şekillerde bitkilerden elde edilen çeşitli yağların ve doğal bitki özlerinin tedavi amacıyla kullanılmasıdır (The National Association for Holistic Aromatherapy; Tayfun, 2019). Bitkisel yağlar, topikal olarak ve inhalasyon yoluyla uygulanmaktadır. Esansiyel yağlar düşük dozlarda, masaj için ya da çevreye güzel koku sağlamak amacıyla kullanılabilir. Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda aromaterapinin yorgunluğun yanı sıra, uyku, kasıntı, stres, depresyon ve kaygıyı azalttığı belirlenmiştir (Shahgholian, Dehghan, Mortazavi, Gholami & Valiani, 2010; Tayebi, Dehkordi, Ebadi, Sahraei & Einollahi, 2015; Muz & Taşçı, 2017; Biçer & Demire, 2017). Ahmady ve arkadaşları (2019) tarafından hemodiyaliz hastası ile yapılan araştırmada Her gün sabah akşam olacak şekilde toplamda 14 gün yapılan aromaterapi uygulamasının yorgunluğu azalttığı belirtilmiştir (Ahmad, Rezaeib & Khatonyb, 2019). Karadag ve Samancıoğlu Bağlama (2019), hemodiyaliz hastalarında yaptığı çalışmada 30 gün süre ile haftada 2-3 kez uygulanan aromaterapinin yorgunluğu ve anksiyete düzeyini azalttığı saptanmıştır (Karadag & Samancıoğlu Bağlama, 2019). Hassanzadeh ve arkadaşları (2018) hemodiyaliz hastalarına 4 hafta boyunca günde iki kez yapılan lavanta inhalasyon aromaterapi ve benson kas gevşeme egzersizlerinin kontrol grubuna göre yorgunluğu azalttığı, her iki uygulamanın karşılaştırılmasında aromaterapinin Benson kas gevşeme tekniklerine göre yorgunluğu azaltmada daha etkili olduğu görülmüştür (Hassanzadeh, Kiani, Bouya & Zarei, 2018). Muz ve Taşçı'nın (2017) hemodiyaliz hastalarında 30 gün boyunca her gün uygulanan aromaterapinin uyku kalitesini artırdığı, yorgunluk seviyesini ve şiddetini azalttığı saptanmıştır (Muz & Taşçı, 2017). Biçer ve Demir (2017) hemodiyaliz hastasına bir haftada üç kez yapılan aromaterapinin plasebo grubuna göre yorgunluğu azalttığı belirlenmiştir (Biçer & Demire, 2017). Kabiri ve arkadaşları (2018) çalışmasında aromaterapinin yorgunluk skorunu azalttığı ve hastalarda kullanılabileceği belirlenmiştir (Kabiri, Hassanpour-Dehkordi & Dris, 2018).

Refleksoloji

Refleksoloji uzun bir geçmişe sahip tamamlayıcı tedavi uygulamalarından biridir. Belirli parmak ve el teknikleri kullanılarak, endokrin bezlerine tekabül eden el ve ayaklardaki tüm vücut bölgelerine, organlara ve refleks noktalarına fiziksel basınç uygulanmasıdır (Özdemir ve ark., 2013). Bu yöntem fizyolojik bir rahatlama sağladığı, kan ve lenf akışını sağladığı, kasları, eklemleri ve tendonları yumuşattığı ve iyileştirdiği, kasları güçlendirdiği, yorgunluğu önemli ölçüde azalttığı, uyku kalitesini iyileştirdiği ve ağrıyı azalttığı bildirilmiştir. KBH ve hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda refleksolojinin yorgunluk, kramp, uyku, ağrı ve duygusal sorunlar üzerine etkili olduğu belirlenmiştir (Özdemir ve ark., 2013; Sharifi, Navidian, Jahantigh & Lori, 2019; Oh, 2002). Özdemir ve arkadaşları (2013) hemodiyaliz hastalarına haftada 3 kez yaptıkları refleksoloji uygulamasının yorgunluk, ağrı ve krampları azalttığı belirtilmiştir (Özdemir ve ark., 2013). Unal ve Balci Akpınar (2016) tarafından hemodiyaliz hastalarına 4 hafta boyunca haftada iki kez refleksoloji ya da sırt masajı uygulaması uygulanmış. Araştırmada her iki grup uygulamasının yorgunluğu azaltmada etkili olduğu ve refleksolojinin sırt masajına göre yorgunluğu azaltmada daha etkili olduğu belirlenmiştir (Unall & Balci Akpınar). Roshanravan ve arkadaşları (2016), HD tedavisi alan hastalarda ayak refleksolojisinin yorgunluk üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada refleksoloji uygulamasının yorgunluk düzeyini azalttığı belirlenmiştir (Roshanravan ve ark., 2016). Ahmadidarrehshima ve arkadaşları (2018), HD tedavisi alan hastalarda ayak refleksolojisi ve sırt masajı uygulamasının yorgunluğun şiddeti üzerine etkisini inceledikleri yarı deneysel çalışmada, toplam 3 hafta boyunca haftada 2 gün ayak refleksolojisi ve sırt masajı uygulamalarında, ayak refleksolojisi uygulanan grubun sırt masajı grubuna göre yorgunluk düzeyinin daha düşük olduğunu saptanmıştır (Ahmadidarrehshima, Mohammadpourhodki, Ebrahimi, Keramati & Dianatinasab, 2018). Sharifi ve arkadaşları (2019) tarafından hemodiyaliz hastalarına bir haftada 3 kez refleksoloji uygulanan araştırmada, refleksolojinin yorgunluk şiddetini azalttığı belirlenmiştir (Sharifi ve ark., 2019). Shady ve Ali (2019) hemodiyaliz hastalarına 3 hafta boyunca haftada 3 kez hemodiyalizden sonrası 40 dakikalık refleksoloji uygulanan çalışmada refleksolojinin yorgunluk seviyesini azalttığı, uyku düzenini sağladığı, kişilerde fiziksel ve duygusal iyileşme sağladığı belirlenmiştir (Shady & Ali).

Akupresur

Akupunktur noktalarının parmaklarla uyarıldığı geleneksel Çin tıbbına dayanmaktadır. Akupresur uygulamasına iğnesiz akupunkturda denilmektedir. Akupresur, sağlık ve konforu teşvik etmek amacıyla yaşam

enerjisi dengesini uyarmak için akupunktur ve akupunktur noktalarına basınç uygulanarak yapılan, girişimsel olmayan bir tamamlayıcı tedavi yöntemidir (Tsay, 2004). Vücutta enerji taşıyan meridyenler üzerinde bulunan akupunktur noktalarına parmaklar, avuç içi, küçük taneli tohumlar, tenis topları veya özel stimülasyon cihazlarıyla basınç uygulayarak yapılmaktadır (Ovayolu, Ovayolu, Güngörmüş & Karadağ, 2015; Ovayolu & Ovayolu, 2013). Akupresür, nörotransmitterlerin konsantrasyonunu ayarlayarak, sinir yollarındaki adrenokortikotropik hormonların ve hidrokstriptamin-5 konsantrasyonlarını düşürerek ve gevşemeyi artırır hemodiyaliz uygulanan hastalarda oluşan semptomları azaltmaktadır (Dehghanmehr, Sargazi, Biabani, Nooraiein & Allahyariet, 2019). Sabouhi ve arkadaşları tarafından hemodiyaliz hastaları ile yapılan araştırmada haftada 3 gün toplamda 4 hafta yapılan akupresür uygulamasının plasebo ve kontrol grubuna göre, yorgunluğu azaltmada etkili olduğu saptanmıştır (Sabouhi, Kalani, Valiani, Mortazavi & Bemanian, 2013). Tsay (2004) hemodiyaliz hastalarına 4 hafta boyunca haftada 3 gün 15 dakika yapılan akupresürün yorgunluğu, depresyonu azalttığı ve uyku kalitesini artırdığı belirlenmiştir (Tsay, 2004)). Cho ve Tsay (2004) hemodiyaliz hastalarına 4 hafta boyunca haftada 3 gün 12 dakika yapılan akupresürün yorgunluğu ve depresyonu azalttığı belirlenmiştir (Cho & Tsay, 2004). Eğlence ve arkadaşları (2013) hemodiyaliz hastalarına bir ay boyunca haftada 3 kez akupunktur kalemi kullanılarak uygulanan akupresürün yorgunluğu azaltmada etkili olduğu belirlenmiştir (Eğlence ve ark., 2013). Chun ve Park (2016) hemodiyaliz hastalarında 10 hafta boyunca haftada 1 kez kulak akupresürü uygulamasının hem kaşıntıyı hem de yorgunluğu azaltmada etkili olduğu belirlenmiştir (Chun & Park, 2016).

Yoga

Yoga stresi, kaygıyı azaltmak, bireylerde fiziksel ve zihinsel refahı arttırmak ve hastalığa ya da tedaviye bağlı oluşan semptomların giderilmesine yardımcı olmak amacıyla fiziksel hareketler, özel nefes teknikleri ve meditasyonu içeren uygulamalardır (Torgutalp, 2018; KauricKlein, 2019). Yoganın hemodiyaliz hastalarında hastalığa veya tedaviye bağlı semptomları (yorgunluk, uyku problemleri gibi) azalttığı, kronik inflamasyonu, depresyon, stres ve kaygıyı azalttığı, aerobik kapasiteyi geliştirdiği, diyastolik, sistolik kan basınçları ve kalp üzerinde olumlu etkisinin olduğu ve yaşam kalitesini arttırdığı belirtilmiştir (KauricKlein, 2019). Yurtkuran ve arkadaşları (2007) çalışmasında 3 ay boyunca günde iki kez uygulanan yoganın hemodiyaliz hastalarında ağrı ve yorgunluğu azaltmada, uyku bozuklukları, kavrama gücü ve kan parametreleri (üre, kreatin, kolesterol, eritrosit, hematokrit düzeyi) üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (Yurtkuran ve ark., 2007).

Reiki

Rei “her yerde var olan”, Ki ise “yaşam enerjisi” anlamına gelmektedir. Reikinin temeli, vücudun enerji merkezinde blokaj/tıkanıklık oluşması sonucunda hastalık veya dengesizliğin meydana gelmesi ve tıkanıklığın çözülmesi/iyileşmesinin sağlanması için bir uygulayıcı vasıtası ile ihtiyacı olan kişiye evrensel enerjinin aktarılmasına dayalıdır (Miles & True, 2003). Reiki enerjisi vücutta kan-lenf dolaşımı ve parasempatik sistem aktivitesi artırarak, immünoglobulin A seviyesi yükselmesi ve kortizol gibi stres hormonlarının salınmasını azaltarak gevşeme sağlamaktadır Böylece yorgunluk, ağrı, anksiyete, depresyon ve stresi azaltma, kan basıncı, kalp hızı ve solunum hızı gibi yaşam bulgularının normal düzeye ulaşmasını sağlamaktadır (Yeşil Bayülgen & Yeşil, 2021). Zins ve arkadaşları (2018) tarafından hemodiyaliz sırasında uygulanan reikin bireylerin ağrı, yorgunluk ve depresyon düzeyine etkisine baktıkları çalışmada; her hafta hemodiyaliz başladıktan yaklaşık bir saat sonra vücutta bulunan her bir bölgeye dört dakika olacak şekilde reiki uygulaması sonucunda hastaların ağrı, yorgunluk ve depresyon semptomlarında azalma olduğu saptanmıştır (Zins, Hooke & Gross, 2021). Yeşil Bayülgen (2022) çalışmasında hemodiyaliz hastalarına uygulanan 12 seans uzaktan Reikin hastalarda yorgunluk şiddetini azaltarak hasta konforunu artırdığı belirlenmiştir (Yeşil Bayülgen, 2022). Akın (2022) tarafından yapılan çalışmada hastalara hemodiyaliz sırasında uygulanan 10 seans Reikin hastaların ağrı, yorgunluk ve kaşıntı semptomlarını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (Akın, 2022).

Müzik Terapi

Bireylerin duygusal, fiziksel ve zihinsel sağlığı iyileştirmeyi, sürdürmeyi ve geliştirmeyi amaçlayan terapötik bir ilişki içinde müziğin (müzikal seslerin ve melodinin) sistematik kullanımıdır (Warth, Keßler, Hil-lecke & Bardenheueret, 2015). Müzik terapi uygulaması, hipofiz bezini uyarılmasıyla endorfinin salınımı arttırmakta ve sonucunda ağrı, anksiyete azaltmakta ve algılama üzerine ise olumlu etki yapmaktadır (Ovayolu ve ark., 2015). Haghi ve arkadaşları (2019) yaptığı çalışmada, hastalara bir ay boyunca haftada 3 kez 30 dakikalık yapılan müzik terapinin hastaların kaygı ve yorgunluk düzeyini azalttığı belirlenmiştir (Haghi, Zadeh & Vafayee, 2019).

Masaj Terapi

En eski tamamlayıcı tedavi yöntemidir. Masaj deri ve deri altında bulunan duyarlı reseptörlerin uyarılmasını sağlayarak kapı kontrol mekanizmasını aktif hale getirir ve beta endorfinlerin salınmasını sağlayarak ağrı azaltır. Ayrıca gevşemeyi teşvik etmek için kas spazmlarını azaltarak

kan ve lenf dolaşımını hızlandırır böylece kişilerin metabolik atıkların vücuttan atılmasına yardımcı olarak kişilerin yorgunluğunu azaltarak rahatlamasını sağlar (Çeçen & Lafcı, 2021). Kang ve Kim (2008), HD tedavisi alan hastalarda aroma el masajının etkisini belirlemeye yönelik yaptıkları araştırmalarında, aroma el masajının yorgunluk, kaşıntı ve stresi azaltmada etkili olduğu belirlenmiştir (Kang & Kim, 2008). Hasankhani ve arkadaşları (2013) hemodiyaliz hastasında uyguladıkları sırt masajının yorgunluğu azalttığı belirtilmiştir (Hasankhani, Ghaderi, Lakdizaji & Nahamin, 2013). Shahdadi ve arkadaşları (2016) hemodiyaliz hastalarında 3 hafta boyunca haftada 2 gün uyguladıkları sırt masajının yorgunluğu azaltmada etkili bir hemşirelik müdahalesi olduğunu belirlenmiştir (Shahdadi, Hodki, Aliabadi, Sheikh & Moghadasi, 2016). Çeçen ve Lafcı'nın (2021) yaptığı çalışmada, hastalara 4 hafta boyunca haftada 3 kez 8 dakikalık yapılan el ve ayak masajının hastaların yorgunluk düzeyini azalttığı belirlenmiştir (Çeçen & Lafcı, 2021). Habibzadeh ve arkadaşları (2020) 8 hafta boyunca hemodiyaliz uygulanan hastalara papatya yağı, badem yağı veya yağsız ayak masajı yaptıkları araştırmada, ayak masajının yorgunluğu azaltmada ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olduğu belirlenmiştir (Habibzadeh, Dalavan, Alilu, Wardle, Khalkhali & Nozad, 2020).

Gevşeme Egzersizleri (Relaksasyon)

İnsan vücudunda yüzden ayaklara kadar belli kas gruplarının kasılmasının ve gevşemesinin sağlandığı bir tür egzersizdir. Bu uygulamanın temel amacı, bireylerin kaslardaki gerginlik ile gevşeme arasındaki farkı hissedebilmeleri ve gerginlik durumunda kendi kendine gevşemeyi öğrenebilmeleridir (Turgay, Özdemir Eler, Ökdem & Kaya, 2020). Siregar ve Nasution'ın (2016) yaptığı araştırmada progresif kas gevşetme egzersizlerinin hastaların yorgun seviyesini azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı belirlenmiştir (Siregar & Nasution, 2016). Amini ve arkadaşları (2016) hemodiyaliz hastalarına 60 gün boyunca günlük olarak gevşeme egzersizleri veya aerobik egzersiz yaptırdığı çalışmada progresif gevşeme egzersizlerinin uyku kalitesini artırdığı, hastaların kaygı ve yorgunluk düzeyini azalttığı belirlenmiştir (Amini ve ark., 2016). Kaplan Serin ve arkadaşları (2020) hemodiyaliz hastalarında progresif gevşeme egzersizlerinin yorgunluk ve ağrı şiddetini azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı belirlenmiştir (Kaplan Serin, Ovayolu & Ovayolu, 2020).

SONUÇ

Yorgunluk hemodiyaliz tedavisi alan hastaların yaşadığı yaygın bir sağlık problemi olup, bireyin fiziksel, zihinsel ve ruhsal sağlığını olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini azaltmaktadır. Hemodiyaliz geçici bir tedavi olmayıp ömür boyu devam eden bir süreç olduğu için hastaların hem hastalığa hem de tedaviye bağlı gelişen semptomları azaltıcı uygulamaları bilmesi önemlidir. Aromaterapi, akupresur, reiki, yoga, müzik terapi, refleksoloji ve gevşeme egzersizleri gibi yöntemlerin yorgunluk şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu uygulamaların yan etkisinin olmaması, ucuz ve öğrenilebilir olması açısından da hastaların kullanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Ahmad S, Rezaeib M, Khatonyb A. (2019). Comparing effects of aromatherapy with lavender essential oil and orange essential oil on fatigue of hemodialysis patients: A randomized trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 36, 64-66.
- Ahmadidarrehsima S, Mohammadpourhodki R, Ebrahimi H, Keramati M, Dianatinasab M. (2018). Effect of foot reflexology and slow stroke back massage on the severity of fatigue in patients undergoing hemodialysis: A semi-experimental study. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 15(4), 1-6.
- Akın BŞ. (2022). Hemodiyaliz Hastalarında Reiki Uygulamasının Ağrı, Yorgunluk Ve Kaşıntı Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Sivas.
- Akyol AD, Yildirim Y, Toker E, Yavuz B. (2011). The use of complementary and alternative medicine among chronic renal failure patients. *Journal of Clinical Nursing*, 20, 1035-1043.
- Amini E, Goudarzi I, Mosoudi R, Ahmadi A, Momeni A. (2016). Effect of progressive muscle relaxation and aerobic exercise on anxiety, sleep quality, and fatigue in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(12), 1634-9.
- Astroth KS, Russell CL, Welch JL. (2013). Non-pharmaceutical fatigue interventions in adults receiving hemodialysis: a systematic review. *Nephrology Nursing Journal*, 40(5), 407-417.
- Bıçer S, Demir G. (2017). The effect of aromatherapy inhalation on fatigue level in individuals undergoing hemodialysis therapy. *International Journal of Caring Sciences*, 10(1), 162.
- Cho YC, Tsay SL. (2004). The effect of acupressure with massage on fatigue and depression in patients with end-stage renal disease. *Journal of Nursing Research*, 12(1), 51-59.
- Chun Y, Park S. (2016). Effects of the auricular acupressure on pruritus and fatigue in hemodialysis patients. *Korean Journal of Adult Nursing*, 28(4), 436-446.
- Çeçen S, Lafcı D. (2021). The effect of hand and foot massage on fatigue in hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 43, 101344.
- Dehghanmehr S, Sargazi GH, Biabani A, Nooraein S, Allahyariet J. (2019). Comparing the effect of acupressure and foot reflexology on anxiety and dep-

ression in hemodialysis patients: A clinical trial. *Clinical Trial, Medical Surgial Nursing Journal*, 8(4), e100386.

Eğlence R, Karataş N, Taşcı S. (2013). The effect of acupressure on the level of fatigue in hemodialysis patients. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 19(6), 23-31.

Habibzadeh H, Dalavan OW, Alilu L, Wardle J, Khalkhali H, Nozad A. (2020). Effects of foot massage on severity of fatigue and quality of life in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*, 8(2), 92-102.

Haghi S, Zadeh SM, Vafayee M. (2019). The Effect of music on fatigue and anxiety of patients undergoing hemodialysis. *Advances in Nursing and Midwifery*, 29(1), 20-25.

Hasankhani H, Ghaderi F, Lakdizaji S, Nahamin M. (2013). The effect of the slow-stroke back massage on fatigue of dialyzed patients. *International Research Journal of Applied and Basic Sciences*, 4(10),3004-3008.

Hassanzadeh M, Kiani F, Bouya S, Zarei M. (2018). Comparing the effects of relaxation technique and inhalation aromatherapy on fatigue in patients undergoing hemodialysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 31, 210-214.

Horigan A. (2012). Fatigue in hemodialysis patients: A review of current knowledge. *Journal of Pain and Symptom Management*, 44(5),715-724.

Horigan A, Rocchiccioli J, Trimm D. (2012). Dialysis and fatigue: implications for nurses--a case study analysis. *Medical Surgial Nursing*, 21(3), 158-75.

Kabiri F, Hassanpour-Dehkordi A, Dris F. (2018). Effects of massage therapy and aromatherapy on fatigue in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Herbmед Pharmacology*, 7(3), 141-7.

Kang SJ, Kim NY. (2008). The effects of aroma hand massage on pruritus, fatigue and stress of hemodialysis patients. *Korean Journal of Adult Nursing*, 20(6), 883-894.

Karadag E, Samancioglu Baglama S. (2019). The Effect of aromatherapy on fatigue and anxiety in patients undergoing hemodialysis treatment. *Holistic Nursing Practice*, 33(4), 222-229.

Kaplan Serin E, Ovayolu N, Ovayolu Ö. (2020). The Effect of progressive relaxation exercises on pain, fatigue, and quality of life in dialysis patients. *Holistic Nursing Practice*, 34(2),121-128.

KauricKlein Z. (2019). Effect of yoga on physical and psychological outcomes in patients on chronic hemodialysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 34, 41-45.

Motedayen Z, Nehrir B, Tayebi A, Ebadi A, Einollahi B. (2014). The effect of the physical and mental exercises during hemodialysis on fatigue: A controlled clinical trial. *Nephro-Urology Monthly*, 6(4), e14686.

- Miles P, True G. (2003). Reiki- review of a biofield therapy history, theory, practice, and research. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 9(2), 62-71.
- Muz G, Taşcı S. (2017). Effect of aromatherapy via inhalation on the sleep quality and fatigue level in people undergoing hemodialysis. *Applied Nursing Research*, 37, 28-35.
- Oh SY. (2002). The effects of hand reflexology on saeng-chi and immunity in ESRD patients. *Journal of Korean Academy of Fundamentals of Nursing*, 9, 213-225.
- Ovayolu N, Ovayolu Ö, Güngörmüş Z, Karadağ G. (2015). Böbrek yetmezliğinde tamamlayıcı tedaviler. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 10(1), 40-46.
- Ovayolu Ö, Ovayolu N. (2013). Semptom yönetiminde kanıt temelli tamamlayıcı yöntemler. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(1), 83-98.
- Özdemir G, Ovayolu N, Ovayolu Ö. (2013). The effect of reflexology applied on hemodialysis patients with fatigue, pain and cramps. *International Journal of Nursing Practice*, 19, 265-73.
- Roshanravan M, Jouybari L, Taghanaki HB, Vakili M, Sanagoo A, Amini Z. (2016). Effect of foot reflexology on fatigue in patients undergoing hemodialysis: A sham controlled randomized trial. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 26 (137), 32-41.
- Saeed S, Islahudin F, Makmor-Bakry M, Redzuan A. (2018). The practice of complementary and alternative medicine among chronic Kidney disease patients. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, 8(3), 30-36.
- Sabouhi F, Kalani L, Valiani M, Mortazavi M, Bemanian M. (2013). Effect of acupressure on fatigue in patients on hemodialysis. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 18(6), 429-434.
- Siregar CT, Nasution RA. (2016). Progressive muscle relaxation techniques effectiveness against the difference of fatigue level of patients undergoing hemodialysis in Medan. *Advances in Social Science, Education and Humanities Research (ASSEHR)*, 81, 523-527.
- Shady RHA, Ali HMA. (2019). Effect of reflexology foot message on fatigue level for patients undergoing hemodialysis. *International Journal of Nursing*, 6(1), 151-170.
- Shahdadi H, Hodki RM, Aliabadi A, Sheikh A, Moghadasi A. (2016). The effect of slow stroke back massage on fatigue in patients undergoing hemodialysis: A randomized clinical trial. *International Journal of Pharmacy & Technology*, 8(3), 16016-16023.

- Shahgholian N, Dehghan M, Mortazavi M, Gholami F, Valiani M. (2010). Effect of aromatherapy on pruritus relief in hemodialysis patients. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 15(4), 240-244.
- Sharifi S, Navidian A, Jahantigh M, Lori AS. (2019). Investigating the impact of foot reflexology on severity of fatigue in patients undergoing hemodialysis: A clinical trial study. *Medical Surgical Nursing Journal*, 7(1), 1-5.
- Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. (2019). Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu 2018, Ankara, 1-142.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye böbrek hastalıkları önleme ve kontrol programı (2018-2023). Ankara. 20 Aralık 2022 tarihinde <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kronikhastaliklar-haberler/turkiye-bobrek-hastaliklari-onleme-ve-kontrol-programi-2018-2023.html> adresinden erişildi.
- The National Association for Holistic Aromatherapy (NAHA). 14 Kasım 2022 tarihinde <https://naha.org/explore-aromatherapy/about-aromatherapy/> adresinden erişildi.
- Tayfun K. (2019). Aromatheraphy. *Journal Biotechnology and StrategicHealth Research*, 3, 67-73.
- Tayebi A, Dehkordi AK, Ebadi A, Sahraei H, Einollahi B. (2015). The effect of aromatherapy with lavender essential oil on depression, anxiety and stress in hemodialysis patients: A clinical trial. *Evidence-Based Spine-Care Journal*, 5(2), 65-74.
- Torgutalp ŞŞ. (2018). Yoga pratiğindeki asana, pranayama ve meditasyonun beyin dalgaları üzerine etkisi. *Turkish Journal of Sports Medicine*, 53(2), 89-93.
- Tsay SL. (2004). Acupressure and fatigue in patients with end-stage renal disease-a randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*, 41(1), 99-106.
- Turgay G, Özdemir Eler Ç, Ökdem Ş, Kaya S. (2020). Hemodiyaliz hastalarında progresif gevşeme egzersizinin konfor düzeyine etkisi. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 15(1), 16-22.
- Unal KS, Balci Akpınar R. (2016). The effect of foot reflexology and back massage on hemodialysis patients’ fatigue and sleep quality. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 24, 139-44.
- Warth M, Keßler J, Hillecke TK, Bardenheueret HJ. (2015). Music therapy in palliative care: A randomized controlled trial to evaluate effects on relaxation. *Dtsch Arztebl Int*, 112(46), 788-794.
- Yaman Z, Yılmaz, M. (2014). Böbrek nakli sonrası bireylerde görülen psikososyal sorunlar ve hemşirelik yaklaşımı. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 18(1):22-28.

- Yeşil Bayülgen M, Yeşil, FH. (2021). Cerrahi sonrası ağrının yönetiminde reiki uygulaması. KAEÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(1), 67-72.
- Yeşil Bayülgen M. (2022). Hemodiyaliz hastalarına uygulanan uzaktan Reikin yorgunluk ve konfor düzeyine etkisi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin.
- Yurtkuran M, Alp A, Yurtkuran M, Dilek K. (2007). A modified yoga-based exercise program in hemodialysis patients: a randomized controlled study. *Complementary Therapies in Medicine*, 15, 164-71.
- Zins SS, Hooke MC, Gross CR. (2018). Reiki for pain during hemodialysis. *Journal of Holistic Nursing*, 1-15.

“

Bölüm 11

ANATOMİK BİLİMLERİN UZUN TARİHİNE KISA BİR BAKIŞ

Hüseyin Avni BALCIOĞLU¹

”

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi AD,
ORCID: 0000-0003-2291-0884

Anatomik bilimlerin tarihi insanın tarihidir denilebilir. İnsanın kendini anlama ve ifade etme çabası ile başlayan binlerce yıllık bu süreç çevreyi ve diğer canlıları tanıma ve anlama gereksinimiyle tanımlama ve adlandırmayı doğuran yeni bir süreci başlatmıştır. Asıl anlamıyla anatominin tarihi de işte bu tanıma, daha sonra da tanımlama ve adlandırma yani insanoğlunun kendini ve ilişkili olduğu her şeyi adlandırma (kodlama) girişimiyle başlar. Doğa tarafından elenmemek, yaşamını ve varlığını sürdürebilmek için ilk “modern insan refleksi” diyebileceğimiz “gruplar halinde yaşamak” zorunluluğu işbölümü ve paylaşım gibi gelişmiş zorunlu davranış biçimlerini de beraberinde getirir ve varlığını hissettiği andan itibaren doğanın onu ittiği avlanma ve avcılıkta da sistemli davranmaya yönelir. Böylece birlikte yaşayabilmeyi öğrenmek durumunda kalan insanoğlu görev dağılımı yapar; bir grup avlanırken diğeri parçalar bir diğeri derisini çıkarır. Deriyi daha iyi kullanabilme düşüncesiyle onu işler. İşte anatomi avcılıkla birlikte böyle gelişir. Hayvan anatomisini avcılıkla geliştiren insan, insan anatomisi üzerine düşüncelerini daha çok ölüyü saklama ve koruma isteğiyle geliştirir. M.Ö. eski Hindistan’da ölü hayvanların diseksiyonu ile Çin’de kan ve insan organları ile ilgili ilk çalışmalar anatomi bilimini ilk defa asıl amacına ve hedefine yaklaştırır: insanları tedavi etmek. Böylece giriş cümlemizi bir adım ileri götürerek diyebiliriz ki: tıbbın tarihi anatominin tarihidir.

Antik Dönem

Mısırlıların dini inançları dolayısıyla bazı vücutların saklanması gerektiğini düşünmeleri yüksek bir cerrahi ve anatomi kültürü doğmasını sağlamıştır. Mumyalamadan önce çürümemesi için beyin, karaciğer, mide, ve barsakları çıkarıyorlardı. Ancak, ana organların nerede olduğu bilgisine sahip olan cerrahlar tüm vücudu diseke etmiyorlardı. İlk yazılı anatomi metinleri Edwin Smith papirüsleridir. Milattan önce 17. yüzyıla ait olup yaklaşık 5 m. uzunluğunda bir tomarda 48 vaka anlatılmaktadır.

İlk anatomi merkezleri Eski Yunan’da kurulur ve ölü hayvanlar üzerinde çalışılarak morfolojik ve fonksiyonel bilgilere ulaşılır. Aristoteles (M.Ö. 384–322) hekim olmamasına karşın anatomik çalışmalar yapmış, bitki ve hayvan diseksiyonları yapmıştır ancak insan diseksiyonu hiç yapmamıştır. Ancak asıl atılım tıbbın ve hekimliğin babası Hipokrat (M.Ö. 460-375) ın çalışmaları ile gerçekleşir. “Corpus Hippocratom” adlı eseri ile tıbbı ve hekimliğe ilişkin gözlemlerini bir düşünce sistemi ve disiplini altında anlatır ve modern tıbbın kurulmasını sağlar. Hem Aristo hem Hipokrat ilk defa tanımlayıp önerdikleri bir çok terimi anatomi literatürüne kazandırmıştır; bu terimlerin bir kısmı halen aynen kullanılmaktadır. Hatta anatomi (Yunanca ana+tome) terimini ilk kez kullanıp dolayısıyla disiplinin adını veren Aristo’dur.

Homeros M.Ö. 8. yy. da yazdığı düşünülen ilk uzun epik şiiri İlyada ve Odessa'da 150 değişik yaralanma vakasından bahseder ve yüz elli yarayı şaşırtıcı denebilecek ölçüde doğru anatomik bilgilerle tanımlar. Yaralar açıkça tanımlanır. Okların, giriş yerlerine göre hangi iç organları yaralayacağını, hangi yaranın ölümcül olduğunu doğru şekilde anlatır. Şiirde geçen anatomik yapılardan bazıları şunlardır: encephalon, medulla spinalis, trachea, akciğer, kalp, karaciğer, diaphragma, kraniyal kemikler, vertebra, clavicula, aorta, arteria carotis externa.

Hindistan'da da M.Ö. 8. yy'da ilk defa insan anatomisi çalışanlardan Shuhruta kadavra hakkında şunları yazar: “ çok yaşlı olmayan, salgın bir hastalıktan ölmemiş, zehirlenmemiş ve çok iyi korunmuş bir ceset kullanılmalıdır. Bağırsaklar temizlendikten sonra bir kafesin içinde yumuşaması için nehirde bir hafta bekletilmelidir.” Bu cümleler o yüzyılda Hindistan'da sistemli disseksiyonlar yapıldığını göstermektedir.

Bu çağlarda anatomiye çok büyük katkılar yapmış olan Bergama'lı Galen göze çarpar. M.S. 129'da Bergama'da doğan Galen mimar olan babası ve Sokrates'in karısına benzettiği

annesi sayesinde iyi bir eğitim alır. Babasının, rüyasında hekimlik tanrısı Ascleipus'u görmesi Galen'in ailesi tarafından tıp eğitimi için yönlendirilmesini sağlar. 19 yaşında babası ölünce tıp eğitimine devam etmek için Smyrna (şimdiki İzmir) ya gelir. Daha sonra asıl çalışmalarını yapacağı Roma'ya gider ve oradaki canlı entelektüel ortamın parçası olur. İmparator tarafından özel hekimi olarak saraya çağırılmasına kadar 200 civarında kitap yazdığı düşünülmektedir. Galen uzun süre böbrek ve fonksiyonları üzerine çalışmış ve doğru yaklaşımlarda bulunmuştur. "De Usu Partium" adlı eserinde Aristoteles'in teorilerini kullanmıştır. Bununla beraber; dolaşımla ilgili yanlış bilgiler vermiş; yaşamın merkezi olarak karaciğeri göstermiş ve yüzyıllarca bu yanlış bilgiler kanun gibi Avrupa'nın çeşitli yerlerinde okutulmuşsa da Galen'in anatomiye katkısı çok büyüktür. 200 yılında Roma'da ölen Galen'in "anatomik prosedür" adlı eseri çok önemlidir. Kitaplarında mezarlardan kemikler çalıp çalıştığını anlatır; ancak, hiçbir zaman insan disseksiyonu yapmamıştır. Şöyle der: "eğer insan diseke etme şansınız olursa her parçayı iyi bilmek zorundasınız. Bu şans herkese rastlamaz. O yüzden önce hayvan anatomisi çalışıp dikkatli olunmalıdır". İskenderiye kütüphanesinin yakılması ile Galen'in kitaplarının tamamına yakını kaybolur ve Batı onun eserleri ile tanışabilmek için Rönesans'ı beklemek zorunda kalır. İlk olarak Demetrius Chalcondylas tarafından Latinceye çevrilen Galen'in kitapları Berengario da Carpi tarafından gözden geçirilip düzenlenerek 1529'da yayınlanır ve 1531'de ikinci baskıyı yapar. Ancak Galen kan dolaşımı için iki ayrı sistem olduğunu düşünmüş arter ve vendeki kanın aynı kan olduğunu anlayamamıştır. Hayvan disseksiyon ve viviseksiyonları yaparak anatomi bilgisini

çok ilerletmiş, insan omurgası üzerine başarılı çalışmalar yapmış ve modeller çıkarmıştır. Omurga ve omuriliği çok doğru tanımlamıştır. Omurga hareketlerini, sinirlerin dağılımlarını tanımlamış, bu yapıların hasarı ve tedavisini çalışmıştır. Omuriliğin çeşitli seviyelerinden kesitler alıp incelemiştir. Galen bu çalışmaları ile ilgili olarak bir vaka anlatır: Paysanias adında bir sofistin, atından düşerek sırtını bir kayaya çarpması sonucu sol elinin parmaklarında duyu kaybı ve motor fonksiyonda tamamen azalma vardır. Eline yapılan bir çok tedavi girişimi sonuçsuz kalır. Galen hastanın sırtındaki orjinal noktaya uyguladığı tedavi ile tam ve kesin bir sonuç aldığını aktarır ve tedavideki başarısını C-7 seviyesindeki spinal kök zedelenmesi olduğunu tahmin ettiği yere lokal ilaç uygulamasına bağlar. Aynı vakayı omurilik ve sinir zedelenmesinin uzak etkilerini anlattığı başka bir yerde de örnek olarak verir. Bu sonuçlara canlı hayvanlarda yaptığı sinir transeksiyonlarında edindiği gözlemlerle ulaşır. İdrarın, böbreğin bir fonksiyonu sonucu üretildiğini ilk kez o ortaya koymuştur. Galen ilk insan disseksiyonunu Herofilus'un (M.Ö. 325-255) un yaptığını yazar. İstanbul, Kadıköy doğumlu olan Herofilus birçok anatomik oluşumu doğru tanımlamış, 600 insan kadavrasında disseksiyon çalışmış, kitaplarında beynin sinir sisteminin merkezi olduğunu göstermiştir. "Disseksiyon Üzerine" adlı kitabında ayrıntılarıyla karaciğer, retina ve yumurtalıkları ayrıca duyu ve motor sinirlerin farkını anlatır. Çağdaşı Erasistratus da organların fonksiyonlarını incelemiş, epiglottis ve kalp kapakçıkları hakkında doğru bilgiler yazmıştır ancak arterlerin içinde hava olduğunu düşünmüştür. Celsus, Herofilus ve Erasistratus'un cezaevlerinden aldıkları mahkumlar üzerinde canlı disseksiyonlar yaptıklarını aktarmaktadır. Hekim çocuğu olan ancak kendisi hekim olmayan Aristoteles'in de hekimlik üzerine çalışmaları vardır ve birçok bitki ve hayvan disseksiyonu yapmıştır. Ondan öncekiler fazla deneye ve gözleme dayalı çalışmalar yapmamış, yapılanlar dar bir teorik çerçevede kalmıştır. O ise birçok yeri gezerek 500 tür hayvanda ayrıntılı disseksiyonlar yapmıştır. Hayvan embriyoları üzerinde de ayrıntılı çalışmalarda bulunmuş, ilk defa sistematik bir hayvan sınıflandırması yapmıştır. Aristoteles insan kalbinin sağ, sol ve orta olmak üzere üç ventrikülü olduğunu savunmuştur. Aristoteles ventrikülleri yanlış saymamıştır; o çağlarda tüm kardiyak odalar kavite anlamında ventrikül olarak adlandırılıyordu. Herofilus, avrikulalarla ventrikülleri ayırdı. Aristoteles sağ atriumu kalbin bir parçası olarak değil venöz dilatasyon olarak anlamıştı. Onun sağ ventrikülü bizim de sağ ventrikülümüzdü; onun sol ventrikülü bizim sol atriumumuzdu. Orta ventrikül dediği de sol ventriküldür. Çünkü sağ atriumu saymamıştır; kalbi üç odalı (triventriküler) olarak düşünmüştür.

Ortaçağda Anatomik Bilimler, Aristoteles ve Galen Etkisi ve Rönesans

Aristoteles ve Galen'in dogmatik kültü neredeyse kanun halini almış; bir otopside ya da diseksiyonda önceki öğretilerden bir sapma ortaya çıkarsa, anatomistler vücudun anormal olduğu sonucuna varırlardı. 13. yüzyılın sonlarına doğru cerrah-anatomist Mondino de

Luzzi, Bologna'da idam edilen suçluların cesetleri üzerinde gerçekleştirdiği anatomik diseksiyonlarla anatomi bilimini yeniden canlandırdı. 1315'te yapılan halka açık ilk anatomi demonstrasyonunu gerçekleştirdi. Doğru bilgiler ortaya koymakla kalmayıp 1316'da ilk diseksiyon kılavuzunu üretti. Yine de Avrupa orta çağ boyunca dini çevrelerin etkisi altında insan anatomisi çalışmalarını engelledi, anatomi yüzyıllar öncesinden kalan bilgilerle öğretildi ve hiçbir ilerleme sağlayamadı. Rönesansı iyi bir fırsat olarak değerlendiren bilim adamları zamanla anatomik çalışmaları insan üzerinde yeniden yapmaya başladılar. Ancak yasadışı yollarla hatta mezarlardan ölü çalarak yapılan bu çalışmaların gizli yapılması da bilimin ilerlemesine engel oluyordu. Bu gizli çalışmaları yapanlardan birisi de L. Da Vinci idi. Vinci (1452-1519)'nin ayrıntılı ve özenli çizimleri anatomi tarihinde araştırmaların ileri gitmesi bakımından ciddi çalışmalardır. Leonardo da Vinci, anatomi ile ilgili doğru bilgiler ortaya koymuş, kemikler, kaslar, kalb, kan damarları, iç organlar, beyin, sinirler, genital organlar üzerinde çalışmış oldukça güzel resimler yapmıştır. İlk olarak embriyonun uterus içindeki durumunu da resimlemiştir. Yine aynı dönemde Vinci'yi takip eden yıllarda çok önemli bir isim dikkat çeker; Andreas Vesalius(1514- 1564). Vesalius 1541'de Brüksel'de tam bir Rönesans çocuğu olarak doğdu. Çok iyi bir eğitim aldı, Yunanca ve Latince öğrendi. Paris'te ve Louvain üniversitesinde sorunlu bir öğrencilik hayatından sonra 1537'de Padua Üniversitesi'nden hekim olarak mezun oldu. Genç yaşta başladığı anatomi hocalığını 6 yıl sürdürdü. 3 önemli kitap yazdı: *Tabulae anatomica sex*, *De humani corporis fabrica libri septem* ve *Epitome*. İmparator 5.Charles'ın çağrısı üzerine saray hekimliğine başladı ve akademik kariyerini 28 yaşında sona erdirdi. Zante adası yakınlarında batan bir gemide öldü. "İskelet" kavramını ilk kez Vesalius getirmiştir. *De humani corporis fabrica libri septem*, tamamı indekslenmiş, sistematik anlatımlı ve içeriğinde birçok ilüstrasyonu barındıran 700 sayfalık bir kitaptır. Birçok anatomiste göre 28 yaşında iken yazdığı bu eserin olağanüstü ilüstrasyonlarının büyük ihtimalle kendisi gibi bir Flaman olan ve Titian'ın öğrencisi von Calcar tarafından çizildiği düşünülmektedir. "De humani.." de ilk olarak dental pulpa kavitesinin anatomisi ve fonksiyonundan bahseder. Tarihte tıp öğrenimi için ilk iskelet modeli de bir erkek cesedinden o hazırlar. Kitaplarında ve Falloppio'ya yazdığı mektubunda kadın genital bölgesine ilişkin ayrıntılı bilgiye sahip olduğu da anlaşılmaktadır.

Uterusun yapısını çok iyi incelemiş ve Fabrica' nın 5. kitabının 15-17. bölümlerinde sistematik olarak anlatmıştır. Vesalius, o zamana dek kadın genital organını son derece özenli çizimlerle böylesine ayrıntılı anlatan ilk anatomisttir. Bazı çizimlerin bizatihi ona ait olduğu sanılmaktadır. Ancak bu çizimleri ve çalışmaları diseksiyon masasında yaptığı için elbetteki Vesalius' un küçük hataları vardı. Bunlardan birisi olarak göğüslerle kadın iç organları arasında kan damarları ile hayali bir bağlantının olduğunu düşünmesidir. Ayrıca gereksiz karışıklıkta bir terminoloji kullanması, uzun cümlelerden oluşan paragrafları isimlendirmede tercih etmesi ve benzeri nedenler eserlerini çok zor okunan metinler haline getirmiştir. Fabrica'yı o dönemin uluslararası kitap yayıncılığının merkezi olan Venedik'te de-ğil de Basel'de bastırması olmasının nedeni hem Roma'nın olası müdahalesinden kurtulmak hem de Basel'deki yayınevinin sahibinin Latince ve Yunanca biliyor olması olabilir. Kitaptaki Yunanca dipnotlar muhtemelen o zata aittir. Anatominin diseksiyon olmadan çalışılamayacağı gerçeğini yerleştiren ve ilk modern anatomist olarak anılan Vesalius, Copernicus, Kepler, Bruno ve Galileo gibi bilimin öncüleri arasında yerini almıştır.

Padua Üniversitesi, Vesalius ve Diğerleri

16. ve 17. yy'da İtalya'da Padua üniversitesi bilimin, tıbbi bilimler ve özellikle anatominin en önemli merkezi konumundadır. Kuruluş tarihi 1222 olan Universita di Paduva'nın altın çağında Kopernik ve Galileo gibi bilim tarihinin en önemli isimleri çalışıyordu. Anatomi tarihinin en büyük ismi olarak kabul edilen Andreas Vesalius da orada görevliydi. Vesalius'un çağdaşları olan B. Eustachi ve G. Falloppia'nın da anatomi'ye derin katkıları vardır. Özellikle Jacobus Sylvius (1478–1555), eğer tıp eğitimi daha erken yıllarda alabilmiş olsa ve neredeyse fanatizme kaçan Galenist tutumunu biraz modernize edebilseydi en az Vesalius kadar damga vurabilirdi anatomi tarihine. Galen'i eleştirmek bir tarafa, diseksiyonlarla ortaya doğrusu konulan Galen'in bariz anatomik hatalarını dahi insan vücudunun geçen yüzyıllar içinde değişmiş olabileceği yönünde değerlendirek savuşturmaya ve eleştiriden muaf tutmaya çalışmıştır. Bu durum; Vesalius ve Sylvius'u rekabet hatta polemik dolu bir kavganın tarafları yapmıştır. Bu dönem anatominin çok parlak bir dönemidir ve Vesalius'un mezun olduğu Padua üniversitesi bir anatomi büyüğü daha mezun eder: William J Harvey. 1578-1657 yılları arasında yaşayan William Harvey, 1628'de yayımladığı, Galen' in teorisini çürüterek dolaşımın merkezinin kalp olduğunu, arter ve venlerden geçen kanın aynı olduğunu söyleyerek dolaşımı doğru olarak tanımladığı "Exercitatio Anatomica De Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus" adlı eseri Vesalius'un "Fabrica" sı kadar önemlidir. Ancak Harvey kapiler dolaşımı açıklayamamıştır. Oysa (854-924) tarihleri arasında yaşayan Razi kapiler dolaşımı tanımlamıştır.

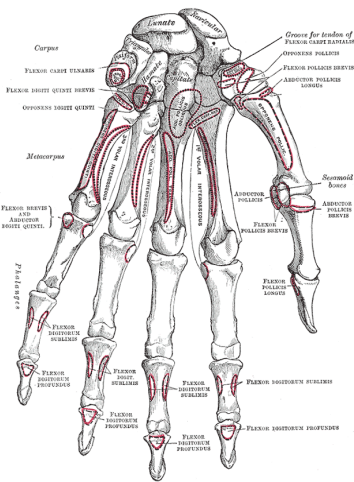
Padua Üniversitesi Avrupa'nın yüzyıllar boyunca anatomi merkezi olur ve bilimin resmi yuvası haline gelir; patolojik anatominin kurucusu Giovanni Battista Morgagni (1682- 1771) çalışmalarını 99 yaşında ölene dek bu üniversitede sürdürür.

Anatomi Tarihinin Mihenk Taşı Eserleri ve İllüstrasyonlar

İlk illüstrasyonlu anatomi kitabı –Commentary(1521) – Berengario da Carpi tarafından yazılmıştır. Anatomik çizimler o dönemden itibaren anatomistlerce daha da önemsenmiştir. 18. yüzyılda, Alexander Monro'nun The Anatomy of the Humane Bones (1726) ve Haller'in sekiz ciltlik *Partium corporis humani* (1778) gibi önemli metinleri resimsiz basılsa da, anatomi tarihinin önemli ismi Bell'in çizim içermeyen anatomik kitaplar konusundaki “levhasız bir anatomi kitabı haritasız bir coğrafya kitabı ya da diyagramsız bir Öklid kitabına benzer” deyişi bu konudaki yaklaşımı çok iyi özetlemektedir.

Giovanni Battista Morgagni 79 yaşındayken yazdığı “*De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis (On the Seats and Causes of Diseases, Investigated by Anatomy)*” adlı eserinde 700 vakayı tartışır.

Modern anatominin en önemli metni hiç şüphesiz en meşhur tıp kitaplarından biri olan Gray's Anatomy'dir. İlk baskıları 1858 Londra ve 1859 Philadelphia'dır. Bugüne değin yayımı sürekli güncellenerek kesintisiz devam etmiştir. Aslında kitap yalnızca Henry Gray eseri gibi dursa da yazılması üç yıl süren bu büyük eserin diseksiyon salonlarında çok uzun saatler sonrası tamamlanmasında ona daima yardım eden hekim arkadaşı Henry Vandyke Carter'ın katkısı çoktur. Kitabın daha ilk yıllarda efsane oluşunda Carter'ın illüstrasyonları büyük rol oynar (Resim 1).



Resim 1 : A. Gray's Anatomy'den Carter'a ait bir illüstrasyon. B. Henry Gray

Gray's Anatomy'nin satışta olan son baskısı Kasım 2020 tarihli 42. baskıdır. Son baskıda dahi hala Carter'ın illüstrasyonlarından bazıları yer almakta olup 1606 sayfadan oluşan eser yüzlerce illüstrasyona ilaveten onlarca radyolojik görüntü ve medikal fotoğraf içermekte olup Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice başlığı ile çıkmaktadır.

Mikroskopik Anatomi Fransa'da ilk anatomik diseksiyon Jacobus Sylvius(1478- 1555) tarafından yapılmış; Amerika' da kayıtlı ilk disseksiyon Massachusetts'te1638'de gerçekleştirilmiştir. 17. yy., mikroskobun geliştirilmesiyle gross anatomiden, büyütme olmadan gözün göremeyeceği strüktürlere ve onların fonksiyonlarına geçişin, dolayısıyla anatominin gerçek bir atılım yaptığı dönemdir. Mikroskobik anatominin kurucusu Marcello Malpighi, Harvey'in çalışmalarını mikroskobik düzeyde geliştirmiş ve akciğerlerdeki kapillerlerde kanın oksijenasyonu üzerine çalışmıştır. Canlıların solunum ve dolaşım sistemlerini açıklayıp hiyerarşik bir şekilde düzenlemiştir. Bitkilerden başlayıp böcekler, balıklar, memeliler ve sonunda insan üzerine yaptığı çalışmalar adının birçok anatomik yapıya verilmesini sağlamıştır. Akciğerler, dalak, beyin, dil ve deri üzerine çalışan ilk bilim adamlarındandır.

Anatomide Branşlaşma ve Britanya Ekolü

Dental anatomi, kurucusu John Hunter (1723- 1793) ve William Hunter (1718-1783)'in ciddi katkıları ile gelişir. Modern anlamda dental anatominin kurucusu John Hunter (1728-1793) 18. yy'ın en iz bırakan anatomist-cerrahıdır. İskoçya'da 10 kardeşin en küçüğü olarak doğdu. Londra'da ünlü bir anatomist olan ağabeyi William Hunter'ın yanına giderek diseksiyonlara başlar. Bir süre sonra o Monro'nun öğrencisi olan ağabeyine anatomi öğretecek konuma gelir. Hayatlarının son dönemlerinde birbirleriyle konuşmasa da iki kardeş aslında o dönemin en ünlü iki cerrahıdır. Konuşmamalarının nedeni de anatomik bir tartışmadır Ünlüleri Britanya'nın sınırlarını aşmıştır. John Hunter, 1771'de yayımlanan "Natural history on human teeth" adlı ilk eserinde geniş bir şekilde dental anatomiye tanımlamıştır. Günümüzde kullanılan cuspid, bicuspid, molar, insizör gibi bir çok dental anatomi kavramını türetmiştir. Ardından bir de dental patoloji kitabı yayınlar. Bu iki kitap dişhekimliği cerrahisinin temel yapıtlarından biridir. Bugün, John Hunter'ın çeşitli çene kemikleri, kafatasları, cerrahi aletler ve anatomik modellerden oluşan 6000 parçalık özel koleksiyonu the Royal College of Surgeons of England'da, Hunterian Museum adında sergilenmektedir. William Hunter aslında daha çok kadın-doğum alanındaki çalışmaları ile ün salar. Kraliçe'nin hekimliğine atanır. 1748'de kurduğu okulunda anatomi dersleri açar. Anatomik

spesimen açısından zengin bir müze karakterinde olan diseksiyonlarını yaptığı bu binada yaşamaktadır. Anatomik koleksiyonlar açısından benzeri olmayan ve o güne değin Avrupa'nın en iyisi olan bu okulda bir çok büyük hekimi yetiştirir. Okul 60 yıl hizmet eder ve çok ünlü bir bilimsel merkez konumundadır. Onun etkisiyle 1832'de Londra'da anatomi okulunun sayısı 17'yi bulmuştur. Londra'daki özel tıp okullarının sonuncusu ünlü anatomist-cerrah Thomas Cooke'un 1870'de açtığı Londra Anatomi Okulu'dur. 100'den fazla öğrencisi olan okulda büyük bir diseksiyon salonu, kadavra muhafaza tankı ve kütüphane bulunmaktaydı. Cooke'un ölümünden sonra oğlu okulu 1900'lü yılların başına kadar devam ettirdi. Britanya'nın bir diğer önemli anatomisti olan Benjamin Alcock 19. yy ilk yarısında İrlanda'da yaptığı çalışmalar ile adını duyurdu. Fossa ischio-analis'in lateral duvarında önemli bir fasyal kanal olan pudendal kanal onu adı ile anılmaktadır. Dedesi ve babası da hekim olan Alcock, çıkan yasaya rağmen üniversitelerin kadavra tedarikğinde mezar hırsızlarının çalıp getirdiği yoksulların cesetlerini kullanmaya devam etmesi karşısında rahatsızdı. İstifaya zorlandı ve bir süre mücadele ettikten sonra ABD'ye göç etti. Etik tutum, bu örnekte de görüldüğü gibi tarihin her döneminde cezalandırılmıştır.

Monro'lar ve Edinburgh Üniversitesinin 126 yılı

Ünlü bir İskoç cerrahın oğlu olarak Londra'da doğan Alexander Monro, yalnızca kendisinin değil yetiştirdiği oğlunun ve torununun da katkılarıyla ailenin adını anatomi tarihine yazdırmıştır. Avrupa'nın önemli merkezlerinde kendini geliştirdikten sonra Edinburgh'e cerrah olarak döner. Üniversitenin anatomi kürsüsüne 25 yaşında profesör olarak atanır ve Royal Society'ye kabul edilir. Derslerini o dönem tüm Avrupa'da olduğu gibi Latince değil İngilizce yapar ve çok popüler hale gelir. İnsan kemikleri ve sinirlerinin anatomisi adında bir kitap yazar; hiç ilüstrasyon içermediği halde ardarda baskılar yapan kitap farklı dillere tercüme edilir. Derslerinde anatomi tarihçesinden sıklıkla bahsede Monro notlarından değil ezberinden anlatması ile dinleyenleri etkiler. William Hunter da onun öğrencilerindendir; muhtemelen ondan etkilenecek anatomiye yönelmiştir. Tıp fakültesine bağlı bir hastanenin kuruluşuna öncülük etmiş ve şehrin ileri gelenleri arasında yer almıştır. Cerrahi pratiği hiçbir zaman ihmal etmemiştir. Ölümünden sonra oğlu Alexander Monro *Secundus* dersleri devam ettirecek hatta babasından da ünlü olacaktır. Babası onu Edinburgh Üniversitesi'nde yanına alır. Kardeşi ise dedesinin yolunda askeri hekim olarak orduya katılır. Üniversiteye öğretim görevlisi olarak atandığında 21 yaşındadır; zamanın çoğunu anatomik çalışmalara verir ve 25 yaşında profesör olur. Derslerine İskoçya dışından da olağanüstü sayılarda katılım olur. Monro Secundus, beyinde ventriculus lateralis ve

ventriculus tertius arasındaki bağlantının yanı sıra hidrosefalide görülen değişiklikleri anlatan ayrıntılı açıklamalar ve resimler kaydetti. Foramen interventriculare bu nedenle halen Monro deliği olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca Monro-Kellie doktrinini oluşturur. Buna göre; beyin parenkimi, intrakraniyal kan ve beyin-omurilik sıvısı hacmi sabittir. Bunlardan herhangi birinde azalma veya artma diğerleri tarafından kompanse edilir. Nöroanatomisi ve nörocerrahiye bu önemli evrensel katkıları yapan Monro Secundus, babasının yaptığını aynen yaparak oğlunun, Alexander Monro Tertius'un üniversiteye öğretim görevlisi olarak atanmasını sağlar. Böylece 3 kuşak Monro ailesi, Birinci Alexander Monro (Monro Primus), ikinci Alexander Monro (Monro Secundus) ve üçüncü Alexander Monro (Monro Tertius), Edinburgh Üniversitesi anatomi kürsüsünü 126 yıl boyunca en üst düzeyde bilimsel ve popüler bir halde devam ettirir. Alexander Monro Tertius, daha fazla bilimsel eser yazmış olsa da aralarında en az popüler ve en az sevilen olarak kayıtlara geçmiştir; özellikle Charles Darwin'in Edinburgh Üniversitesi Anatomi derslerinin ünü nedeniyle Edinburgh'e gidip oradaki derslere katıldıktan sonra memnun olmadığını ve Monro Tertius'u hiç beğenmediğini anlattığı mektubu ile.

Diğer Coğrafyalarda Anatomik Bilimler

Daha çok Batı'daki tarihsel gelişimini anlattığımız anatomi bilimi uzak doğuda çok eski bir tarihi ve kültürü olan geleneksel Çin tıbbı-akupunktur dolayımıdadır. İlk zamanlardan itibaren böbrek, karaciğer gibi organların yerleri kesin olarak bilinmekle beraber akupunkturun bizatihi kendisinin uygulama disiplini anatomi bilgisinin “doğu”da “yüzeysel” kalmasına neden olmuştur. Çin’de ilk ciddi yazılı tıbbi metin olan ve iki bölümden oluşan “Nei-Jing” (İ.Ö. 4. yy)in 1. bölümü “Su Wen” 9 cilt ve 81 bölümden oluşur ve anatomi, fizyoloji ve patoloji anlatır.

Arap dünyası ise batıdaki anatomi bilgisi ve uygulamalarından geridir. Kayda değer çalışmalar sadece Razi tarafından yapılmıştır. “Doktorların doktoru” olarak anılan İbni Sina anatomiden çok fazla bahsetmez. İbni Sina'nın (980-1037) yazdığı “Tıbbın Kanunu” (El kanun fittab) isimli eseri avrupada ortaçağda 7 yüzyıl süre ile temel tıp kitabı olarak kullanılmıştır. 14. yüzyılda Mondino de Liuzzi'nın “Anatohomia” isimli bir eser yayınlamıştır. Bu eserde ortaçağda 3 yüzyıl boyunca tıp fakültelerinde okutulmuş yorumlanmıştır.

Anatomik Bilimlerin Gelişiminde Sosyal Dinamikler

Öğrenciler disseksiyonlara ilk olarak 1826'da Edinburgh Üniversitesi'nde başlamıştır.

İlk insan disseksiyonu yapılmasından sonra yakın çağın başlarına kadar insan diseksiyonu bir tabu idi. Eski Yunan’ da ve Roma’ da yasak olan disseksiyon Herofilus’ un İ.Ö 275’ de İskenderiye’ de kurduğu anatomi okulunda bir süre için uygulandı. İlk insan disseksiyonlarını Kadıköylü Herofilus ve Sakız’lı Erasistratus yapmıştır ve İskenderiye’de bir anatomi okulu kurmuşlardır. Bu iki anatomist sinir sistemini, damarları, gözü, karaciğer ve pankreası, sindirim kanalını, tükürük bezlerini, genital organları incelemişlerdir. Herofilus beyni sinir sisteminin merkezi olarak tanımlamıştır. Eserleri günümüzde kayıp olmasına rağmen Galen tarafından kaynak olarak kullanılmıştır. Deneyisel metodu tıbbı soktuğu için Galen tarafından eleştirilmiştir.(Kilise kaynakları Herofilus’un 600 kişide canlı disseksiyon yaptığını söyler). İ.Ö 30 yılında Celsus kitabında tıp öğretiminde insan diseksiyonun şart olduğunu yazdı. Post-klasik çağda yasak devam etti. Hristiyan inancındaki yeniden diriliş kavramı bu yasağın delinmesini imkansız hale getiriyordu. Haçlı seferlerinde ölenlerin cesetlerinin dönüş yolunda kaybolması üzerine kilise 1163’ te insan disseksiyonunu kesin olarak yasakladı. Ancak Salerno tıp okulu 1235’ te bu yasağa uymayacağını açıklayarak dini otoriteye ilk ciddi kalkışmada bulundu; ardından 1275’ te Saliceto’lu William’ın disseksiyon kitabını yayınlayarak bilim dünyasının dini yobazlığa karşı mücadelesinde en aydınlık yollardan birisini açmış oldu. Bilim-Hristiyan skolastiği arasındaki çatışma resmi olarak başladı böylece. Aslında Papa’lık dönem dönem yumuşama hatta destek göstermiştir. Papa XIV. Benedict, 1742’de memleketi Bologna’da halka ve sanatçılara insan vücudunun anatomik özelliklerini öğretmek amacıyla insan otopsileri temel alınarak tasarlanmış sekiz gerçek boyutlu, gerçek kemiklerden ve balmumundan yapılmış anatomik modeli sergiletmış ve böylece İtalya’daki ilk Anatomi Müzesi’ni kurmuştur. O zamanlar Bologna başpiskoposu olan Kardinal Lambertini, anatomik çalışmanın halk sağlığını desteklediğini savunarak, rahiplerini cemaati kendilerinin ve sevdiklerinin bedenlerini bilime bağışlamaya ikna etmeye çalıştı.

Rönesans tabuları bir miktar delmişti ancak dini otorite devam ediyordu. Vesalius çalışmalarından dolayı 1564 yılında ölüm cezasına çarptırıldı. Reform hareket

i ile, Protestan ülkelerinde Katolik kilisesinin yasaklarından kurtulan anatomistler özgür çalışma ortamına kavuştular ve 1565’ te Londra Kraliyet Akademisine insan diseksiyonu için yetki verildi. 1656’da İsviçre halka açık ilk anatomi tiyatrosu kuruldu. Disseksiyonların özgürce yapılmasına başlanmasıyla bir süre sonra kadavra bulma sorunu baş gösterdi. 18. yy’ da İngiltere suçluların cesetlerini disseksiyon için Tıp fakültelerine vermeye başladı. Ancak bu kadavra sıkıntısını karşılamaya yetmedi. Böylece mezardan ceset çalmalar ve adam kaçırmalar başladı. Bunun üzerine

1832’ de İngiltere, disseksiyon için ceset satışına izin verdi. (konu üzerine araştırmaları olan tarih sosyolojisi uzmanlarına göre o yıllara dek anatomistlerin hayvan disseksiyonlarına devam edilmesi ve kadavra temini için girişimde bulunmamalarının nedeni kendilerinin de ölünce kadavra olarak kullanılabileceklerinden korkmalarıydı.)

1788’ de New York’ ta mezar soygunlarının artışı ve New York hastanesi sosyal servisinin camından bazı çocuklarının kaçırılmasının ardından halk ayaklanıp sokaklara döküldü. Üç gün boyunca devam eden sivil itaatsizlik, askeri kuvvetler tarafından ateş açılarak durdurulabildi. 1789’ da New York belediyesi kadavra temini için bir yasa çıkardı. Aynı yasa İngiltere’ de de çıkarıldığı halde mezar soygunları durmadı hatta 1829 yılında William Burke insanları boğarak öldürüp, kadavra temin etmek suçundan asıldı.

Ülkemizde Anatomi Tarihine Dair

Yurdumuzda ilk anatomi (teşrih) kitabını Şanizade Mehmet Ataullah yazmıştır(1816). Daha sonra 1886 da Mahzar Paşa Janin’in eserini “İlmi Teşrih Tevsifi” adı ile yayınlarken bunun yanında da “Renkli Teşrih Atlası” nı bastırdı. 1908 yılında yurdumuzda ilk defa “İlmi Teşrih Topografisi” isimli topografik anatomi kitabını yazmıştır. 1920 yılında disseksiyon salonunda vefat eden Mahzar Paşa modern anatominin ülkemizdeki kurucularındandır. Nurettin Ali Berkol V. jugularis’ten formaldehit enjekte ederek kadavra tahnitini (ambomaj) ilk olarak yurdumuzda gerçekleştiren şahıstır. 20 den fazla kitabı vardır. 1939 Yılında İstanbul tıp fakültesinde profesörlüğe atanan Zeki Zeren Türkiye’de ilk klinik anatomi derslerini başlatarak anatomiye daha zevkli hale getirmiş, asistanı Orhan Kuran klinik anatomi dersini müfredata sokmuştur.

Kaynaklar

- Malomo AO, Idowu OE, Osuagwu FC. Lessons from history: Humana anatomy, from the origin to the renaissance. *Int. J. Morphol.*, 24(1):99-104, 2006.
- Xiang J, Venkatesan S. The role of Vesalius and his contemporaries in the transfiguration of human anatomical science. *J Anat.* 2022 Sep 29. doi: 10.1111/joa.13773. Epub ahead of print. PMID: 36175008.
- Glatz Carol. Cutting-edge science: the church and the study of human anatomy. *Catholic Register*, january 2012.
- Kemp M. Style and non-style in anatomical illustration: From Renaissance Humanism to Henry Gray. *J Anat.* 2010 Feb;216(2):192-208.
- Fu Louis. *History of Anatomy in China*. Lap Lambert Academic Publishing, June 2017.
- J.H. Scatliff. S. Johnston. Andreas Vesalius and Thomas Willis: Their Anatomic Brain Illustrations and Illustrators. *American Journal of Neuroradiology* January 2014, 35 (1) 19-22.
- Tubbs, R.S., Oakes, P., Maran, I.S. et al. The foramen of Monro: a review of its anatomy, history, pathology, and surgery. *Childs Nerv Syst* 30, 1645–1649 (2014)
- T. V. N. Persaud, Early history of human anatomy. From antiquity to the beginning of the modern era, Springfield, Illinois, C. C Thomas, 1984.
- Richardson Ruth. *The Making of Mr Gray's Anatomy: Bodies, books, fortune, fame*. Oxford University Press; 1st ed. October , 2009.
- Tubbs RS, Linganna S, Loukas M. Jacobus Sylvius (1478-1555): physician, teacher, and anatomist. *Clin Anat.* 2007 Nov;20(8):868-70.
- Hanna BA. In the eyes of Herophilus: a Greco-Roman design of human neuroanatomy. *J Neurosurg.* 2021 Oct 22;136(3):927-930.
- Conti AA, Paternostro F. Anatomical study in the Western world before the Middle Ages: historical evidence. *Acta Biomed.* 2019 Dec 23;90(4):523-525.
- Bestetti RB, Restini CB, Couto LB. Development of anatomophysiologic knowledge regarding the cardiovascular system: from Egyptians to Harvey. *Arq Bras Cardiol.* 2014 Dec;103(6):538-45
- Yıldırım M. *Resimli Sistemati Anatomi*. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2020.
- Brenna CTA. Bygone theatres of events: A history of human anatomy and dissection. *Anat Rec (Hoboken)*. 2022 Apr;305(4):788-802.
- Ghosh SK. Evolution of illustrations in anatomy: a study from the classical period in Europe to modern times. *Anat Sci Educ.* 2015 Mar-Apr;8(2):175-88.
- Kaufman MH. Transfer of bodies to the University of Edinburgh after the 1832 anatomy act. *J R Coll Physicians Edinb.* 2004;34(3):228-36.
- Magee R. Art macabre: resurrectionists and anatomists. *ANZ J Surg.* 2001 Jun;71(6):377-80.

Bölüm 12

***BANISTERIOPSIS CAAPI* (SPRUCE EX
GRISEB.) MORTON TÜRÜNÜN BOTANİK
ÖZELLİKLERİ, KİMYASAL İÇERİĞİ VE
BU TÜRLE İLGİLİ YAPILAN GÜNCEL
ARAŞTIRMALAR**

Hülya Özpınar¹

Aslı Saygı²

1. Dr. Öğr. Üyesi Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Botanik Anabilim Dalı - ORCID: 0000-0001-8154-0874

2. Eczacı, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi - ORCID: 0000-
0003-2979-4409

1.GİRİŞ

Banisteriopsis cinsi, Malpighiaceae familyasındaki en büyük ve en yaygın cinslerden birisidir. Cinsin Franz Niedenzu (1928) tarafından yapılan son monografik revizyonunda 74 tür tanımlanırken, son yapılan revizyonda *Banisteriopsis* cinsinin 34' ü yeni olmak üzere 92 türü tanımlanmıştır (Gates, 1982). *B. caapi* Amazon' da yetişen dev bir tropik sarmaşık türüdür (Santos et al., 2020). Amazon yerlilerinin geleneksel tıpta, *B. caapi* türünü en az 30 farklı şekilde kullandığı belirtilmiştir (Schultes and Hofmann, 1992).

Banisteriopsis caapi bileşenlerinin özellikle harminin terapötik potansiyeli son 20 yılda geniş çapta araştırılmıştır. *B. caapi*' de bulunan β -karbolinlerin in vitro nörojenezi uyardığı ve özellikle harminin, anti-depresan etkilere katkı sağlayacağı gösterilmiştir. *B. caapi* ekstraktlarının, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklara karşı etkili olabileceği yapılan araştırmalarla tespit edilmiştir (Santos et al., 2020).

Bu çalışmanın amacı, Amazon' nun çeşitli bölgelerinde bulunan *B.caapi* türünün içeriğinde bulunan β -karbolin alkaloidleri olan harmin, THH ve harmalinin etkilerini literatürde kapsamlı bir şekilde araştırmak, bu alanda yapılan çalışmaları derlemek ve bu bilgiler ışığında, nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için kullanılacak etken maddeleri araştırmak ve bunların etkileri konusunda gelecek çalışmalar için zemin hazırlamaktır.

2. *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) Morton Türü ile İlgili Genel Bilgiler:

2.1. *Banisteriopsis* Cinsinin Anatomik ve Morfolojik Özellikleri

Banisteriopsis cinsi; içerisinde çalılar, küçük ağaçlar ve sarmaşıklar bulunan çok sayıda tür içermektedir. Bu cinsin tüm türleri odunsudur ve birçok türde trikomlara rastlanılmaktadır. Brezilya'nın belirli bölgelerinde bulunan birçok *Banisteriopsis* türü, kseromorfik karakterler olan kalın kütiküller, yaprakların kenarlarının yuvarlaklaşması, daha iç tabakalara yerleşmiş stomalar gibi özellikleri taşımaktadır (Gates, 1982).

Banisteriopsis türünün çiçekleri, bazı türlerde odunsu hale gelen ve meyvede kalınlaşan pediselleri taşımaktadır. Kaliks her zaman beş parçalıdır; *Banisteriopsis* cinsi içerisindeki çoğu çiçek, iki çift sepalden oluşan, anterolateral ve posterolateral sepal ile belirgin bilateral simetri görünümündedir. Anterior sepalleri genellikle eglandülerdir veya nadiren tek bir küçük glandül taşımaktadır. *Banisteriopsis* türlerinin çoğunda meyveler, olgunlukta ayrılan üçlü samaradan oluşmaktadır. Her samara, üst kenarı boyunca kalınlaşmış, iyi gelişmiş bir sırt kanadına sahiptir (Gates,1982).

2.2. *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) Morton Türünün Morfolojik Özellikleri

Uzun ve büyük bir sarmaşık formunda olan bu tür; çok sayıda dallanma göstermektedir. Büyük, yeşil yaprakları 8-18 cm uzunluğunda, 3.5-8 cm genişliğindedir. Çiçek salkımları aksiller salkımlardan büyür ve dört umbelleya sahiptir. Çiçekler 12 ila 14 mm boyutlarındadır ve beyaz veya soluk pembe renginde beş sepali bulunmaktadır. Bitki nadiren çiçek açar; tropik bölgelerde çiçeklenme dönemi Ocak ayıdır (Aralık ve Ağustos ayları arasında da gerçekleşebilir). Samara tipi meyveler; Mart ve Ağustos ayları arasında ortaya çıkar ve akçağaç meyvelerine benzemektedir (Rätsch, 2005).



Şekil 1. *Banisteriopsis caapi*'nin odunsu gövde kısmı (<http1>)



Şekil 2. *Banisteriopsis caapi*'nin Ocak ayındaki çiçekli görünümü (Rätsch, 2005)

2.3. *Banisteriopsis caapi* Türünün Dünyadaki Yayılışı:

Banisteriopsis caapi türü; Peru, Ekvador, Kolombiya ve Brezilya'da, yani tüm Amazon havzasında yayılış göstermektedir (Gates, 1982). Özellikle Brezilya, Boliviya, Kolombiya, Ekvador ve Peru'da dağılım gösteren *Banisteriopsis* cinsinin; 92 türe sahip tropikal bir Güney Amerika bitkisi olduğu bilinmektedir.

Amazon yağmur ormanlarının birçok farklı kabilesi, bu bitkiden hazırlanan içecekleri farklı isimler altında kullanmaktadır. Bu isimler; Ayahuasca, caapi, yage, yaje, natem, datem, pinde, dapa, vb... dır.. Bu içecekler; yıllardır çeşitli kabile kültürlerinde kullanılmış ve günümüz toplumlarında ve dinlerinde de hala kullanılmaktadır (Emmert, 1998).



Şekil 3. *Banisteriopsis caapi* ve diğer türlerin Brezilya'daki toplanma noktaları (Santos et al., 2020)

2.4. *Banisteriopsis caapi* Türünün Tarihçesi:

Ayahuasca kelimesi “ruhun asması” veya “ruhların asması” anlamına gelir. Bitki Güney Amerika’ da yüzyıllar hatta binlerce yıldır psikoaktif içecekler (Ayahuasca, natema) üretmek için kullanılmıştır. Richard Spruce (1817-1893), bu türün ilk örneklerini 1851-1854 yılları arasında toplamıştır. Alman etnograf Theodor Koch-Grünberg (1872-1924), *Banisteriopsis caapi*’ den caapi içeceğinin üretimini gözlemleyen ve tanımlayan ilk kişilerden birisidir. Bitkinin kimyasal içeriği ilk olarak yirminci yüzyılın ortalarında aydınlatılmıştır (Rätsch, 2005).

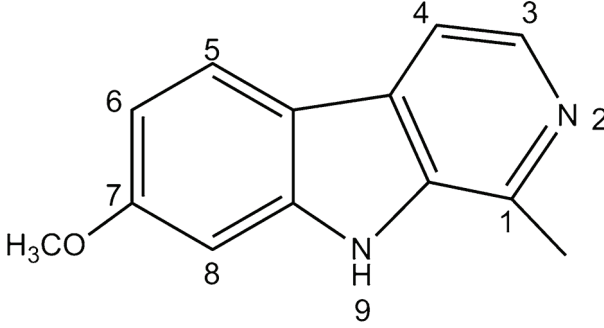
2.5. *Banisteriopsis caapi* Türünün Kimyasal Bileşimi:

B. caapi, yüksek miktarda harmin, tetrahidroharmin (THH) ve daha az miktarda harmalin bulunan, β -karbolin yapısına sahip üç indol alkaloid içermektedir. Bu alkaloidler tersinir monoamin oksidaz inhibitörleridir (MAO-A), ayrıca THH serotonin geri alımını da engellemektedir (Morales-García et al., 2017). Aynı sınıftan harmol, harmin N-oksit, asetilnorharmin, ketotetrahidronorharmin (Hashimoto and Kawanishi, 1975) ve diğer türevleri olan harmalol (McKenna, 2004), gibi diğer moleküller de tespit edilmiştir. Ayrıca epikateşin, proantosyanidin ve prosiyanidin B2 gibi farklı gruplardan maddeler de *B. caapi* içerisinde bulunmaktadır. Yapılan biyoanalizlerle β -karbolin alkaloidal glikozit banistenosid A ve banistenosid B elde edilmiştir (Samoylenko et al., 2010).

2.5.1. Harmin

Harmin, ilk olarak *Peganum harmala* L.’nin tohumlarından izole edilmiş ve Orta Doğu ve Çin’de binlerce yıldır kullanılmakta olan; anti-inflamatuar, nöroprotektif, antidiyabetik ve antitümör aktiviteleri dahil olmak üzere birçok farmakolojik aktiviteye sahip bir alkaloiddir. Ayrıca harminin insektisidal, antiviral ve antibakteriyel etkiler sergilediği de tespit edilmiştir. Çin, Uygur, Moğol ve Kazaklar gibi birçok toplumda uzun süredir kullanılmaktadır (Zhang et al., 2020).

Harmin (7-metoksi-1-metil-9H-pirido[3,4-b] indol), geniş spektrumlu antiinflamatuar etkiye ve antitümör aktiviteleri olan bir β -karbolin grubu alkaloiddir. Son yıllarda harmin diyabet tedavisinde büyük potansiyel göstermiştir (Wang et al., 2015). Bununla birlikte, harmin dikkate değer farmakolojik özelliklere sahip olmasına rağmen, düşük biyoyararlanımı ve yan etkileri nedeniyle klinik kullanımını ciddi bir şekilde sınırlandırılmıştır. Çin Gıda ve İlaç İdaresi veritabanlarına göre, harmin şu ana kadar tek bir ajan olarak onaylanmamıştır (Zhang et al., 2020).



Şekil 4. Harminin kimyasal yapısı (Zhang et al., 2020)

2.5.1.1. Harminin Antienflamatuar Etkisi

Enflamasyon, nekrotik hücreleri ve hasarlı dokuları ortadan kaldırmak ve bununla beraber doku onarımını başlatmak için, patojenler gibi çeşitli uyaranlara karşı oluşan koruyucu bir yanıttır. Uzun süreli inflamasyon, kronik hastalık oluşumuna neden olabilir. NF-κB (Nuclear Factor-kappa B) proteinlerden oluşan önemli bir transkripsiyon faktörüdür [Perkins 2007; Tian and Brasier 2003]. NF-κB sitoplazmada stimüle edilmiş formda dağılır ve lipopolisakkaritler (LPS), tümör nekroz faktörü (TNF) dahil olmak üzere birçok inflammatuar uyaran tarafından aktive edilir (Karin and Ben-Neriah, 2000). NF-κB, çeşitli kronik hastalıkların inflammatuar yanıtlarında rol oynar. NF-κB sinyalini hedeflemek, inflammatuar hastalıkların tedavisinde stratejik bir yol olarak yararlanılabilir (Miller et al., 2010).

P. harmala'nın aktif bileşenlerinden biri olan harminin anti-enflamasyon etkilerinin mekanizması hala belirsizdir. Ancak yapılan çalışmalarda harminin NF-κB sinyalini engelleyebileceği ortaya çıkarılmıştır. Yapılan bu çalışmalardan birinde harminin, akciğerin inflammatuar hasarını belirgin şekilde önlediği ve serum TNF-α, interlökin-1β (IL-1β) ve IL-6 seviyelerini azalttığı gözlemlenmiştir (Liu et al., 2017).

2.5.1.2. Harminin Nöroprotektif Etkisi

Nöroproteksiyon, nöronal yapının ya da işlevinin göreceli olarak korunmasıdır. Göreceli olarak tanımlanmasının sebebi; nöronal korunmanın yalnızca gerçek bir hasar ya da bu hasara sebep olabilecek faktörler varlığında anlaşılabilmesidir (Casson et al., 2012).

Harmin en sık kullanılan DYRK1A inhibitörüdür ve nöroprotektif etkileri bulunmaktadır. Harminin DYRK1A ile olan ilişkisi, harminin ATP-bağlanma bölgesiyle etkileşime girip, ATP'nin yerini alarak ATP ile

kompetitif bir şekilde DYPK1A aktivitesini etkili bir şekilde inhibe ettiği yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir (Adayev et al., 2009). Bu çalışmalarda harminin, tau proteininin DYPK1A ile katalize edilen fosforilasyonunu ve tirozin otofosforilasyonunu inhibe ettiği saptanmıştır (Zhang et al., 2020). Ayrıca yapılan farklı bir çalışmada harminin, DYPK1A'nın inhibisyonu yoluyla, insanda nöral progenitör hücrelerinin çoğalmasında (Dakic et al., 2016) ve Neuroscreen-1 hücrelerinde, sinir büyüme faktörü kaynaklı nörit büyümesini uyardığı gözlemlenmiştir (Chaurasiya et al., 2017).

Yapılan farklı bir çalışmada; harminin oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltmasına bağlı olarak nöroprotektif etki gösterdiği kanıtlanmıştır (Moura et al., 2007). Ayrıca harminin, hücre içi protein agregasyonunu yavaşlatarak, oksidatif strese agregasyondan kaynaklı yükselmeyi azalttığı sonucuna varılmıştır (Jain et al., 2020).

2.5.1.3. Harminin Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkileri

Alzheimer hastalığı (AH), beynin hipokampus ve korteks bölgelerinde geri dönüşümsüz nöron kaybı ile ortaya çıkan nörodejeneratif bir hastalıktır. AH'nda beyinin temporal lobu, frontal ve parietal kortekslerinde kolin asetil transferaz (KoAT) aktivitesinde azalma görüldüğü tespit edilmiştir (Gates, 1982).

Harmin alkaloidinin, asetilkolin esterazı (AChE) inhibe ederek ve kolin asetiltransferaz aktivitesini indükleyerek hafıza bozukluğu üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Zhang et al., 2020).

Yapılan bir çalışmada; harminin glutatyon peroksidaz enziminin antioksidan aktivitelerini artırarak oksidatif stresi bastırdığı; TNF- α ve NO'yu baskılayarak inflamasyonu azalttığı; ve demanslı farelerde hayati nörotransmitterler olan; asetilkolin, kolin, L-triptofan, 5-hidroksitriptamin, γ -aminobütirik asit ve L-glutamik asidi modüle ettiği tespit edilmiştir (Li et al., 2018).

2.5.1.4. Harminin Depresyon Üzerine Etkisi

Monoamin oksidaz A (MAO-A) aktivitesi, majör depresyonun patogenezi üzerinde etkilidir. Monoamin oksidaz A (MAO-A) depresyon üzerindeki etkisini dopamin, noradrenalin, adrenalin ve serotonin gibi biyojenik aminleri oksidatif deaminasyon yoluyla enzimatik olarak bozarak ve bu nörotransmitter sistemlerde sinyal iletiminin modifikasyonunda önemli bir rol oynayarak etkisini göstermektedir (Kersting et al., 2007).

Dopamin, MAO tarafından dihidroksifenilasetik aside ve ayrıca katekol-O-metil-transferaz tarafından homovanilik aside dönüştürülür (Li et

al., 2018). Harmin, bir monoamin oksidaz A (MAO-A) inhibitörüdür ve dopamin (DA) sinir iletimini modüle eden çeşitli farmakolojik hedeflerle in vitro etkileşime girer. Yapılan çalışmada harminin, MAOI aktivitesinden bağımsız, presinaptik 5-HT_{2A} reseptörüne bağlı bir mekanizma yoluyla DA akışını arttırdığı tespit edilmiştir (Brierley and Davidson, 2013).

Monoaminoksidaz A inhibitörü olan harminin depresyonda kullanımıyla ilgili yapılan çalışmada harmin tedavisi, vücut ağırlığı artışında önemli bir azalmaya neden olduğu, çalışmanın ilerleyen günlerinde anhedoniye indüklediği ve özellikle hayvanların hareketliliğini ve keşif davranışlarını önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir (Giacobbo et al., 2020).

BDNF proteini, depresyonda çok önemli bir rol oynar. Majör depresif hastalarda azalmış serum BDNF protein seviyeleri tespit edilmiş ve BDNF proteininin beyin infüzyonu, yapılan çalışmada sıçanlarda anti-depresan benzeri etkiler üretmiştir. Antidepresan ilaçlara benzer şekilde etki gösteren harminin, sıçan hipokampusunda BDNF protein seviyelerini arttırdığı tespit edilmiştir (Fortunato et al., 2009).

2.5.1.5. Harminin Antidiyabetik Etkileri

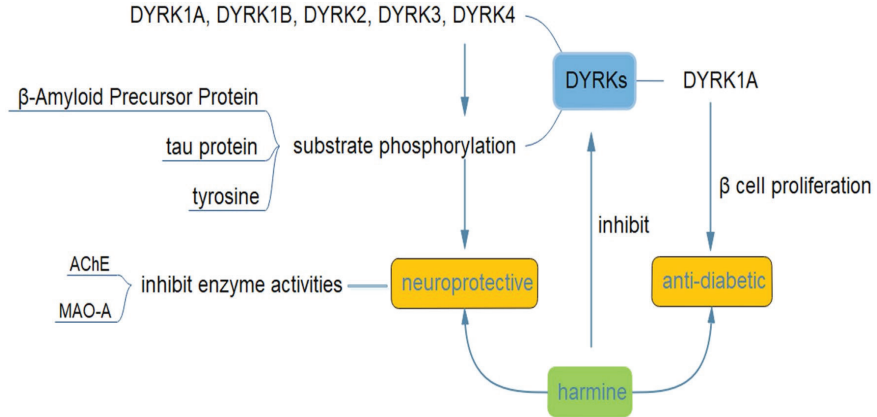
Diyabet, kontrol edilemeyen yüksek kan şekeri, plazmadaki glukoz konsantrasyonunu düşürmek için üretilen insülin seviyesinin yetersiz olmasının bir sonucudur. Plazmadaki insülin seviyesi, beta hücreleri tarafından insülin üretimi ve salgılanmasının bir sonucudur. Burada salınan toplam insülin miktarı, pankreastaki Langerhans adacıklarında bulunan beta hücrelerinin mutlak sayısına ve bu hücrelerin her birinin üretim miktarına (beta hücre fonksiyonu) bağlıdır (Chen et al., 2017).

DYRK1A, nöronal gelişim ve yetişkin beyin fizyolojisinde çeşitli fonksiyonlara sahip bir protein kinazdır. DYRK1A inhibitörleri β hücre proliferasyonunu (hücre çoğalması) sağlamakta ve kan şekeri metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Dirice et al., 2016). β -karbolin alkaloidi olan harminin, DYRK1A'nın en seçici ve güçlü inhibitörü olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (Becker and Sippl, 2011). Yapılan bir çalışmada, harminin proliferasyonu indüklemediği; tersine DYRK1A'yı inhibe ederek hem sıçan hem de insan beta hücrelerinde proliferasyonu aktive ettiği saptanmıştır (Wang et al., 2015).

Tip 2 diyabet önemli bir morbidite nedenidir ve kardiyovasküler hastalık, beyin enfarktüsü, körlük ve böbrek yetmezliği için önemli bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabet prevalansı dünya çapında artmaktadır. Bu artışın altında yatan birincil faktör, obezite ve obeziteye bağlı insülin direnci prevalansındaki hızlı artıştır. Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör γ (PPAR γ) agonistleri, obezite ile ilişkili insülin direncini iyileştirir ayrıca PPAR γ , adipogenezin ana düzenleyicisidir (Smyth and Heron, 2006).

Yapılan araştırmada diyabetik farelere harmin uygulanarak, PPAR γ ligandlarının adiposit gen ekspresyonu ve insülin duyarlılığı üzerindeki etkilerini taklit ettiği saptanmıştır. Bununla birlikte, harminin önemli kilo alımına veya hepatik lipid birikimine neden olmadığı gözlenmiştir. Moleküler çalışmalarda harminin, Wnt sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla PPAR γ ekspresyonunu kontrol ettiği tespit edilmiştir. PPAR γ ekspresyonu düzenleyicilerinin, insülin direncinin tedavisinde yardımcı olacağı öne sürülmektedir (Waki et al., 2007).

Wnt' ler, hücre büyümesini ve hücre yaşamını düzenleyen parakrin ve otokrin faktörlerinden oluşan bir ailedir (Cadigan and Nusse, 1997). Wnt sinyali adipojenik bir anahtar olarak işlev görmektedir. Açık olduğunda, adipogenez baskılanır; kapalı olduğunda, adipogenez başlatılır. Yapılan bir çalışmada; preadipositlerde ve miyoblastlarda Wnt sinyalinin inhibisyonunun adipogenezini indüklediği gözlemlenmiştir (Ross et al., 2000).



Şekil 5. Harminin nöroprotektif ve antidiyabetik mekanizması (Zhang et al., 2020)

2.5.1.6. Harminin Antitümöral Etkisi

Harmin antitümöral etkisini, DNA'ya bağlanarak (Sharma et al., 2016) ve DNA hasarı oluşturarak gösterirken, DNA replikasyon ve senteziyle beraber DNA topoizomerazlarını inhibe ederek de göstermektedir (Shu et al., 2019).

Harmin, insan karsinom hücrelerine karşı hücre proliferasyonu üzerinde inhibitör etkiler gösterdiği yapılan çalışmalarla saptanmıştır (Herraz et al., 2010).

Ma ve Wink tarafından yapılan bir çalışmada BCRP (meme kanseri direnç proteini) inhibisyonu için doğal ürünler analiz edilmiş ve harminin, BCRP'yi aşırı eksprese eden meme kanseri hücre hattında (MDA-

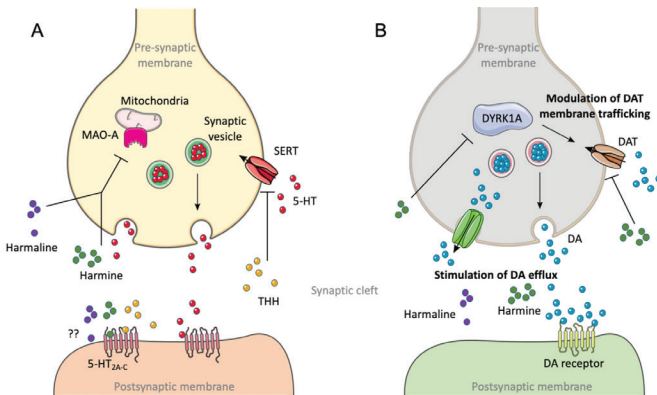
MB-231) BCRP'yi inhibe ettiği gözlemlenmiştir. BCRP aracılı ilaç akışını inhibe ederek ve bir BCRP'yi aşırı eksprese eden meme kanseri hücre hattı MDA-MB-231' de antikanser ilaçların sitotoksitesini arttırdığı tespit edilmiştir (Ma and Wink, 2010).

Anjiyogenez, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyogenik faktörlerin ekspresyonu ile başlatılan bir dizi koordineli olayı içermektedir. VEGF vasküler geçirgenliği artırır, bu da plazma proteinlerinin damar dışına çıkmasına yol açar. VEGF, indüklenebilir nitrik oksit sentaz yolağının aktivasyonu yoluyla endotelial proliferasyonu desteklemektedir. Ayrıca melanom hücreleri tarafından siklooksijenaz (COX-2), indüklenebilir nitrik oksit sentaz ve matriks metalloproteinazlar gibi anjiyogenezde yer alan faktörlerin ekspresyonunun, harmin ile yapılan tedavide azaldığı gözlemlenmiştir (Hamsa and Kuttan, 2010).

2.6. Tetrahydroharmin (THH)

Peganum harmala, *Passiflora incarnata* ve *Banisteriopsis caapi* dahil olmak üzere çok sayıda bitkide bulunan ve halüsinojenik aktiviteyi arttırmak için *B. caapi* kullanılarak hazırlanan geleneksel enteojen preparat Ayahuasca' nın içerisinde bulunan β karbolin alkaloididir. Genel olarak amin nörotransmitterlerinin metabolizmasını inhibe ederek veya reseptörlerle doğrudan etkileşim yoluyla merkezi sinir sistemini uyarabilir (Frison et al., 2008).

Tetrahydroharminin, serotonin alımını engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir (Buckholtz and Boggan, 1977b). THH' nin, MAO-A hepatik enzimlerini daha az inhibe ettiği; temel olarak ise serotonin deaminasyonu üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir (Frison et al., 2008).



Şekil 6. Harmin , harmalin ve tetrahydroharminin farmakodinamik mekanizması serotonin (5-HT) (A) , ve dopamin (DA) (B) yolları. DAT: DA taşıyıcı; DYRK1A: Tirozin – fosforilasyon - düzenleyici kinaz 1A; MAO-A: Monoamin oksidaz A; SERT: 5-HT taşıyıcı (Brito-da-Costa et al., 2020)

Önerilen diğer bir ana etki mekanizması, dopamin (DA) akışının uyarılmasını içerir (Şekil 6) (Brierley and Davidson, 2012). Buna göre harmin ve harmalin, bu nörotransmitterin aracılık ettiği yolları etkileyerek DA salınımının artmasına neden olduğu öngörülmektedir (Hamill et al., 2019). Harminin DA taşıyıcısını (DAT) inhibe ettiği ve sinaptik aralıkta yüksek DA seviyelerine neden olduğu ve böylece dopaminerjik nörotransmisyonu modüle ettiği öne sürülmüştür. Ek olarak harmin, DAT membrandaki madde giriş- çıkışının modülasyonundan sorumlu bir enzim olan tirozin fosforilasyonu ile düzenlenen kinaz 1A'nın (DYRK1A) güçlü bir inhibitörüdür (Şekil 6) (Brito-da-Costa et al., 2020).

2.7. Harmalin

Harmalin alkaloidi, *Peganum harmala* gibi bazı bitki tohumlarında, geleneksel olarak bazı hastalıkları tedavi etmek için ilaç olarak veya bazı dini ritüeller sırasında koku verici buhar olarak kullanılan bir maddedir (Alenajaf et al., 2019). Harmalin, *Banisteriopsis caapi*'nin kaynatılmasıyla hazırlanan Ayahuasca içerisinde de bulunmaktadır (Callaway, 2005).

2.7.1. Harmalinin Parkinson Hastalığı Üzerine Etkisi

Dopamin eksikliği, Parkinson hastalığının (PD) temel nedeni olarak görülmektedir. Uygulanan tedavilerde, L-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) uygulayarak ya da monoamin oksidazları inhibe ederek dopamin seviyelerini yükselterek, dopaminin parçalanması önlenmeye çalışılmaktadır. MAO inhibisyon aktivitesinin belirlenmesi için yapılan bir çalışmada, harmalinin konsantrasyona bağlı olarak MAO-A üzerinde güçlü inhibitör etkisinin olduğu saptanmış, MAO-B üzerinde ise daha zayıf bir inhibitör etkide olduğu gözlenmiştir. Buna bağlı olarak elde edilen verilerde, çalışmada kullanılan 6 µM harmalin ekstranin önemli ölçüde striatal hücrelerde dopamin artışına sebep olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmada *B. caapi* kök ekstraktlarının Parkinson hastaları üzerinde iyileşme belirtileri gösterdiği tespit edilmiştir (Schwarz et al., 2003).

2.7.2. Harmalinin LDL Oksidasyonuna Karşı Koruyucu Etkisi

Vücutta erken dönemde oluşan inflamasyon ve ileri evrelerdeki ateroskleroz lezyonlar, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinler (ox-LDL) için önemli kilit rol oynamaktadır (Berrougui et al., 2006a). LDL, doğal formunda aterosklerotik plaklar oluşturmaz ancak LDL'nin oksidatif modifikasyonu aterosklerozun patogeneğinde etkili olarak, arterlerde plak birikmesine bağlı koroner kalp hastalıklarına yol açmaktadır [Stocker 1999; Xiang et al. 2008].

Oksidatif hasar, kardiyovasküler hastalıklarda ve diğer hastalıklarda önemli rol oynamasından dolayı antioksidanların bu süreci inhibe etmedeki rolleri oldukça önemlidir. E vitamini gibi endojen lipofilik antioksidanlar, hücrelerin ve lipoproteinlerin oksidasyondan korunmasında rol oynamaktadır. Berrougui ve arkadaşlarının (2006a) yapmış olduğu bir araştırmada, karbolin alkaloidlerinin (harmalin ve harmin) CuSO₄ kaynaklı LDL oksidasyonuna karşı koruyucu etkisi incelenmiş ve bileşiklerin inhibe edici etkiye sahip oldukları bulunmuştur. Araştırmanın sonuçlarına göre harmalin, oksidasyon ürününün maksimum üretimini inhibe ettiği; harmalin ve harminin üretilen serbest radikalleri temizleyebildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte harmalinin, harminden üç kat daha güçlü aktivite gösterdiği, ancak E vitamininden daha az güçlü olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak harmalinin, LDL'lerin in vitro oksidasyonuna karşı bir antioksidan etki gösterdiği ve serbest radikal temizleme kapasitesi sergilediği belirlenmiştir (Berrougui et al., 2006a).

2.7.3. Harmalinin Antiplatelet Etkisi

Trombositler, tromboz ve hemostazda rol oynarlar. Kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter sistemleri tromboz atağının kilit bölgelerindendir. Antiplatelet tedavi, inme veya koroner arter hastalıklarına karşı mücadelede oldukça önemlidir (Xiang et al., 2008).

İn vitro çalışmalarda, harmalinin zayıf antiplatelet aktiviteler gösterdiği saptanmıştır. β -karbolin bileşikleri, trombosit agregasyon inhibisyonunun yapı-aktivite ilişkisinde, trisiklik aromatik yapının C4–C9 pozisyonundaki çift bağın trombosit agregasyonunun inhibisyonunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle harmalin tarafından sergilenen zayıf antiplatelet aktivite, çift bağın yokluğu ile ilişkili olabilir. Ayrıca C1 pozisyonundaki grupların doğasını değiştirerek, antiplatelet potansinin değiştiği bildirilmiştir (Im et al., 2009).

2.7.4. Harmalinin Damar Basıncı Üzerine Etkisi

Hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve ateroskleroz gibi hastalıklar insan hayatını tehdit eden başlıca kardiyovasküler hastalıklar arasındadır (Luo et al., 2011).

İn vivo şartlarda yapılan bir araştırmada harmin ve harmalinin vazorelaksan etkisi, sıçanların aortunun endotel hücreleri tarafından nitrik oksit (NO) salınımı ile ilişkili olduğu ve ayrıca bu alkaloidlerin Ca⁺² kanallarının aktivasyonu ile indüklenen kasılmaları inhibe etmek için vasküler düz kasları tetiklediği tespit edilmiştir (Shi et al., 2001).

Yapılan farklı bir çalışmada, harmin ve harmalinin vazorelaksan etkisinde yer alan mekanizmalar açıklanarak, bu alkaloidlerin doza bağımlı

bir şekilde noradrenalin veya KCl ile önceden kasılmış aortta gevşemeyi indüklediği saptanmıştır. Bu iki alkaloid, üretilen serbest radikalleri temizleyerek bir antioksidan aktivite gösterir. Bu nedenle araştırmanın sonucunda, harmalinin damar gevşetici etkisinin, prostasiklin yolu üzerindeki ve NO salmak için endotelial hücreler üzerindeki etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Harmalin ve onun diğer alkaloid türevlerinin vazorelaksasyon etkisi sıçanlarda iyi belirlenmiş olsa da; insanlarda etkiyi belirlemek için sistematik yaklaşımla yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir (Berrougui et al., 2006b).

2.7.5. Harmalinin Tremor İle İlişkisi

Harmalinin sistemik uygulamalarının, çeşitli hayvan modellerinde belirgin bir tremor oluşturduğu iyi bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada harmalinin, NMDA reseptörlerinin kalsiyum kanalı içindeki MK-801 bağlanma bölgesine bağlandığı tespit edilmiştir. Harmalinin, kalsiyum kanalını (ters agonist etki) açarak, uyarımda bir artışa neden olduğu ve bu şekilde tremor oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Artan uyarılma, Purkinje hücrelerinin ritmik aktivasyonuna ve dolayısıyla tremor üretimine yol açarken, MK-801, harmalinin yerini almakta ve böylece kanalı kapatarak tremor oluşumunu engellemektedir (Du et al., 1997).

3. *Banisteriopsis caapi* Türüyle İlgili Yapılan Güncel Araştırmalar

3.1. Parkinson Hastalığının Tedavisindeki Yeri

Banisteriopsis caapi, DMT içeren *Psychotria viridis* ile beraber kullanılmadıkça normalde istenen psikotropik etkileri oluşturmayan harmin, harmalin ve tetrahidroharmin gibi β -karbolinler içerir [Callaway et al., 1996; Sanchez-Ramos 1991; McKenna et al. 1984]. DMT oral olarak alındığında, monoamin oksidaz (MAO) tarafından metabolize edilir ve inaktiftir ancak DMT ve MAO inhibitörü banisterin kombinasyonu psikotropik etkilere neden olmaktadır (Serrano-Dueñas et al., 2001).

Banisteriopsis caapi türünün etken maddesi banisterine, ilk olarak Louis Lewin tarafından tanımlanmıştır. 1920 yılının sonlarında, Lewin'in kendi üzerinde yaptığı denemelerde, öznel duyularına dayanarak Almanya'da rijit-akinetik sendromların tedavisinde kullanılması için tavsiyelerde bulunmuştur (Sanchez-Ramos, 1991). Çalışmalara göre düzenlenen raporda rijitlikte iyileşmeden söz edilirken, titreme ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Daha sonra Halpern kendisi üzerindeki öznel etkileri inceleyerek vücudunun hafiflediğini ancak kavgacı, agresif bir ruh hali hissettiğine dikkat çekmiştir (Serrano-Dueñas et al., 2001).

Yapılan farklı bir araştırmada, Ayahuasca kullanımını ara sıra (her 5 veya 6 ayda bir) deneyimleyen ve Parkinson hastalığının semptomlarını hafifletmeye yardımcı olacağı düşünülen 13 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 4'ünde Ayahuasca tüketiminin neden olduğu etkiler doğrudan gözlemlenebilmiştir. Bu hastalardan birisi tek başına *Banisteriopsis caapi* (BC) ekstresi almış (bitki karışımı olmadan) ve diğer 3 hasta ise bitki karışımı olarak kullanmıştır. Karışımı kullanan hastalarda içeceğin yutulmasından yaklaşık 20 dakika sonra, titremenin şiddetlenmesi ve anormal istemsiz hareketlerin ortaya çıkmasının yanı sıra halüsinasyon durumunun indüklenmesi ile rijidite durumunda bir iyileşme olduğu gözlenmiştir. Sadece BC ekstraktını alan hastada ise motor etkiler ve halüsinasyonlar daha az belirgin olarak gözlenmiştir (Serrano-Dueñas et al., 2001).

L-dopa, PD tedavisinde kullanılan en önemli etken maddelerden birisidir ancak kullanımı kronik hastaların %30 ila 80'inde diskineziler de dahil motor komplikasyonların gelişmesine neden olduğu için sınırlıdır (Bedard et al., 1999). Bu sebepten dolayı farklı tedavi şekilleri denenmektedir, örneğin dopamin metabolizmasını inhibe ederek etki gösteren MAO inhibitörleri veya katekol-O-metil transferaz inhibitörleri gibi L-dopa'nın dozajını arttırmadan sinaptik dopamin seviyeleri artırılarak stabilize edebilen ek tedaviler geliştirilmiştir [Lang and Lozano, 1998a; Lang and Lozano, 1998b).

Duenas ve ark. (2001), yaptıkları incelemede, Parkinson hastalarına uygulanan tek bir BC dozunun motor fonksiyonlarında önemli iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Yararlı etkiler 1 saat boyunca kaydedilmiş ve hastalarla çalışılan 4 saat boyunca motor fonksiyonları iyileşmeye devam etmiştir. Bununla birlikte bazı anormal koreiform hareketlerle, istirahat halindeyken tremorda kötüleşme ve postural tremor gelişimi yaşandığı gözlenmiştir. Ayrıca tüm hastalar bir dereceye kadar geçici bulantı ve kusma yaşamıştır. Bu yan etkilerin, Ayahuasca içeceğini kullananların yaşadığı etkilerden daha az şiddetli olduğu belirlenmiştir.

Serotonine yapısal benzerliği olan β -karbolin bileşiği olan harmalin, MAO'nun selektif inhibitörüdür (Udenfriend et al., 1958). MAO inhibitörleri, endojen dopaminin etkilerini güçlendirebilirken, Parkinson hastalığında sağlanan semptomatik faydaları daha azdır (Parkinson Study Group, 1993). BC tarafından sağlanan iyileşmenin yalnızca MAO inhibisyonuna bağlı olabileceğini düşünmek zordur. Harmalinin glutamaterjik reseptörlerdeki etkileşiminin, Parkinson hastalığında motor fonksiyonunun geri kazanılmasında oldukça önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Harmalin, NMDA reseptör antagonistidir ve NMDA reseptörlerinin kalsiyum kanalı içindeki MK-801 bağlanma bölgesine bağlanmaktadır (Du et al., 1997).

Glutamat, Parkinson'nun semptomatik ekspresyonunda rol oynayan ve aynı zamanda dopaminerjik nöronlarının nörodejenerasyonu sürecinde uyarıcı bir amino asittir (Ciliax, 1997). Dopamin eksikliği geliştiğinde, yavaş hareket etme ve rijidite klinik belirtiler ortaya çıkar (Serrano-Dueñas et al., 2001). Glutamaterjik reseptörlerin blokajı dopamin eksikliğinden kaynaklanan dengesizliği düzeltir ve normal motor fonksiyonun geri kazanılmasına yardımcı olur (Blandini and Greenamyre, 1998). Sıçanlarda, NMDA reseptör antagonistlerinin Parkinson hastalığı belirtilerini tersine çevirdiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, halüsinojenik yan etkileri olan glutamat NMDA reseptör antagonisti MK-801'in, bir primat parkinsonizm modelinde L-dopa ile kullanıldığında distoniye indüklediği bildirilmiştir (Ossowska et al., 1998). Yapılan çalışmada sıçanlarda MK801'in lokomotor aktiviteyi artırdığı ve L-dopa'nın motor etkilerini güçlendirdiği bulunmuştur (Liljequist et al., 1991). Sonuç olarak, BC hasta grubunda gözlenen anti-parkinson etkilerin, harmalinin anti-glutamat etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmada kısaca; BC ekstraktlarının, daha önce ilaç kullanmayan hastalarda önemli oranda semptomatik yararı olduğu gösterilmiştir. Yarar sağlayan etkilerin, öncelikle harmalinin glutamat reseptör antagonist etkilerinden kaynaklandığı varsayılmıştır (Serrano-Dueñas et al., 2001).

3.2. Nörodejeneratif Bozuklukların Tedavisindeki Yeri

Hawaii, Oahu'dan toplanan *Banisteriopsis caapi* örnekleriyle yapılan bir çalışmada; yeni bir doğal THH analogu olan tetrahidronorharmin (THNH) ve bilinen dört MAO inhibitörü β -karbolin alkaloidleri harmol, tetrahidroharmin (THH), harmalin ve harmin tespit edilmiştir. *B. caapi*'nin kurutulmuş kök ekstraktlarının farklı dozlarının güçlü MAO-A inhibisyonu ve antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Wang et al., 2010).

MAO'nun harmin ve harmalin ile inhibisyonu nörodejenerasyona karşı koruma sağlar ve Parkinson hastalığının tedavisi için potansiyel bir terapötik değere sahiptir (Serrano-Dueñas et al., 2001). Ek olarak, reaktif oksijen türleri tarafından indüklenen oksidatif stres, Alzheimer hastalıkları da dahil olmak üzere nörodejeneratif bozuklukların patogenezi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Barnham et al., 2004). Genel olarak bu sonuçlar Parkinson hastalığının tedavisinde *Banisteriopsis caapi* kök ekstraktının geleneksel kullanımlarını desteklemektedir (Serrano-Dueñas et al., 2001).

Wang ve ark., (2010) tarafından yapılan bir çalışmada; *B.caapi* ekstratının proantosyanidinler ve β -karbolinlerle kombine etkisinden dolayı nörodejeneratif hastalıklar için tedavi edici etkisi olabileceği düşünülmektedir.

3.3. Mikroglial Hücrelerde Anti-İnflamatuvar Etkileri

B. caapi’de bulunan β -karbolin alkaloidleri, Ayahuasca’nın biyolojik aktivitesinde önemli rol oynamaktadır (Morales-García et al., 2017).

Mikroglia, beyindeki birçok hücre tipinden biri olan, dokuda makrofajlar olarak çalışan sinir sistemine özgü bağışıklık hücreleridir (Galloway et al., 2019). Mikroglia hücreleri, doku gelişimi ve homeostaz için önemli olan çeşitli düzenleyici süreçlerden sorumludur. Bu süreçler arasında yaralanmaya yanıt vermek, onarımı teşvik etmek, patojenlere karşı bağışıklık tepkilerini tetiklemek, modüle etmek ve aktif olarak fagositozu gerçekleştirmek yer alır (Jolivel et al., 2021). Beyin ve omuriliğin tüm bölgelerinde bulunurlar ve MSS’nde bulunan toplam hücrelerin %12-15’ini oluştururlar (Carson et al., 2006). Aşırı mikroglial aktivasyon sitokinlerin ve diğer sitotoksik faktörlerin salınımına yol açarken Alzheimer ile depresyon da dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif durumda ortaya çıkar ve hastalığın nöropatolojik ilerlemesinden sorumlu olabilir (Rahimian et al., 2021)

M1 mikroglialar, interlökin (IL)-6, IL-1 β , tümör nekroz faktörü (TNF) ve interferon gama (IFN γ) gibi mediatörlerin üretimine bağlı olarak proinflamatuvar aktivite ile karakterizedir. M2 mikroglia IL-4, IL-13, IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β dahil olmak üzere anti-enflamatuvar faktörlerin salgılanmasına etki ederek yaralanma sonrası iyileşmeye katkı sağlarlar ve proinflamatuvar yanıtı baskırlar (He et al., 2020).

3.4. Sitokin Üretimi

Yapılan bir araştırmada, uygulanan tedaviyle beraber, BV-2 mikroglia hücreleri üzerinde proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-17, TNF, IFN- γ) salınımında bir azalma ve M2 mikroglia hücre örneklerine bağlı olarak IL4 ve IL10 salınımında bir artış ile anti-enflamatuvar etki gösterilmiştir (Santos et al., 2022).

Harminin, lipopolissakkaritlerden dolayı makrofajlarda NO üretimini azalttığı ve in vivo inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Harminin anti-inflamatuvar etkinliği, NF- κ B sinyal yolu üzerindeki inhibitör etkisine bağlanmıştır (Liu et al., 2017).

Nörodejeneratif hastalıklarda sitokinlerin ve diğer sitotoksik faktörlerin kronik salınımının eşlik ettiği aşırı mikroglial aktivasyonun rolünün önemi ispatlanmıştır (Rahimian et al., 2021). Özellikle inflamasyon depresif semptomları tetikleyebilmektedir (Brundin et al., 2017).

Santos ve ark., (2022) tarafından yapılan bir çalışmada, *B. caapi* ekstraktında bulunan β -karbolinlerin ve daha önce tespit edilememiş olan bazı yeni bileşenlerin yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik etkiye sahip

olduğu, aynı zamanda proinflatuar sitokin salınımını azaltarak mikrog-lial BV-2 hücrelerinde düşük seviyelerde önemli anti-enflatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Bu etki esas olarak harmalin ve THH alkaloidleri için bulunmuştur ve Ayahuasca' nın çeşitli çalışmalarda değinilen, birçok merkezi sinir sistemi hastalığının tedavisi için gerekli terapötik potansi-yeldeki yeni bileşenlerin önemini bir kez daha göstermiştir.

3.5. Nörojenezin Uyarılması Üzerine Etkileri

Hayvan modelleri üzerinde yapılan araştırmalar, harminin antidepre-san etkileri olduğunu göstermiştir. Ek olarak imipramin gibi daha gelenek-sel antidepresanların aksine harmin, hem akut hem de kronik uygulama-dan sonra hipokampustaki BDNF seviyelerini arttırmaktadır (Fortunato et al., 2009). Antidepresan ilaçların etkisi, hücresel düzeyde nörojenezi ne kadar uyardığı ile ilgilidir (Yun et al., 2016).

Nörojenez, progenitör hücrelerden fonksiyonel nöronlar üretme işle-midir. Nöral kök hücreler asimetrik bölünerek, yeni kök hücreler ve ast-rositler, oligodendrositler veya nöron üretilmesini sağlar (Temple, 2001). Bu yeni oluşturulan nöronlar mevcut sinir devrelerine göç ederler ve bü-tünleşerek işlev görürler. Nöral kök hücrelerin aktivitesi ve fenotipik olu-şumları hem endojen hem de eksojen faktörler tarafından belirlenir (Gon-çalves et al., 2016).

Morales-García ve ark., (2017) yaptıkları bir çalışmada, *B. caapi*' de bulunan üç ana β -karbolin alkaloidinin, yetişkin farelerden alınan nöral progenitör hücreleri kullanarak in vitro nörojenezi indükleme kapasite-sini araştırmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre Ayahuasca' da bulunan *B. caapi* β -karbolin alkaloidlerinin, nöral kök hücrelerin çoğalmasını, yer değiştirmesini ve farklılaşmasını doğrudan düzenlediği gösterilmiştir.

Yapılan farklı bir araştırmada, erişkin nöral kök hücre aktivitesinin *B. caapi* ve Ayahuasca' da en bol bulunan alkaloidler olan harmin, THH, harmalin ve harmol tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (Riba et al., 2012). Bu çalışmadan yararlanarak yetişkin nörojenezinin in vitro mode-li kullanarak yapılan araştırmada, dört β -karbolin bileşiğinin progenitör hücrelerin çoğalmasını sağladığı, hücre taşınmasını uyardığı ve progeni-tör hücrelerin nöronlara farklılaşmasında etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu araştırmada harmin, THH, harmalin ve harmol test edilerek hücreyel farklılaşmayı sağladığı görülmüştür. Nöral kök hücrelerin nöronlara, ast-rositlere ve oligodendrositlere farklılaştığı bilinmektedir. Tuj-1 ve MAP-2 protein ekspresyonunda gözlenen artışlar, nöronlarda farklılaşma oldu-ğunu göstermiştir. SVZ' de her iki protein de harmin, THH, harmalin ve harmol ile uygulanan tedavinin her birinden sonra eşit olarak eksprese edilmiştir. Bununla birlikte, SGZ' de harmin uygulaması MAP-2' nin eks-

presyonunu önemli ölçüde artırmıştır, bu da nöronal olgunlaşma üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (Morales-García et al., 2017).

Santarelli ve ark., (2003) tarafından yapılan bir çalışmaya göre, farelerde 5-HT1A reseptörünün etkisiz hale getirilmesinin nörojenezin yüksek serotonin seviyelerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, serotoninin tükenmesinin aslında hipokampal nörojenezi azaltmak yerine düzenlediğine dair veriler elde edilmiştir (Song et al., 2016). Farklı bir çalışmada ise MAO inhibitörü olan harminin, insan nöral progenitör hücrelerinin in vitro proliferasyonunu uyardığı bulunmuştur (Dakic et al., 2016). Harminin etkilerine MAO inhibisyonu yapmasından daha çok DYRK1A kinazın inhibisyonu yoluyla aracılık ettiği saptanmıştır (Morales-García et al., 2017).

4. SONUÇ

Bitkisel kökenli ilaçların, güngeçtikçe artan bir grafikte kullanımı artmaktadır. Tedavi amacıyla birçok bitki türü kullanılmakta ve sentetik ilaçları aratmayacak etkiler gözlemlenmektedir (Ozpınar, 2020). Bitkilerin tedavi amacıyla kullanımı insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanlar ilk olarak bitkileri beslenme, barınma ve korunma gibi temel ihtiyaçları için kullanmışlar daha sonra bitkilerin tedavi edici yönünü keşfetmişlerdir. Tedavi edici yönlerinin yanı sıra bitkiler, dini tören ve ritüellerde eğlendirici, yatıştırıcı ve keyif verici amaçlar için de kullanılmaktadır.

Psikoaktif bitkiler; içerdikleri psikoaktif maddeler sayesinde bilinçte, algıda ve duyu durumunda değişikliklere neden olan türlerdir (Sayın, 2014). Dünyada en çok kullanılan psikoaktif bitkilerden biri *Banisteriopsis caapi* türüdür. Bu türün gövdesinde serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin oksidasyonundan sorumlu mitokondriyal monoamin oksidaz (MAO) enzimlerinin tersine çevrilebilir inhibitörleri olan beta-karbolin alkaloidleri; harmin, harmalin ve tetrahidro-harmin bulunmaktadır (McKenna et al., 1984).

Güncel araştırma sonuçlarına göre bu alkaloidlerin MAO inhibitör etkisi göstermesi ve serotonin geri alım inhibisyon mekanizmasıyla beraber, Parkinson hastalığının tedavisi için potansiyel bir terapötik değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Yapılan literatür taramalarına göre *B. caapi* türü araştırmalarının hayvan çalışmaları üzerinde yoğunlaştığı ve klinik araştırmaların hız kazanarak insanlar üzerindeki çalışmalarla desteklenerek nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için gelecekte önemli bir kaynak olarak kullanılabileceği önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Adayev, T., Wegiel, J., & Hwang, Y. W. (2011). Harmine is an ATP-competitive inhibitor for dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A (Dyrk1A). *Archives of biochemistry and biophysics*, 507(2), 212-218.
- Alenajaf, A., Mohebi, E., Moghimi, A., Fereidoni, M., & Mohammad-Zadeh, M. (2019). The effect of harmaline on seizures induced by amygdala kindling in rats. *Neurological Research*, 41(6), 528-535.
- Barnham, K. J., Masters, C. L., & Bush, A. I. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature reviews Drug discovery*, 3(3), 205-214.
- Becker, W., & Sippl, W. (2011). Activation, regulation, and inhibition of DYRK1A. *The FEBS journal*, 278(2), 246-256.
- Bedard, P. J., Blanchet, P. J., Lévesque, D., Soghomonian, J. J., Grondin, R., Morissette, M., ... & DiPaolo, T. (1999). Pathophysiology of L-dopa-induced dyskinesias. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 14, 4-8.
- Berrougui, H., Isabelle, M., Cloutier, M., Hmamouchi, M., & Khalil, A. (2006a). Protective effects of Peganum harmala L. extract, harmine and harmaline against human low-density lipoprotein oxidation. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 58(7), 967-974.
- Berrougui, H., Martín-Cordero, C., Khalil, A., Hmamouchi, M., Ettaib, A., Marhuenda, E., & Herrera, M. D. (2006b). Vasorelaxant effects of harmine and harmaline extracted from Peganum harmala L. seed's in isolated rat aorta. *Pharmacological research*, 54(2), 150-157.
- Blandini, F., & Greenamyre, J. T. (1998). Prospects of glutamate antagonists in the therapy of Parkinson's disease. *Fundamental & clinical pharmacology*, 12(1), 4-12.
- Brierley, D. I., & Davidson, C. (2012). Developments in harmine pharmacology—Implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 39(2), 263-272.
- Brito-da-Costa, A. M., Dias-da-Silva, D., Gomes, N. G., Dinis-Oliveira, R. J., & Madureira-Carvalho, Á. (2020). Toxicokinetics and toxicodynamics of Ayahuasca alkaloids N, N-Dimethyltryptamine (DMT), harmine, harmaline and tetrahydroharmine: clinical and forensic impact. *Pharmaceuticals*, 13(11), 334.
- Brundin, L., Bryleva, E. Y., & Thirumara Rajamani, K. (2017). Role of inflammation in suicide: from mechanisms to treatment. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 271-283.
- Buckholtz, N. S., & Boggan, W. O. (1977). Monoamine oxidase inhibition in brain and liver produced by β -carbolines: structure-activity relationships and substrate specificity. *Biochemical Pharmacology*, 26(21), 1991-1996.

- Cadigan, K. M., & Nusse, R. (1997). Wnt signaling: a common theme in animal development. *Genes & development*, 11(24), 3286-3305.
- Callaway, J. C., Raymon, L. P., Hearn, W. L., McKenna, D. J., Grob, C. S., Brito, G. S., & Mash, D. C. (1996). Quantitation of N, N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human plasma after oral dosing with ayahuasca. *Journal of analytical toxicology*, 20(6), 492-497.
- Callaway, J. C. (2005). Various alkaloid profiles in decoctions of Banisteriopsis caapi. *Journal of Psychoactive Drugs*, 37(2), 151-155.
- Cao, R., Peng, W., Wang, Z., & Xu, A. (2007). β -Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions. *Current medicinal chemistry*, 14(4), 479-500.
- Carson, M. J., Doose, J. M., Melchior, B., Schmid, C. D., & Ploix, C. C. (2006). CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunological reviews*, 213(1), 48-65.
- Casson, R. J., Chidlow, G., Ebnetter, A., Wood, J. P., Crowston, J., & Goldberg, I. (2012). Translational neuroprotection research in glaucoma: a review of definitions and principles. *Clinical & experimental ophthalmology*, 40(4), 350-357.
- Chaurasiya, N. D., Shukla, S., & Tekwani, B. L. (2017). A combined in vitro assay for evaluation of neurotrophic activity and cytotoxicity. *SLAS DISCOVERY: Advancing Life Sciences R&D*, 22(6), 667-675.
- Chen, C., Cohrs, C. M., Stertmann, J., Bozsak, R., & Speier, S. (2017). Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Molecular metabolism*, 6(9), 943-957.
- Ciliax, B. J. (1997). Functional biochemistry and molecular neuropharmacology of the basal ganglia and motor systems. *Movement Disorders: Neurological principles and practice*, 99-116
- Dakic, V., de Moraes Maciel, R., Drummond, H., Nascimento, J. M., Trindade, P., & Rehen, S. K. (2016). Harmine stimulates proliferation of human neural progenitors. *PeerJ*, 4, e2727.
- Dirice, E., Walpita, D., Vetere, A., Meier, B. C., Kahraman, S., Hu, J., ... & Wagner, B. K. (2016). Inhibition of DYRK1A stimulates human β -cell proliferation. *Diabetes*, 65(6), 1660-1671.
- Du, W., Aloyo, V. J., & Harvey, J. A. (1997). Harmaline competitively inhibits [3H] MK-801 binding to the NMDA receptor in rabbit brain. *Brain research*, 770(1-2), 26-29.
- Emmert, S. (1998). Banisteriopsis caapi. Ethnobotanical Leaflets. *Southern Illinois University Carbondale*. 2: 2 <http://www.siu.edu/~eb1/> Last updated: 15-May-98

- Fortunato, J. J., Réus, G. Z., Kirsch, T. R., Stringari, R. B., Stertz, L., Kapczinski, F., ... & Quevedo, J. (2009). Acute harmine administration induces antidepressive-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(8), 1425-1430.
- Frison, G., Favretto, D., Zancanaro, F., Fazzin, G., & Ferrara, S. D. (2008). A case of β -carboline alkaloid intoxication following ingestion of *Peganum harmala* seed extract. *Forensic Science International*, 179(2-3), e37-e43.
- Galloway, D. A., Phillips, A. E., Owen, D. R., & Moore, C. S. (2019). Phagocytosis in the brain: homeostasis and disease. *Frontiers in Immunology*, 10, 790.
- Gates, B. (1982). *Banisteriopsis*, *Diplopterys* (Malpighiaceae). *Flora Neotropica*, 30, 1-237.
- Giacobbo, B. L., Doorduyn, J., Moraga-Amaro, R., Nazario, L. R., Schildt, A., Bromberg, E., ... & de Vries, E. F. (2020). Chronic harmine treatment has a delayed effect on mobility in control and socially defeated rats. *Psychopharmacology*, 237(6), 1595-1606.
- Gonçalves, J. T., Schafer, S. T., & Gage, F. H. (2016). Adult neurogenesis in the hippocampus: from stem cells to behavior. *Cell*, 167(4), 897-914.
- Hamill, J., Hallak, J., Dursun, S. M., & Baker, G. (2019). Ayahuasca: psychological and physiologic effects, pharmacology and potential uses in addiction and mental illness. *Current neuropharmacology*, 17(2), 108-128.
- Hamsa, T. P., & Kuttan, G. (2010). Harmine inhibits tumour specific neo-vessel formation by regulating VEGF, MMP, TIMP and pro-inflammatory mediators both in vivo and in vitro. *European journal of pharmacology*, 649(1-3), 64-73.
- Hashimoto, Y., & Kawanishi, K. (1975). New organic bases from Amazonian *Banisteriopsis caapi*. *Phytochemistry*, 14(7), 1633-1635.
- He, Y., Gao, Y., Zhang, Q., Zhou, G., Cao, F., & Yao, S. (2020). IL-4 switches microglia/macrophage M1/M2 polarization and alleviates neurological damage by modulating the JAK1/STAT6 pathway following ICH. *Neuroscience*, 437, 161-171.
- Herraiz, T., González, D., Ancín-Azpilicueta, C., Arán, V. J., & Guillén, H. (2010). β -Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food and Chemical Toxicology*, 48(3), 839-845.
- [https 1: https://www.tipacilar.com/banisteriopsis-caapi/](https://www.tipacilar.com/banisteriopsis-caapi/)
- Im, J. H., Jin, Y. R., Lee, J. J., Yu, J. Y., Han, X. H., Im, S. H., ... & Yun, Y. P. (2009). Antiplatelet activity of β -carboline alkaloids from *Peganum harmala*: a possible mechanism through inhibiting PLC γ 2 phosphorylation. *Vascular pharmacology*, 50(5-6), 147-152.

- Jain, S., Panuganti, V., Jha, S., & Roy, I. (2020). Harmine acts as an indirect inhibitor of intracellular protein aggregation. *ACS omega*, 5(11), 5620-5628.
- Jolivel, V., Brun, S., Binamé, F., Benyounes, J., Taleb, O., Bagnard, D., ... & Mensah-Nyagan, A. G. (2021). Microglial cell morphology and phagocytic activity are critically regulated by the neurosteroid allopregnanolone: a possible role in neuroprotection. *Cells*, 10(3), 698.
- Karin, M., & Ben-Neriah, Y. (2000). Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- κ B activity. *Annual review of immunology*, 18(1), 621-663.
- Kersting, A., Kroker, K., Horstmann, J., Baune, B. T., Hohoff, C., Mortensen, L. S., ... & Domschke, K. (2007). Association of MAO-A variant with complicated grief in major depression. *Neuropsychobiology*, 56(4), 191-196.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. (1998a), 339 : 1044–1053.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med*. (1998b) , 339: 1130–1143.
- Li, S. P., Wang, Y. W., Qi, S. L., Zhang, Y. P., Deng, G., Ding, W. Z., ... & Wang, C. H. (2018). Analogous β -carboline alkaloids harmaline and harmine ameliorate scopolamine-induced cognition dysfunction by attenuating acetylcholinesterase activity, oxidative stress, and inflammation in mice. *Frontiers in pharmacology*, 9, 346.
- Liljequist S, Ossowska K, Grabowska-Anden M, Anden NE. (1991). Effect of the NMDA receptor antagonist, MK801, on locomotor activity and on the metabolism of dopamine in various brain areas of mice. *Eur J Pharmacol*. 195: 55–61.
- Liu, X., Li, M., Tan, S., Wang, C., Fan, S., & Huang, C. (2017). Harmine is an inflammatory inhibitor through the suppression of NF- κ B signaling. *Biocchemical and biophysical research communications*, 489(3), 332-338.
- Ma, Y., & Wink, M. (2010). The beta-carboline alkaloid harmine inhibits BCRP and can reverse resistance to the anticancer drugs mitoxantrone and camptothecin in breast cancer cells. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 24(1), 146-149.
- McKenna, D. J., Towers, G. N., & Abbott, F. (1984). Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and β -carboline constituents of ayahuasca. *Journal of ethnopharmacology*, 10(2), 195-223.
- McKenna, D. J. (2004). Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacology & therapeutics*, 102(2), 111-129.
- Miller, S. C., Huang, R., Sakamuru, S., Shukla, S. J., Attene-Ramos, M. S., Shinn, P., ... & Xia, M. (2010). Identification of known drugs that act as inhibitors

- of NF- κ B signaling and their mechanism of action. *Biochemical pharmacology*, 79(9), 1272-1280.
- Morales-García, J. A., de la Fuente Revenga, M., Alonso-Gil, S., Rodríguez-Franco, M. I., Feilding, A., Perez-Castillo, A., & Riba, J. (2017). The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro. *Scientific reports*, 7(1), 1-13.
- Moura, D. J., Richter, M. F., Boeira, J. M., Pêgas Henriques, J. A., & Saffi, J. (2007). Antioxidant properties of β -carboline alkaloids are related to their antimutagenic and antigenotoxic activities. *Mutagenesis*, 22(4), 293-302.
- Ossowska, K., Lorenc-Koci, E., Konieczny, J., & Wolfarth, S. (1998). The role of striatal glutamate receptors in models of Parkinson's disease. *Amino Acids*, 14(1), 11-15.
- Ozpinar, N. (2020). Antihelmintik Aktivite için Bir Model Organizma: *Caenorhabditis elegans* ve *Nigella sativa*/A model Organism for Antihelminthic Activity: *Caenorhabditis elegans* and *Nigella sativa*. *Turkish Journal of Parasitology*, 44(1), 31-36.
- Parkinson Study Group. (1993). Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 328(3), 176-183.
- Perkins, N. D. (2007). Integrating cell-signalling pathways with NF- κ B and IKK function. *Nature reviews Molecular cell biology*, 8(1), 49-62.
- Rahimian, R., Wakid, M., O'Leary, L. A., & Mechawar, N. (2021). The emerging tale of microglia in psychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 131, 1-29.
- Rätsch, C. (2005). The encyclopedia of psychoactive plants: Ethnopharmacology and its applications. Library Journal. New York, NY:Media Source.
- Ross, S. E., Hemati, N., Longo, K. A., Bennett, C. N., Lucas, P. C., Erickson, R. L., & MacDougald, O. A. (2000). Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science*, 289(5481), 950-953.
- Riba, J., McIlhenny, E. H., Valle, M., Bouso, J. C., & Barker, S. A. (2012). Metabolism and disposition of N, N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca. *Drug testing and analysis*, 4(7-8), 610-616.
- Samoylenko, V., Rahman, M. M., Tekwani, B. L., Tripathi, L. M., Wang, Y. H., Khan, S. I., ... & Muhammad, I. (2010). *Banisteriopsis caapi*, a unique combination of MAO inhibitory and antioxidative constituents for the activities relevant to neurodegenerative disorders and Parkinson's disease. *Journal of ethnopharmacology*, 127(2), 357-367.
- Sanchez-Ramos, J. R. (1991). Banisterine and Parkinson's disease. *Clin Neuroparmacol*, 14(5), 391-402.

- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., ... & Hen, R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *science*, 301(5634), 805-809.
- Santos, B. W. L., Oliveira, R. C. D., Sonsin-Oliveira, J., Fagg, C. W., Barbosa, J. B. F., & Caldas, E. D. (2020). Biodiversity of β -Carboline Profile of *Banisteriopsis caapi* and Ayahuasca, a Plant and a Brew with Neuropharmacological Potential. *Plants*, 9(7), 870.
- Santos, B. W. L., Moreira, D. C., Borges, T. K. D. S., & Caldas, E. D. (2022). Components of *Banisteriopsis caapi*, a Plant Used in the Preparation of the Psychoactive Ayahuasca, Induce Anti-Inflammatory Effects in Microglial Cells. *Molecules*, 27(8), 2500.
- Sayın, H.U. (2014). The consumption of psychoactive plants during religious rituals: The roots of common symbols and figures in religions and myths. *NeuroQuantology*, 12(2), 276–296.
- Schultes R.E., Hoffman A., Ratsch C. (1992). *Plants of the Gods Their Sacred, Healing and Hallucinogenic Powers* Healing Arts Press, Rochester, Vermont, United States pp. 92-101.
- Schwarz, M. J., Houghton, P. J., Rose, S., Jenner, P., & Lees, A. D. (2003). Activities of extract and constituents of *Banisteriopsis caapi* relevant to parkinsonism. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 75(3), 627-633.
- Serrano-Dueñas, M., Cardozo-Pelaez, F., & Sánchez-Ramos, J. R. (2001). Effects of *Banisteriopsis caapi* extract on Parkinson's disease. *The Scientific Review of Alternative Medicine*, 5(3), 127-132.
- Sharma, S., Yadav, M., Gupta, S. P., Pandav, K., & Kumar, S. (2016). Spectroscopic and structural studies on the interaction of an anticancer β -carboline alkaloid, harmine with GC and AT specific DNA oligonucleotides. *Chemico-Biological Interactions*, 260, 256-262.
- Shu, B., Zhang, J., Jiang, Z., Cui, G., Veeran, S., & Zhong, G. (2019). Harmine induced apoptosis in *Spodoptera frugiperda* Sf9 cells by activating the endogenous apoptotic pathways and inhibiting DNA topoisomerase I activity. *Pesticide biochemistry and physiology*, 155, 26-35.
- Shi, C. C., Liao, J. F., & Chen, C. F. (2001). Comparative study on the vaso-relaxant effects of three harmala alkaloids in vitro. *Japanese Journal of Pharmacology*, 85(3), 299-305.
- Smyth, S., & Heron, A. (2006). Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nature medicine*, 12(1), 75-80.
- Song, N. N., Jia, Y. F., Zhang, L., Zhang, Q., Huang, Y., Liu, X. Z., ... & Ding, Y. Q. (2016). Reducing central serotonin in adulthood promotes hippocampal neurogenesis. *Scientific reports*, 6(1), 1-12.
- Stocker, R. (1999). Dietary and pharmacological antioxidants in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, 10(6), 589-597.

- Tian, B., & Brasier, A. R. (2003). Identification of a nuclear factor kappa B-dependent gene network. *Recent progress in hormone research*, 58(1), 95-130.
- Temple, S. (2001). Stem cell plasticity—building the brain of our dreams. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(7), 513-520.
- Udenfriend, S., Witkop, B., Redfield, B. G., & Weissbach, H. (1958). Studies with reversible inhibitors of monoamine oxidase: harmaline and related compounds. *Biochemical Pharmacology*, 1(2), 160-165.
- Waki, H., Park, K. W., Mitro, N., Pei, L., Damoiseaux, R., Wilpitz, D. C., ... & Tontonoz, P. (2007). The small molecule harmine is an antidiabetic cell-type-specific regulator of PPAR γ expression. *Cell metabolism*, 5(5), 357-370.
- Wang, Y. H., Samoylenko, V., Tekwani, B. L., Khan, I. A., Miller, L. S., Chaurasiya, N. D., ... & Muhammad, I. (2010). Composition, standardization and chemical profiling of *Banisteriopsis caapi*, a plant for the treatment of neurodegenerative disorders relevant to Parkinson's disease. *Journal of ethnopharmacology*, 128(3), 662-671.
- Wang, P., Alvarez-Perez, J. C., Felsenfeld, D. P., Liu, H., Sivendran, S., Bender, A., ... & Stewart, A. F. (2015). A high-throughput chemical screen reveals that harmine-mediated inhibition of DYRK1A increases human pancreatic beta cell replication. *Nature medicine*, 21(4), 383-388.
- Xiang, Y. Z., Kang, L. Y., Gao, X. M., Shang, H. C., Zhang, J. H., & Zhang, B. L. (2008). Strategies for antiplatelet targets and agents. *Thrombosis research*, 123(1), 35-49.
- Yun, S., Reynolds, R. P., Masiulis, I., & Eisch, A. J. (2016). Re-evaluating the link between neuropsychiatric disorders and dysregulated adult neurogenesis. *Nature medicine*, 22(11), 1239-1247.
- Zhang, L., Li, D., & Yu, S. (2020). Pharmacological effects of harmine and its derivatives: a review. *Archives of Pharmacal Research*, 43(12), 1259-1275.

“

Bölüm 13

GEBELİKTE TÜKÜRÜK ÖZELLİKLERİ

Katibe Tuğçe TEMUR¹

İsa TEMUR²

”

1 Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye.

E-mail: tugcetemur@ohu.edu.tr, ORCID Code: 0000-0001-9947-5679

2 Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye.

E-mail: t.isatemur@gmail.com, ORCID Code: 0000-0001-5342-8113

TÜKÜRÜK TANIMI VE TÜKÜRÜK BEZLERİN ÖZELLİKLERİ

Tükürük, üç çift büyük (parotis, submandibular ve sublingual) ve birçok küçük tükürük bezi (alt dudak, dil, damak, yanaklar, yutak) tarafından salgılanan bir vücut sıvısıdır (Fabian, Fejerdy, & Csermely, 2008; Varga, 2015). Ağızda alt dudak, dil, damak, yanak ve yutak gibi birçok yerde yer alan küçük tükürük bezleri dış etleri ve sert damağın ön kısmında yer almaz. Parotis bezi mandibulanın arka tarafında ve kulak önünde yer alan en büyük tükürük bezidir (Dodds, Johnson, & Yeh, 2005; Varga, 2015). Sublingual tükürük bezi ise ağız tabanının yer alan en küçük büyük tükürük bezidir. Tükürüğün çoğunluğu (%92-95' ini) büyük tükürük bezleri tarafından salgılanır. Kalan miktar küçük tükürük bezlerince salgılanır (Varga, 2015). Tükürük miktarında bezlerin katkıları farklıdır ve uyarılmamış tükürük akışında parotis tükürük bezinden %20, submandibular tükürük bezinden %65, sublingual tükürük bezinden %7 ile %8 ve küçük tükürük bezlerinden %10' dan fazla oranda tükürük salgılanır. Uyarılmış tükürükte ise toplam salgının %50'den fazlası parotis bezinden salgılanır (Edgar, 1990). Tükürük bezleri asiner, duktal ve miyoepitelyal olmak üzere üç temel hücre tipinden oluşur (Varga, 2015). Tükürük salgısının kontrolü otonom sinir sistemi tarafından yapılır (Dodds et al., 2005; Llena-Puy, 2006). Bir kişide ortalama tükürük akışı dakikada 0,3 ila 0,7 ml arasında değişebilir. Tükürüğün günlük ortalama miktarı ise 1 ile 1,5 lt arasında değişir (Edgar, 1990).

TÜRKÜĞÜN İŞLEVİ

Literatürde tükürüğün işlevleri; (1) lubrikasyon ve koruma, (2) tamponlama ve temizleme, (3) dişin korunması, (4) antibakteriyel aktivite ve (5) tat ve sindirim gibi beş ana başlıkta toplanmıştır (Mandel, 1987). Tükürük ağız dokularının bakımı ve korunmasının dışında ağız dokularının iyileşmesine de katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Tükürük toplama kolaylığı ve birçok biyomarkır içermesi nedeni ile hastalıklara tanı koyma, hastalıkların ilerleyişini inceleme ve ilaç seviyelerini ölçmek amaçlı kullanılmaktadır (Ahmadi-Motamayel, Goodarzi, Hendi, Kasraei, & Moghimbeigi, 2013; Lima, Diniz, Moimaz, Sumida, & Okamoto, 2010; Streckfus & Bigler, 2002). Hastalıkların teşhisinde özellikle biyopsi ve kan alma gibi ağırlı, invaziv işlemlerin yerine tükürük bazlı mikrobiyal, immünolojik ve moleküler biyomarkırların kullanımının avantajlı olduğu bildirilmiştir (Yoshizawa et al., 2013).

Diğer yandan tükürük dış dokularının korunmasında rol alır. Tükürükte var olan müsin, prolinden zengin glikoprotein, erken pelikül proteinleri ve statherinler dişleri aşınmadan korur, mine remineralizasyonuna katkı sağlar ve mikroorganizmaların mineye yapışmasını, büyümelerini

engeller (Van Nieuw Amerongen, Bolscher, & Veerman, 2004). Tükürük pH' sı 5.6 ve üzerinde olması durumunda diş minesinin remineralizasyonu gerçekleşir. Ancak bu pH' nın altındaki değerlerde minerede demineralizasyon gerçekleşir (Gudmundsson, Kristleifsson, Theodors, & Holbrook, 1995). Tükürük içeriğinde yer alan bikarbonat pH' yı yükseltmede önemli bir role sahiptir (Varga, 2015). Tükürüğün diş dokularını korumasının dışında ağız ve gastrointestinal mukozal dokuların savunmasında rol alır. Mukozal lezyonların, ülserlerin iyileşmesinde de rol alır (Fábián, Fejérdy, & Csermely, 2008). Ağız sağlığının korunmasında aktif rolü olan tükürüğün yetersiz olan kişilerde yutma güçlüğü, fırçatçı enfeksiyonlara duyarlılık artış olur (Amerongen & Veerman, 2002). Diğer yandan tükürük içeriklerinde değişiklikleri onkolojide tanı amaçlıda kullandığı görülür. Bazı koruyucu peptidin yokluğu veya proteinin değişimi kanser gelişiminde predispozan bir faktör olabileceği bildirilmiştir (Castagnola et al., 2011).

TÜKÜRÜK BİLEŞENLERİ

Tükürüğün %99,5 oranında su, %0,3 oranında protein, %0,2 oranında münler ve enzimler ve inorganik maddelerden oluşur (Humphrey & Williamson, 2001; Liu & Duan, 2012). Tükürüğün inorganik bileşenleri arasında eser elementlerin yanı sıra sodyum, klorür, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat, potasyum ve bikarbonat bulunur. Tükürüğün bileşimi, özellikle çeşitli iyonların konsantrasyonu, akış hızına bağlıdır (Chiappin, Antonelli, Gatti, & Elio, 2007; Humphrey & Williamson, 2001; Thaysen, Thorn, & Schwartz, 1954). Tükürüğün bileşiminin özellikle iyonların konsantrasyonu tükürük akış hızına bağlı olarak değişir (Humphrey & Williamson, 2001).

Tükürük sıvısı, çeşitli elektrolitlerin (sodyum, potasyum, kalsiyum, klorür, magnezyum, bikarbonat, fosfat) yanı sıra enzimler, immünoglobulinler ve diğer antimikrobiyal faktörler, mukozal glikoproteinler, albümin ve ağız sağlığı için önemli olan bazı polipeptitler ve oligopeptitlerden oluşur (de Almeida Pdel, Grégio, Machado, de Lima, & Azevedo, 2008). Tükürükte mineral, mukus, antibakteriyel bileşikler ve enzimlere ek olarak C vitamini ve E vitamini gibi antioksidanlar var (Humphrey & Williamson, 2001). Tükürük bileşenlerinin çeşitli görevleri vardır. Tükürüğün tamponlama kapasitesini ve pH' sını bikarbonatlar, fosfatlar ve üre düzenler. Oral mikroorganizmaları temizleme görevi makromolekül proteinleri ve münler tarafından yapılır. Diş dokularının demineralizasyonu ve remineralizasyonu kalsiyum, fosfat ve proteinler tarafından düzenlenir. İmmünoglobulinler, proteinler ve enzimler ise antibakteriyel etki sağlar (Humphrey & Williamson, 2001). Tükürükte yer alan laktoferrin, laktoperoksidaz, lizozim ve antimikrobiyal peptitler bakterilerin kontrolsüz büyümesini engeller (Aas, Paster, Stokes, Olsen, & Dewhirst, 2005).

Tükürükte uzun vadede değişim fizyolojik olarak diyet değişikliğine ve yaşlanmaya yanıt olarak meydana geldiği bulunmuştur ve tükürüğün ağızdaki bileşimini ve işlevini değiştirebilir. Tükürük bezi disfonksiyonu, radyoterapi ve ilaçlara bağlı olarak sjögren sendromu, sialadenit ve iatrojenik patolojiler olmak üzere farklı hastalıklarla ilişkilendirilir (Proctor & Shaalan, 2021).

Literatürde tükürüğün bazı özelliklerinin hastalıklarda değişebileceği bildirilmiştir. Diyabetik hastalarda yapılan çalışmada tükürükteki glikoz konsantrasyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulunmuştur (López et al., 2003). Başka bir çalışmada ise kronik böbrek yetmezliği hastalarının tükürük pH' sı, üre, sodyum ve potasyum oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ancak kronik böbrek yetmezliği hastalarının tükürük kalsiyum konsantrasyonları kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşüktür (Tomás et al., 2008). Akciğer kanserin teşhisinde tükürük biyomarkırlarının tanısal ve prognostik değeri umut vericidir ancak halen tanı değerinin sınırlı görünmektedir (Skallevold, Vallenari, & Sapkota, 2021). Nörodejeneratif hastalıklar, alzheimer hastalığı, huntington hastalığı, parkinson hastalığı ve amiotrofik lateral skleroz gibi hastalıklardır. Multiple skleroz hastalığı başlangıç döneminde demiyelinizasyon ile karakterize olan ve progresif nöron kaybı ile ilerler. Güncel bir çalışmada da bu hastalıkların erken teşhisinde tükürük biyomarkırlarının yardımcı olabileceği rapor edilmiştir (Goldoni et al., 2022).

Kolay toplanması ve çeşitli biyobelirteçler içermesi nedeni ile ağızdaki sıvılar periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılabileceği bildirilir. Diş eti oluşu sıvısı fizyolojik bir sıvı olmasının yanı sıra enflamatuvar bir sıvıdır (Barros, Williams, Offenbacher, & Morelli, 2016). Mevcut sistematik derlemeler ve meta-analizlerde periodontitisin erken teşhisinde tükürükteki başlıca metalloproteinaz-8, makrofaj enflamatuvar protein-1 alfa, interleukin-1beta, interleukin-6, hemoglobin gibi biyomarkırların kullanılabileceği bildirilmiştir (Arias-Bujanda et al., 2020; Barros et al., 2016).

AĞIZ MİKROBİYOMU

Ağız boşluğu solunum ve sindirim sistemini dış ortamlara bağlar. Mikroorganizmalar için uygun sıcaklık, nem ve beslenme ortamı sağlar (J. Wu et al., 2016). Ağız mikrobiyomun bozulmasının ağız hastalıkları ve sistemik hastalıklara neden olacağı bildirilir (J. Wu et al., 2016). Ağız boşluğunda mevcut olan mikroorganizmaları tanımlamak için çeşitli isimlendirmelerin kullanıldığı görülür. Bu mikroorganizmalara ağız mikroflorası, ağız mikrobiyotası ve daha güncel olarak ağız mikrobiyomu denmiştir (Lederberg & McCray, 2001). İnsan vücudunda mevcut mikrobiyal kolonizasyonların çeşitli görevleri vardır. Bunlar immünolojik

görevler, kimsayalların detoksifikasyonu, antienflamatuar dengenin sağlanması, mikroorganizma istilasının ve hastalıkların önlenmesidir (Kilian et al., 2016). Konaktaki oral mikrobiyota-ekoloji dengesinin bozulması genellikle diş çürüğü, apikal periodontitis, periodontal hastalıklar, periodontitis ve kraniofasiyal osteomyelitis gibi bir dizi oral enfeksiyöz hastalığa neden olur. Ayrıca ağızda yer alan mikroorganizmalar kardiyovasküler hastalık, pnömoni, kalp hastalığı, romatoid artrit, pankreas kanseri, kolorektal kanser, özofagus kanseri, inme ve olumsuz gebelik sonuçları gibi çeşitli sistemik hastalıklarla da ilişkilidir. Ağız mikrobiyotası, insan hastalıkları için potansiyel bir biyomarker olarak kabul edilmiştir (Jia et al., 2018).

İnsanda ağız boşluğunda bakteriler, mantarlar, virüsler, arkeler ve protozoa gibi çok çeşitli mikroorganizmalardan oluşur (Wendell et al., 2010). Ağız boşluğunda yerleşik mikrobiyota dişler, diş eti sulkusu, yapışık diş eti, dil, yanak, dudak ve yumuşak damak gibi alanlarda kolonize olurlar (Dewhirst et al., 2010). *Candida albicans* ağız boşluğunun mikroflorasında yer alır ve sert yüzeylerde biyofilm oluşturur. *Candida* türleri ağız boşluğu ile ilişkili en yaygın formdur ve öncelikle farklı ağız enfeksiyonlarından sorumludur. (Bahrani-Mougeot et al., 2008). Ağız boşluğunda yaygın olarak bulunan protozoalar *Entamoeba gingivalis* ve *Trichomonas tenax*’dır. Bunlar çoğunlukla saprofitiktirler. Ghannoum ve arkadaşları sağlıklı konaklarda 85 mantar cinsi olduğundan bahsedilir. Gözlenen başlıca türler *Candida*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*, *Aspergillus*, *Fusarium* ve *Cryptococcus*’tur (Sharma, Bhatia, Sodhi, & Batra, 2018). *Candida*, *Aspergillus* dışında *Penicillium*, *Schizophyllum*, *Rhodotorula* ve *Gibberella* cinslerinden türler de dahil olmak üzere ağız boşluğunda mantar türleri mevcuttur (Peters, Wu, Hayes, & Ahn, 2017).

Ağızda boşluğunda bazı hastalıklarla ilişkili olan virüsler bulunabilir. Örneğin, kabakulak ve kuduz virüsleri hastaların tükürüklerinde bulunur ve tükürük bezlerini enfekte eder. Benzer şekilde, hepatit virüsleri ve HIV (Human Immunodeficiency Virus) gibi kan yoluyla bulaşan virüslerin ağız boşluğunda yer alır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüslerde ağız boşluğunda yer alır. Herpes simpleks yenidoğanların çoğunda gingivostomatitis veya subklinik enfeksiyona neden olur ve virüs daha sonra trigeminal ganglionda latent kalır. Herpes simpleks virüsü, stres, soğuk hava veya diğer virüs enfeksiyonu gibi dış etkenlere yanıt olarak yeniden etkinleşebilir ve herpes labialis’e (uçuk) neden olabilir (Scott, Coulter, & Lamey, 1997).

Sağlıklı bir insanın ağız boşluğunda *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* dahil olmak üzere 700 den fazla bakteri türü ve yaklaşık 50-100 milyon bakteri vardır (Dewhirst et al., 2010; P. S. Kumar, 2013).

Ağız boşluğunda ek olarak *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Fusobacterium* gibi bakterilerde bulunur (Zaura, Keijser, Huse, & Crielaard, 2009). *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sobrinus* gibi mutans streptokoklar olarak adlandırılan gram-pozitif asidojenik ve asidürik bakteri türleri insanlarda diş çürüklerinin gelişmesi ve ilerlemesine neden olan en yaygın türlerdir (Loesche, Bradbury, & Woolfolk, 1977; Philip, Sunaja, & Walsh, 2018). Mikrobiyom ve kanser arasındaki bağlantılar da son zamanlarda araştırılmıştır. *Capnocytophaga gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* ve *Streptococcus mitis* dahil olmak üzere ağız boşluğunda bulunan bazı türler ağız kanseri ile ilişkilendirilmiştir (Mager et al., 2005).

GEBELİK

Gebelik anne-fetüs kompleksinin özel ihtiyaçlarına uyum sağlamak için kadın vücudunda bir dizi fizyolojik değişikliklerin olduğu dönemdir. Annede meydana gelen vasküler, metabolik ve fizyolojik değişiklikler fetal büyüme, gelişmeyi destekler ve anneyi doğum sonrası yenidoğanın emzirme ve beslenme gereksinimlerine hazırlar (Parikh et al., 2021). Bu dönemde salgılanan hormon seviyeleri (özellikle progesteron ve östrojen) çarpıcı biçimde yükselir ve bağışıklık yanıtlarında değişiklikler olur (P. Kumar & Magon, 2012). Östrojen, progesteron ve insan koryonik gonadotropin hormonlarında kademeli artış hematolojik, genitoüriner, kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, endokrin, kas ve iskelet sistemlerine de yansır (Rio et al., 2015). Gebelikte meydana gelen bağışıklık değişiklikleri karmaşıktır. Gebelikte bağışıklığın vücudun fetüsü kabul etmesi için bir dereceye kadar baskılanması gerekirken, bir yandan da anne ve fetüsü enfeksiyonlardan koruması gerekir (Mor & Cardenas, 2010).

GEBELİKTE AĞIZ MİKROBİYOMU

Progesteron ve östrojenin gebelik sırasında mikrobiyotayı etkilediği ileri sürülmüştür, ancak östrojenin *Candida* enfeksiyonlarını arttırdığı bulgusu dışında diğer etkilerin tam açıklanamadığı bildirilmiştir (P. S. Kumar, 2013). Ağız ve bağırsak mikrobiyomu maternal hormonal değişimin dışında diyet ve antibiyotik kullanımına bağlı olarak değişebilir (Amir et al., 2020; Nuriel-Ohayon et al., 2019). Ağız mikrobiyomunun konakçısı ile simbiyotik bir ilişki sürdürmesi beklenir. Bununla birlikte ağız mikrobiyomundaki bozukluk, genellikle diş ve diş eti hastalığının gelişmesine neden olur (Hajishengallis & Lamont, 2012; Jiao, Hasegawa, & Inohara, 2014).

Gebelerde ağız mikrobiyomu *Porphyromonas*, *Neisseria* ve *Treponema* gibi patojenik bakteriler olmak üzere ilk trimesterde çok sayıda bakteri içerir. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi belirli spesifik bakteri

türleri ise gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerinde daha fazla bulunur (Chong, Bloomfield, & O'Sullivan, 2018; Fujiwara, Tsuruda, Iwamoto, Kato, Odaki, Yamane, Hori, Harashima, Sakoda, Tagaya, et al., 2017; Pelzer et al., 2013). Mevcut kanıtlarda gebeliğin tüm aşamalarında toplam mikrobiyal sayının gebe olmayan kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte özellikle gebeliğin erken ve orta döneminde ve subgingival plaktaki *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi patojenik bakteri seviyeleri, gebe olmayan gruba göre erken daha yüksek olduğu bildirilir (Dewhirst et al., 2010; Fujiwara, Tsuruda, Iwamoto, Kato, Odaki, Yamane, Hori, Harashima, Sakoda, & Tagaya, 2017). Başka bir çalışmada gebeler ve gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* daha yüksek oranda bulunmuştur (Borgo, Rodrigues, Feitosa, Xavier, & Avila-Campos, 2014).

Ağız mikrobiyomdaki bozukluk gebelikle birlikte bazı hastalıklarla da ilişkili olduğu bulunmuştur. Sağlıklı gebeler ve gestasyonel diyabet gibi belirli hastalıkları olan gebelerin ağız mikrobiyomunun farklı olduğu gösterilmiştir (Farrell et al., 2012; Li et al., 2021). Literatürde gebeliğin ağız mikrobiyomunda değişiklikleri progesteron ve östrojen hormonları artışı ile açıklanır ancak bu duruma neden olan mekanizmalar net değildir. Yüksek östrojen ile candida enfeksiyonlarını arttırdığı gösterilmiştir (Fujiwara, Tsuruda, Iwamoto, Kato, Odaki, Yamane, Hori, Harashima, Sakoda, & Tagaya, 2017; P. S. Kumar, 2013). Diğer yandan ağız mikrobiyomunun bileşiminin gebelikte patojenik değişime uğradığını ve doğum sonrası dönemde başlangıç düzeyine veya sağlıklı mikrobiyoma geri döndüğü ortaya konmuştur (Balan et al., 2018; M. Wu, Chen, & Jiang, 2015).

Yokoyama ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise gebelerde periodontopatojenleri saptamak için uyarılmamış tükürükleri kullandılar. Çalışmanın sonuçları *Campylobacter rectus*'un gebelerde gebe olmayan kadınlara göre daha yüksek olduğunu gösterdi. *Campylobacter rectus* seviyesi ile gebede östradiol seviyesinin pozitif korele olduğu bildirildi (Yokoyama et al., 2008).

GEBELİKTE TÜKÜRÜK

Rockenbach ve arkadaşları çalışmasında gebelerde uyarılmamış tükürük akış hızı, pH ve kalsiyum, fosfat ve IgA konsantrasyonlarını gebe olmayan kadınlarla karşılaştırdı. Çalışmanın sonuçlarına göre iki grup arasında tükürük akış hızları ve toplam kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları arasında fark yoktu. Ancak gebelerde gebe olmayan kadınlara göre tükürük pH'sı daha düşükken, IgA düzeyi daha yüksekti (Rockenbach, Marinho, Veeck, Lindemann, & Shinkai, 2006).

Salvolini ve arkadaşlarının çalışmasında gebeliğin 21. ve 40. haftaları arasında gebe olmayan kadınlara göre tükürük kalsiyum seviyelerinde düşüş ve 21. haftada fosfat düşüşü bildirdiler. Bu sonuçların gebelikte diş çürüğü artışını açıklayabileceğini belirttiler (Salvolini, Di Giorgio, Curatola, Mazzanti, & Fratto, 1998). Laine ve arkadaşlarının çalışmasında gebelikte tükürük amilazı, lizozim veya peroksidaz aktivitelerinde değişiklik olmadı gösterildi (Laine et al., 1988). Lasisi ve arkadaşları gebelerde tükürük pH, bikarbonat ve potasyum konsantrasyonlarının azaldığını ve sodyum ve fosfat konsantrasyonları yükseldiğini gösterdi (Lasisi & Ugwuadu, 2014). Kamate ve arkadaşları çalışmasında tükürükte *Streptococcus mutans* sayısının ikinci trimester, üçüncü trimester ve doğum sonrası dönemde önemli ölçüde arttığını ve tükürük pH'sı ve kalsiyum içeriğinin üçüncü trimester ve doğum sonrası dönemde azaldığını gösterdi (Kamate, Vibhute, & Baad, 2017).

Naveen ve arkadaşları gebelik sırasında tükürük akış hızında artış ve tükürük pH'sı ve tamponlama kapasitesinde azalmaya neden olduğu gösterdi (Naveen, Asha, Shubha, Bajoria, & Jose, 2014). Rio ve arkadaşları gebelikte ağızda biyokimyasal ortamın değiştirdiği, gebelik boyunca tükürük kalsiyum seviyelerinde azalma, fosfat seviyelerinde artış ve glikoz seviyelerinde düşüş olduğu gösterdi. Tükürükteki değişimin gebelikte diş çürüğü gelişimi için uygun bir ortam yarattığını bildirdiler (Rio et al., 2015). Abrao ve arkadaşları gebelerin tükürük ve serum kortizol düzeylerini, alfa-amilaz ve uyarılmamış tükürüğün akış hızını gebe olmayan kadınlarla karşılaştırdılar. Çalışmanın sonuçları gebelikte serum kortizol ve alfa-amilaz seviyelerinin yükseldiğini ancak tükürük akış hızında değişiklik olmadığını gösterdi (Abrão, Leal, & Falcão, 2014).

Deepashree ve arkadaşları güncel bir çalışmasında ise gebe olmayan kadınlarla gebeleri tükürük ve serum ürik asit açısından karşılaştırdı. Kadınları gebelik boyunca takip etti. Gebeliğin ilk döneminde tükürük ve serum ürik asit seviyesinin düştüğünü ancak gebeliğin diğer dönemlerinde kontrol grubuna göre fark olmadığını gösterdi (Deepashree et al., 2021). Migliario ve arkadaşları gebeliğin ilk döneminde tükürük akış hızının artış gösterdiği bildirilirken, ilerleyen dönemlerde düşüş olduğu gösterildi. Gebelerin tükürük pH' sını kontrol grubuna göre daha düşüktü (Migliario et al., 2021).

Yousefi ve arkadaşları meta analiz çalışmalarında tükürük kalsiyum konsantrasyonunun üçüncü trimesterde azaldığını, tükürük fosfat ve hidrojen iyonunun gebeliğin belirli dönemlerine azaldığını bildirdi (Yousefi, Parvaie, & Riahi, 2020). Karnik ve arkadaşları gebelerde tükürük akış hızı ve pH' sının daha düşük olduğunu ve tükürük pH'sı ile diş çürüğü arasında ters korelasyon bulduklarını bildirdi (Karnik, Pagare, Krishnamurthy, Vahanwala, & Waghmare, 2015).

Sonuç olarak, mevcut kanıtlar gebelerde bazı tükürük özelliklerinin değiştiği yönündedir. Gebelikte tükürük özelliklerinin değişmesi ağız sağlığının kötüleşmesine ortam oluşturduğu dikkate alınmalıdır. Anne ağız sağlığını korumak için gerekli önlemler gebelik öncesinde başlayıp gebelik döneminde devam etmelidir.

KAYNAKLAR

- Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I., & Dewhirst, F. E. (2005). Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(11), 5721-5732. doi:doi:10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005
- Abrão, A. L. P., Leal, S. C., & Falcão, D. P. (2014). Salivary and serum cortisol levels, salivary alpha-amylase and unstimulated whole saliva flow rate in pregnant and non-pregnant. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*, 36, 72-78.
- Ahmadi-Motamayel, F., Goodarzi, M. T., Hendi, S. S., Kasraei, S., & Moghimbeigi, A. (2013). Total antioxidant capacity of saliva and dental caries. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 18(4), e553.
- Amerongen, A. N., & Veerman, E. (2002). Saliva – the defender of the oral cavity. *Oral Dis*, 8(1), 12-22.
- Amir, M., Brown, J. A., Rager, S. L., Sanidad, K. Z., Ananthanarayanan, A., & Zeng, M. Y. (2020). Maternal Microbiome and Infections in Pregnancy. *Microorganisms*, 8(12). doi:10.3390/microorganisms8121996
- Arias-Bujanda, N., Regueira-Iglesias, A., Balsa-Castro, C., Nibali, L., Donos, N., & Tomás, I. (2020). Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 47(1), 2-18.
- Bahrani-Mougeot, F. K., Paster, B. J., Coleman, S., Ashar, J., Barbuto, S., & Lockhart, P. B. (2008). Diverse and novel oral bacterial species in blood following dental procedures. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(6), 2129-2132.
- Balan, P., Chong, Y. S., Umashankar, S., Swarup, S., Loke, W. M., Lopez, V., . . . Seneviratne, C. J. (2018). Keystone species in pregnancy gingivitis: a snapshot of oral microbiome during pregnancy and postpartum period. *Front Microbiol*, 9, 2360.
- Barros, S. P., Williams, R., Offenbacher, S., & Morelli, T. (2016). Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology* 2000, 70(1), 53-64.
- Borgo, P. V., Rodrigues, V. A. A., Feitosa, A. C. R., Xavier, K. C. B., & Avila-Campos, M. J. (2014). Association between periodontal condition and subgingival microbiota in women during pregnancy: a longitudinal study. *Journal of Applied Oral Science*, 22, 528-533.
- Castagnola, M., Picciotti, P. M., Messana, I., Fanali, C., Fiorita, A., Cabras, T., . . . Scarano, E. (2011). Potential applications of human saliva as diagnostic fluid. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 31(6), 347-357.

- Chiappin, S., Antonelli, G., Gatti, R., & Elio, F. (2007). Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clinica chimica acta*, 383(1-2), 30-40.
- Chong, C. Y. L., Bloomfield, F. H., & O'Sullivan, J. M. (2018). Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates. *Nutrients*, 10(3). doi:10.3390/nu10030274
- de Almeida Pdel, V., Grégio, A. M., Machado, M. A., de Lima, A. A., & Azevedo, L. R. (2008). Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract*, 9(3), 72-80.
- Deepashree, P. G., Madhushankari, G. S., Nandini, D. B., Priya, N. K., Ashwini, R., & Shruthy, R. (2021). Saliva as an alternative non-invasive biomarker for the estimation of uric acid levels during pregnancy: A longitudinal study. *J Oral Maxillofac Pathol*, 25(3), 457-462. doi:10.4103/jomfp.jomfp_439_20
- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C., Yu, W.-H., . . . Wade, W. G. (2010). The human oral microbiome. *Journal of bacteriology*, 192(19), 5002-5017.
- Dodds, M. W. J., Johnson, D. A., & Yeh, C.-K. (2005). Health benefits of saliva: a review. *Journal of dentistry*, 33(3), 223-233.
- Edgar, W. M. (1990). Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: report of a consensus meeting. *Br Dent J*, 169(4), 96-98.
- Fabian, T., Fejerdy, P., & Csermely, P. (2008). Wiley encyclopedia of chemical biology: John Wiley & Sons Inc.
- Fábián, T. K., Fejérdy, P., & Csermely, P. (2008). Saliva in health and disease, chemical biology of. *Wiley encyclopedia of chemical biology*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc, 4, 1-9.
- Farrell, J. J., Zhang, L., Zhou, H., Chia, D., Elashoff, D., Akin, D., . . . Wong, D. T. (2012). Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut*, 61(4), 582-588. doi:10.1136/gutjnl-2011-300784
- Fujiwara, N., Tsuruda, K., Iwamoto, Y., Kato, F., Odaki, T., Yamane, N., . . . Tagaya, A. (2017). Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 8(1), e12189.
- Fujiwara, N., Tsuruda, K., Iwamoto, Y., Kato, F., Odaki, T., Yamane, N., . . . Noguchi, M. (2017). Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 8, &NA;.
- Goldoni, R., Dolci, C., Boccalari, E., Inchingolo, F., Paghi, A., Strambini, L., . . . Tartaglia, G. M. (2022). Salivary biomarkers of neurodegenerative and

demyelinating diseases and biosensors for their detection. *Ageing Research Reviews*, 101587.

Gudmundsson, K., Kristleifsson, G., Theodors, A., & Holbrook, W. P. (1995). Tooth erosion, gastroesophageal reflux, and salivary buffer capacity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 79(2), 185-189. doi:10.1016/s1079-2104(05)80280-x

Hajishengallis, G., & Lamont, R. J. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular oral microbiology*, 27(6), 409-419.

Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *The Journal of prosthetic dentistry*, 85(2), 162-169.

Jia, G., Zhi, A., Lai, P., Wang, G., Xia, Y., Xiong, Z., . . . Ai, L. (2018). The oral microbiota—a mechanistic role for systemic diseases. *Br Dent J*, 224(6), 447-455.

Jiao, Y., Hasegawa, M., & Inohara, N. (2014). The Role of Oral Pathobionts in Dysbiosis during Periodontitis Development. *J Dent Res*, 93(6), 539-546. doi:10.1177/0022034514528212

Kamate, W. I., Vibhute, N. A., & Baad, R. K. (2017). Estimation of DMFT, Salivary Streptococcus Mutans Count, Flow Rate, Ph, and Salivary Total Calcium Content in Pregnant and Non-Pregnant Women: A Prospective Study. *J Clin Diagn Res*, 11(4), Zc147-zc151. doi:10.7860/jcdr/2017/24965.9516

Karnik, A. A., Pagare, S. S., Krishnamurthy, V., Vahanwala, S. P., & Waghmare, M. (2015). Determination of salivary flow rate, pH, and dental caries during pregnancy: A study. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 27(3), 372.

Kilian, M., Chapple, I., Hannig, M., Marsh, P., Meuric, V., Pedersen, A., . . . Zaura, E. (2016). The oral microbiome—an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J*, 221(10), 657-666.

Kumar, P., & Magon, N. (2012). Hormones in pregnancy. *Nigerian medical journal: journal of the Nigeria Medical Association*, 53(4), 179.

Kumar, P. S. (2013). Sex and the subgingival microbiome: do female sex steroids affect periodontal bacteria? *Periodontology 2000*, 61(1), 103-124.

Laine, M., Tenovuo, J., Lehtonen, O.-P., Ojanotko-Harri, A., Vilja, P., & Tuohimaa, P. (1988). Pregnancy-related changes in human whole saliva. *Archives of Oral Biology*, 33(12), 913-917.

Lasisi, T. J., & Ugwuadu, P. N. (2014). Pregnancy related changes in human salivary secretion and composition in a Nigerian population. *Afr J Med Med Sci*, 43(4), 347-351.

- Lederberg, J., & McCray, A. T. (2001). Ome SweetOmics--A genealogical treasury of words. *The scientist*, 15(7), 8-8.
- Li, X., Zheng, J., Ma, X., Zhang, B., Zhang, J., Wang, W., . . . Chen, H. (2021). The oral microbiome of pregnant women facilitates gestational diabetes discrimination. *Journal of Genetics and Genomics*, 48(1), 32-39.
- Lima, D. P., Diniz, D. G., Moimaz, S. A. S., Sumida, D. H., & Okamoto, A. C. (2010). Saliva: reflection of the body. *International Journal of Infectious Diseases*, 14(3), e184-e188.
- Liu, J., & Duan, Y. (2012). Saliva: a potential media for disease diagnostics and monitoring. *Oral oncology*, 48(7), 569-577.
- Llena-Puy, C. (2006). The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11(5), E449-455.
- Loesche, W. J., Bradbury, D., & Woolfolk, M. (1977). Reduction of dental decay in rampant caries individuals following short-term kanamycin treatment. *J Dent Res*, 56(3), 254-265.
- López, M. E., Colloca, M. E., Pérez, R. G., Schallmach, J. N., Koss, M. A., & Chervonagura, A. (2003). Salivary characteristics of diabetic children. *Brazilian dental journal*, 14, 26-31.
- Mager, D., Haffajee, A., Devlin, P., Norris, C., Posner, M., & Goodson, J. (2005). The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *Journal of translational medicine*, 3(1), 1-8.
- Mandel, I. (1987). The functions of saliva. *J Dent Res*, 66(1_suppl), 623-627.
- Migliario, M., Bindi, M., Surico, D., De Pedrini, A., Minsenti, S., Pezzotti, F., . . . Foglio Bonda, P. L. (2021). Changes in salivary flow rate and pH in pregnancy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 25(4), 1804-1810. doi:10.26355/eurrev_202102_25074
- Mor, G., & Cardenas, I. (2010). The immune system in pregnancy: a unique complexity. *American journal of reproductive immunology*, 63(6), 425-433.
- Naveen, S., Asha, M., Shubha, G., Bajoria, A., & Jose, A. (2014). Salivary flow rate, pH and buffering capacity in pregnant and non-pregnant women-a comparative study. *JMED Res* 2014; 2014: 1e8.
- Nuriel-Ohayon, M., Neuman, H., Ziv, O., Belogolovski, A., Barsheshet, Y., Bloch, N., . . . Koren, O. (2019). Progesterone Increases Bifidobacterium Relative Abundance during Late Pregnancy. *Cell Rep*, 27(3), 730-736.e733. doi:10.1016/j.celrep.2019.03.075
- Parikh, N. I., Gonzalez, J. M., Anderson, C. A. M., Judd, S. E., Rexrode, K. M., Hlatky, M. A., . . . Vaidya, D. (2021). Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the Ameri-

- can Heart Association. *Circulation*, 143(18), e902-e916. doi:10.1161/cir.0000000000000961
- Pelzer, E. S., Allan, J. A., Waterhouse, M. A., Ross, T., Beagley, K. W., & Knox, C. L. (2013). Microorganisms within human follicular fluid: effects on IVF. *PLoS One*, 8(3), e59062. doi:10.1371/journal.pone.0059062
- Peters, B. A., Wu, J., Hayes, R. B., & Ahn, J. (2017). The oral fungal mycobiome: characteristics and relation to periodontitis in a pilot study. *BMC microbiology*, 17(1), 1-11.
- Philip, N., Suneja, B., & Walsh, L. (2018). Beyond Streptococcus mutans: clinical implications of the evolving dental caries aetiological paradigms and its associated microbiome. *Br Dent J*, 224(4), 219-225. doi:10.1038/sj.bdj.2018.81
- Proctor, G. B., & Shaalan, A. M. (2021). Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva. *J Dent Res*, 100(11), 1201-1209. doi:10.1177/00220345211004842
- Rio, R., Azevedo, Á., Simões-Silva, L., Marinho, J., Silva, M. J., & Sampaio-Maia, B. (2015). The biochemistry of saliva throughout pregnancy. *MedicalExpress*, 2.
- Rockenbach, M. I., Marinho, S. A., Veeck, E. B., Lindemann, L., & Shinkai, R. S. (2006). Salivary flow rate, pH, and concentrations of calcium, phosphate, and sIgA in Brazilian pregnant and non-pregnant women. *Head & Face Medicine*, 2(1), 44. doi:10.1186/1746-160X-2-44
- Salvolini, E., Di Giorgio, R., Curatola, A., Mazzanti, L., & Fratto, G. (1998). Biochemical modifications of human whole saliva induced by pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 105(6), 656-660.
- Scott, D., Coulter, W., & Lamey, P. J. (1997). Oral shedding of herpes simplex virus type 1: a review. *Journal of oral pathology & medicine*, 26(10), 441-447.
- Sharma, N., Bhatia, S., Sodhi, A. S., & Batra, N. (2018). Oral microbiome and health. *AIMS microbiology*, 4(1), 42.
- Skallevold, H. E., Vallenari, E. M., & Sapkota, D. (2021). Salivary biomarkers in lung cancer. *Mediators of inflammation*, 2021.
- Streckfus, C., & Bigler, L. (2002). Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Dis*, 8(2), 69-76.
- Thaysen, J. H., Thorn, N. A., & Schwartz, I. L. (1954). Excretion of Sodium, Potassium, Chloride and Carbon Dioxide in Human Parotid Saliva. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 178(1), 155-159. doi:10.1152/ajplegacy.1954.178.1.155

- Tomás, I., Marinho, J. S., Limeres, J., Santos, M. J., Araújo, L., & Diz, P. (2008). Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Archives of Oral Biology*, 53(6), 528-532.
- Van Nieuw Amerongen, A., Bolscher, J. G., & Veerman, E. C. (2004). Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries research*, 38(3), 247-253.
- Varga, G. (2015). Physiology of the salivary glands. *Surgery (Oxford)*, 33(12), 581-586.
- Wendell, S., Wang, X., Brown, M., Cooper, M., DeSensi, R., Weyant, R., Marazita, M. (2010). Taste genes associated with dental caries. *J Dent Res*, 89(11), 1198-1202.
- Wu, J., Peters, B. A., Dominianni, C., Zhang, Y., Pei, Z., Yang, L., . . . Gapstur, S. M. (2016). Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. *The ISME journal*, 10(10), 2435-2446.
- Wu, M., Chen, S.-W., & Jiang, S.-Y. (2015). Relationship between gingival inflammation and pregnancy. *Mediators of inflammation*, 2015.
- Yokoyama, M., Hinode, D., Yoshioka, M., Fukui, M., Tanabe, S., Grenier, D., & Ito, H. O. (2008). Relationship between *Campylobacter rectus* and periodontal status during pregnancy. *Oral Microbiol Immunol*, 23(1), 55-59.
- Yoshizawa, J. M., Schafer, C. A., Schafer, J. J., Farrell, J. J., Paster, B. J., & Wong, D. T. W. (2013). Salivary Biomarkers: Toward Future Clinical and Diagnostic Utilities. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(4), 781-791. doi:-doi:10.1128/CMR.00021-13
- Yousefi, M., Parvaie, P., & Riahi, S. M. (2020). Salivary factors related to caries in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Dental Association*, 151(8), 576-588.e574.
- Zaura, E., Keijser, B. J., Huse, S. M., & Crielaard, W. (2009). Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. *BMC microbiology*, 9(1), 1-12.

“

Bölüm 14

AMYAND HERNİ

Turgut Anuk¹

”

1 Doç. Dr., Adres: SBÜ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi AD, Erzurum.Türkiye
E posta: turgutanuk@gmail.com
Orcid no.0000-0002-8903-9993

GİRİŞ

Herni, bir organın veya fasyasının içinde bulunduğu boşluğun duvarından çıkıntı yapmasıdır. Tedavisi anatomik bütünlüğe uygun cerrahi olarak tamir edilmesidir. Abdominal ve inguinal herni operasyonları genel cerrahi kliniklerinde en çok yapılan ameliyatlardan biridir. Her yaşta görülebileceği gibi en sık erkeklerde, erişkinlerde ve lokalizasyon olarak sağ kasıkta daha çok görülmektedir. Çocuklarda ise konjenital herniler sık görülmektedir.

Abdominal duvar ve inguinal hernileri bağırsak veya omentum içerir; apendiks vermiformis nadiren herni bölgesinde tesadüfen keşfedilir. Amyand herni, apendiks vermiformisin inguinal herni içinde yerleşmesi olarak tanımlanır. Claudius Amyand tarafından ilk kez 1735 tarihinde tariflenmiştir(1). Bu tip fıtıklar nadir olmakla birlikte, apendiks vermiformis Amyand herni içinde yerleşebilir, boğulma ve perforasyon gibi başka komplikasyonlara yol açabilir. Apendiksin vermiformisin hapsolması en yaygın olarak kasık ve femoral hernilerde meydana gelir, ancak insizyonel ve göbek fıtıklarında daha az ortaya çıkabilir. Çeşitli ventral abdominal ve inguinal bölgelerde hapsedilmiş apendiks vermiformis bildirilmiştir(2), ancak belirsiz klinik sunumu tanısal bir zorluk teşkil etmektedir. Bu çalışmada sağ inguinal herni tanısı konularak opere edilen ve inguinal herni içerisinde apendiks vermiformisin görülmesi ve Amyand herni tanısı konulan 59 yaşında olan erkek hasta sunmayı amaçladık.

OLGU

Hastanemizin genel cerrahi polikliniğine sağ kasıkta ağrı, şişlik ve büyüme şikayeti ile başvuran 59 yaşındaki erkek hastanın, şikayetlerinin uzun yıllardan beri olduğu son üç ay içerisinde şikayetlerinin artmış olduğu öğrenildi. Öz geçmişinde safra taşına bağlı ameliyat olduğu ve aile soy geçmişinde patolojik durumunun olmadığı görüldü. Yapılan fizik muayenede sağ kasık bölgesinde inspeksiyonla belirgin olarak şişlik ve büyüme gözlemlendi. Elle yapılan inguinal bölge muayenesinde redüktabl sağ inguinal herni olduğu görüldü. Pelvis ve ürogenital bölgenin fizik muayenesinde başka patolojiye rastlanılmadı. Elektif şartlarda operasyon hazırlığı yapıldı. Preoperatif tetkiklerinde anormal bulguya rastlanılmadı. Spinal anestezi altında sağ SİAS ile symphysis pubis arasına, inguinal ligamana paralel insizyon ile cilt ve cilt altı dokular geçildi. Camper ve skarpa fasyalarında geçilerek eksternal oblik kas aponevrozuna ulaşıldı. Spermatik kord askıya alındı. Anulus inguinalis profundusdan inguinal kanal içine giren ve skrotuma uzanan herni kesesi mevcuttu. Herni kesesi bulundu. Kese açıldı. Kese duvarından yapışıklıklar künt ve keskin diseksiyon ile ayrıldı ve kese içeriğinde yaklaşık 7 cm uzunluğunda 0.8 cm çapında erektil apendiks vermiformis görüldü(Resim 1). Usulüne uygun

apendektomi yapıldı. Ardından anterior yaklaşımla prolen mesh kullanılarak Lichtenstein yöntemi ile herni onarım yapıldı. Postoperatif ameliyat hakkında hastaya bilgi verildi. Takibinde herhangi bir sorun görülmeyen hasta şifa ile taburcu edilmiştir. Apendiks vermiformisin patolojik değerlendirmesinde akut apendisit olarak rapor edilmiştir.

TARTIŞMA

İnguinal herni ameliyatları hem erişkin hemde çocuk cerrahi uzmanları tarafından yoğun yapılan cerrahi işlemlerinden birisidir. Amyand herni, adını ilk defa 6 Aralık 1735 tarihinde 11 yaşında erkek hastada sağ herni cerrahisi sırasında ilk başarılı apendektomiyi gerçekleştiren Claudius Amyand'dan almıştır(3). İnguinal herni kesesi içinde Apendiks vermiformisin bulunması yaygın değildir. Tüm nonanatomik yerleşimlerin %1'ni oluşturmaktadır(4). Amyand herni doğumdan itibaren 3 haftadan 92 yaşa kadar her yaşta görülebilir. Pediatrik yaş grubundan erişkinlere göre 3 kat fazla görülmesinin sebebi processus vaginalis açık kalmasıdır(5). Amyand herni içindeki Apendiks vermiformisin bulunması normal olabileceği gibi akut, enflame ve perfore şeklinde görülebilir(6).

Amyand herninin cerrahi öncesi tanısı kolay değildir. Genellikle operasyon esnasında rastlantısal bir bulgudur. Batın muayenesi, fiziksel bulgular, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme her zaman ayırıcı tanıda yardımcı değildir. Yaygın şikayetler arasında ani başlangıçlı epigastrik veya periumbilikal lokalizasyonda yer alır. Sağ alt kadranda lokalize ağrı, kasıkta hassasiyet, nonredüktabl bir kitle ile prezente olması, genellikle boğulmuş bir fıtığın klinik izlenimini verir, Bu tablo amyand herninin klinik tanısını zorlaştırmaktadır(7).

Amyand herni için bilgisayarlı tomografi (BT) en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Akut karın ve komplike fıtıklarda abdominal değerlendirme için BT tercih edilir(8). Bununla birlikte, inguinal herniler genellikle klinik muayane ile teşhis edilir. Görüntüleme istenmesinin sebebi, genellikle daha ciddi bir patolojiyi dışlamak içindir.

Herni onarımı çoğu zaman, birincil cerrahi sırasında tamamlanır. Akut apandisit tedavisi cerrahidir, ancak akut apandisit cerrahinin kontrendike olduğu seçilmiş hastalarda antibiyotiklerle konservatif tedavi uygulanabilir(9). İnkarşere herni içerisinde Apendiks vermiformisin bulunması durumunda tedavisi de fıtık kesesinin eksplorasyonu takiben, defektin meshli veya meshsiz acil onarımıdır (10). İnsizyonel hernilerde Apendiks vermiformisin ile karşılaşma nadirdir. Bu vakaların çoğunda apendiks, Phannenstiel insizyonunda ve açık kolesistektomi gibi karnın üst orta hat insizyonlarında saptanır (11).

Milanchi ve ark. Apendiks vermiformis normal ise apendektomi olmaksızın meshli herni onarımı ve akut apandisit vakalarında laparoskopik apendektomi ardından açık herni onarımı önerilmiştir(12). Enfekte veya perfore apendiks vermiformis vakalarında mesh onarımı kontrendikedir, çünkü bu septik komplikasyon riskini artırır(7). Sağgar ve ark. prostetik mesh fıtık onarımı ile laparoskopik cerrahiyi takiben en az 5 gün boyunca ikinci kuşak sefalosporin ve metronidazolden oluşan bir antibiyotik tedavisi önermiştir (13).

SONUÇ

İnguinal hernilerin tanısı anamnez, fizik muayene ve yardımcı görüntüleme teknikleri ile konulmaktadır. Nadiren ileri görüntüleme tekniklerinden yararlanılmaktadır. Bundan dolayı preoperatif amiyand herni tanısı anormal şikayetleri olmadığı sürece tanı koymak oldukça zordur. Genellikle peroperatif tanısı konulmaktadır. Bizim olguda görüldüğü üzere intraoperatif tanısı konmuştur. Nadirde olsa sağ inguinal herni içinde Apendiks vermiformisin bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Gupta S, Sharma R, Kaushik R. Left-sided Amyand's hernia. Singapore Med J 2005;46: 424-5.
2. Çantay Hasan, Bayram Harun, Anuk Turgut Acute appendicitis in an incarcerated hernia sac at the laparoscopic trocar entrance. Journal of Clinical and Medical Images, Case Reports, 2022. 2(3), 1-2, Doi: 10.55920/2771-019X/1176
3. Ivashchuk G. et al.: Amyand's hernia . Med Sci Monit, 2014; 20: 140-146
4. Thomas WEG, Vowles KGJ, Williamson RCN: Appendicitis in external herniae. Ann R Coll Surg 1982; 64: 121-2.
5. Baldassarre E, Centozza A, Mazzei A et al: Amyand's hernia in premature twins. Hernia, 2009; 13: 229–30
6. Lyass S, Kim A, Bauer J: Perforated appendicitis within an inguinal hernia: Case report and review of the literature. Am J Gastroenterol, 1997; 92: 700–2
7. Sharma H, Gupta A, Shekhawat NS: Amyand's hernia: a report of 18 consecutive patients over a 15-year period. Hernia, 2007; 11: 31–35
8. Burkhardt JH, Arshanskiy Y, Munson JL et al: Diagnosis of inguinal region hernias with axial CT: the lateral crescent sign and other key findings. Radiographics, 2011; 31: E1–12
9. Wilms IM, de Hoog DE, de Visser DC, Janzing HM. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 11: 008359. [DOI:10.1002/14651858.CD008359.pub2].
10. Lockhart K, Dunn D, Teo S, Ng JY, Dhillon M, et al. Mesh versus non-mesh for inguinal and femoral hernia repair. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 9: 011517-2018. [DOI:10.1002/14651858.CD011517.pub2]
11. Kler A, Hossain N, Singh S, Scarpinata R. Vermiform appendix within incisional hernia. BMJ Case Rep. 2017; 2017: bcr2017221216. [DOI:10.1136/bcr-2017-221216].
12. Milanchi S, Allins AD: Amyand's hernia: history, imaging, and management. Hernia, 2008; 12: 321–22
13. Sagar VR, Singh K, Sarangi R: Endoscopic total extraperitoneal management of Amyand's hernia. Hernia, 2004; 8: 164–65



Resim 1. Amyand Herninin intraoperatif görüntüsü

“

Bölüm 15

HEMŞİRELİK VE DUYGUSAL ZEKA

Duygu OKTAY¹

Samineh ESMAEİLZADEH²

”

1 Araş. Gör. Uzm., Yakın Doğu Üniversitesi ORCID: 0000-0003-1519-5202

2 Yrd. Doç. Dr., Yakın Doğu Üniversitesi ORCID: 0000-0001-7390-499X

Duygusal Zeka

İlk kez 1990 yılında Yale Üniversitesi'nden psikolog Peter Salovey ve New Hampshire Üniversitesi'nden psikolog John Mayer tarafından kullanılan "Duygusal Zeka" kavramı; "kişinin kendisinin ve başka bireylerin duygularını gözlemleyip, düzenleyebilmek; duyguları düşünce çerçevesi içerisinde düzenleyebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (Salovey ve Meyer, 1990, Meyer ve ark. 2002). Goleman (2006) ise duygusal zekayı bireyin kendi duygularının ve başka bireylerin duygularını tanıyabilmek ve anlayabilmek, bireyin kendisini motive edebilmesi için kendi içinde ve ilişkilerinde bireyin duygularını doğru yönetebilmekle ilgili bir yetenek olarak ifade etmektedir (Çakar ve Arbak, 2004). Yeşilyaprak (2001) a göre duygusal zeka bireyin duygularını mantıklı, hassas, faydalı ve bilgece kullanma yeteneğidir. Bar-on ve ark. (2000)'na göre duygusal zeka kavramı kişinin çevresinden kaynaklı olan baskı ve istekler ile başarılı bir şekilde üstesinden gelebilmesinde bireylere yardım etmek, bireysel, emosyonel ve sosyal bağlamda yeterli olmak ve beceriler bütünlüğü olarak ifade etmektedirler. Bar-on duygusal zekayı "emosyonel ve sosyal etkenlerin düzenlenmesini içeren çok etkenli bir özellik olup, bireyin çevresindeki bireyler ile kurduğu ilişkilerde ne kadar başarılı olduğunu, günlük istekler ve baskılar ile ne kadar baş edilebildiğini belirleyen beş boyutlu (kişisel beceriler, kişiler arası beceriler, stres yönetimi, uyum ve genel ruh durumu)" ve on beş alt boyut olarak açıklamıştır (Büyükbayram ve Gürkan, 2014).

Duygusal zeka konusunda yapılan çalışmalarda Goleman duygusal zeka kabiliyetlerini eleştirmiş, bu konuyu örgüt yaşamına taşımış ve önemli sonuçlar elde etmiştir. Goleman, duygusal zekanın beş ana başlığı (alt boyutu) olduğunu ifade etmiştir (Onay ve Uğur, 2011).

1. Kişinin Kendi Duygularının Farkında Olması: Herhangi bir durum karşısında veya o an ne hissedebildiğinin farkında olmak duygusal zekanın temel yapı taşıdır. Duygularını taşıyabilen kişiler, kendi ruh hallerinin farkındalığındadırlar. Herhangi bir konuda sağlıklı karar vermek yetenekleri vardır. Kendi sınırlarını çizebilirler ve hayata pozitif bakış açıları vardır (Cherniss, 2000).

2. Kişinin Kendi Duygularını Yönetebilmesi: Farkına varılan duygular ile uygun bir şekilde baş edebilmek duygusal zekanın diğer bir özelliğidir. Yoğun kaygı, karamsarlık, alınganlıklardan kurtulabilme ve kendi kendini sakinleştirebilme gibi kabiliyetleri kapsar. Bu kabiliyetleri zayıf olan bireyler devamlı huzursuzluklar ile mücadele ederken, bu kabiliyeti yüksek olan bireyler yaşadıkları olumsuzluklar, hayatın getirmiş olduğu negatif sürprizler ve herhangi bir terslik durumu ile karşılaştığında kendilerini rahat bir şekilde toparlayabilirler (McQueen, 2003).

3. Kişinin Kendini Motive Edebilmesi: Bireyin kendi motivasyonunu sağlayabilmesi için birincil olarak duygularının bir amaca hizmet etmesi gerekmektedir. Duygusal özdenetimini yani doyumunu erteleyebilmek ve ani olumsuz davranışları engelleyebilmek başarının altında yatan önemli bir yapı taşıdır. Kendi motivasyonunu sağlayabilen bireyler yaptıkları her işte daha üretken ve etkili olmaktadır (Evans ve Allen, 2002).

4. Empati: Başka bireylerin duygularının farkında olmaktır ve duygusal zekanın vazgeçilmez yapı taşlarından bir tanesidir. Empati yeteneği olan kişiler başka bireylerin neye ihtiyaçları olduklarının farkındadırlar ve duyarlıdırlar (Arslan ve Özata, 2002, Gerits, 2005).

5. Sosyal Beceriler: Duygusal zekanın son yapı taşıdır. Ve diğer bireylerle olan ilişkileri yürütebilme yeteneğidir. Bu beceriler; lider ve popüler olmanın, bireyler arası etkileşimin unsurudur (Cherniss, 2002).

Her birey duygusal zekanın yukarıda anlatılan beş farklı alt boyutunda yetenekleri bakımından farklılık gösterir. Örneğin bazı bireyler başkalarının endişelerini sakinleştirme konusunda başarılı olmalarına rağmen, aynı yeteneği bireyin kendi duygularını sakinleştirmede gösteremeyebilirler. Bazı bireylerin empati yetenekleri gelişmişken bazı bireylerin yetenekleri olmayabilir (McQueen, 2003).

Duygusal Zekanın Hemşirelikteki Yeri ve Önemi

Duygusal zeka ile ilgili çalışmalar zeka seviyeleri en üst düzeyde olan kişilerin neden iş ve özel yaşamlarında her zaman iyi olamadıkları konusunu araştırmakla başlamıştır (Golemandan 2006 Akt Avşar ve Kaşıkçı, 2009). Arslan ve Özata (2008) ise sağlık alanında duygusal zekanın büyük önem taşıdığını ifade etmektedirler. Bunun nedeni olarak sağlık sektöründe çalışan bireylerin sürekli iletişim halinde olmaları ve verdikleri hizmetlerin ekip çalışmasıyla mümkün olması duygusal zekayı ön plana getirmiştir (Arslan ve Özata, 2008).

Duygusal zeka kavramına sağlık sektöründe çalışan personeller açısından bakıldığı zaman; özellikle hekim, hemşire ve hasta bakıcıların hasta bireyler ile etkin bir iletişim kurabilmeleri için, sağlık personelinin önce kendi duygularının farkında olması ve duygularını yönetebilmesi, empati yapabilmesi, kendi motivasyonunu sağlayabilmesi ve etkili bir iletişim içinde olması yani duygusal zekasının gelişmiş olması gerekmektedir (McQueen, 2003).

Duygusal zekanın pozitif kullanımı ile kişilerin hata yapma oranı azalmaktadır. Özellikle kriz durumunun yaşandığı zamanlarda duyguların kontrolünü sağlamak önemli hale gelmektedir. Bunun nedeni kriz yaşan-

dığı durumlarda birey birden fazla negatif durum ve olay ile karşılaşmakta ve duygusal karmaşalar ile karşı karşıya gelebilmektedir. Bu karmaşanın giderilebilmesinde duygusal zeka rol almakta ve kişilerin doğru kararlar verebilmesinde ve duygularının yönetimini sağlamasına imkan sağlamaktadır (Çankaya ve Çiftçi, 2019).

Hemşirelik mesleği açısından duygusal zeka kavramına bakıldığında; hasta-hemşire ilişkisinin iyi kurulabilmesi için, hemşirelerin kendi duyguları hakkında farkındalığı olan ve duygularını yönetebilen, empati yeteneği olan, kendi kendilerine motivasyon sağlayabilen ve etkili iletişim kurabilen, diğer bir deyişle duygusal zeka becerileri gelişmiş birer bireyler olması gerekmektedir (McQueen, 2003). Altıok ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada hemşirelik mesleğinde duygusal zekanın önemli ve üzerinde durulması gerektiğinden bahsedilmiştir. Bunun nedeni hemşirelerin hasta bireyleri bütüncül olarak değerlendirip, profesyonel sağlık hizmeti vermeleridir (Altıok ve ark. 2016). Hastalarına sundukları hizmetinin odak noktası insan olan ve bu insanlar ile sürekli olarak etkileşim içerisinde olan hemşireler duygusal zeka becerisine sahip olması elzemdir (Cerit ve Öz, 2019). Başoğlu ve Özgür (2016) hemşirelerde duygusal zekayı iki boyutta ele alınabileceği; bunlardan birincisinin hasta bireylerin duygularını anlayabilmesi ve kabul edebilmesi, ikincisi ise kaliteli bir sağlık hizmeti sunabilmesi için karışık olan sağlık hizmetini sunabilmesidir. Hemşireler hastalarına sağlık hizmetini verirken, hastalarını anlayabilme, hastaların gereksinimlerini fark edebilme ve hastalar ile olan ilişkilerini etkin bir şekilde yönetebilmeye katkı sağlayabilmesi açısından duygusal zeka becerisinin olması gerekmektedir. Bunlarla birlikte hemşirelerde duygusal zekanın gelişimi, işlerinin daha profesyonel bir şekilde yapabilmesi ve çalışma ortamında karşılaştıkları herhangi bir stresör ile baş etmeleri bakımından önemlidir (McQueen, 2003; Cerit ve Öz, 2019).

Karakaş ve Küçükoğlu'nun (2011) Özcan (2006) dan aktardığına göre; hemşirelerin kendileri hakkındaki geri bildirimi ve kişiler ile olan iletişimin düzenleyicisi duygulardır. Her bir hemşire hastalarına yardım ederken pek çok duyguyu bir an da yaşayabilir. Bu duygular, hastanın ilerleme göstermesinden kaynaklı mutluluk, hastanın durumunun geriye gitmesinden kaynaklı hissedilen düş kırıklığı, yardım almayı reddeden hastalar olduğunda sıkıntı, hastanın hemşireyi yönlendirmesinden kaynaklı hissedilen öfke ve hemşiresine güçlü bağlarla güven duyulduğunda hissedilen güç duygusu yaşanan duygulara örnek olarak verilebilir. Hemşireler kendi duygularını kavramaya açık olduklarında hastalarına cevaplarını nasıl yönelteceklerini ve hastaları tarafından nasıl algılanabileceklerini bilebilirler. Hemşirelerin kendi duyguları hastalarının duyguları için önemli bir emaredir. Hemşirelerin kendi duyguları ve düşün-

celerinin farkında olması, duygu ve düşüncelerini kontrol edebilmesi ve yönetebilmesi başkalarının duygularını anlamasını sağlamaktadır.

Akerjordet ve Severinsson (2004) duygusal zeka yönünden gelişmiş olan hemşirelerin yaşamdan tatmin olan, hedeflerini gerçekleştirebilen, koşullar değiştiği zaman bu koşullara uyum sağlayabilen ruhsal yönden sağlıklı olacaklarını ifade etmiştir. Duygusal zeka yönünden gelişmiş olan hemşireler hasta veya sağlıklı kişilerle çalışırken bireylerin sadece fizyolojik ihtiyaçlarına yönelik değil, duygusal gereksinimlerini de göz önünde bulundurup, bu gereksinimler ışığında doğru yaklaşımlarda bulunabileceklerdir (Akerjordet ve Severinsson 2004, Reeves 2005). Hemşirelerin hastalarını anlayabilmeleri, hastalarının duygularını yönetebilme kabiliyetlerinin hemşirelerin rolü olan bakım vermede önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Evans ve Allen, 2002). Humphrey (2002) ise bireyin kendisini bir başkasının yerine koyarak hissettiklerini ve yaşadıklarını anlayabilme kabiliyeti olarak ifade edilen empati kavramının duygusal zekanın en temel özelliği olarak değerlendirdiğini ifade etmektedir.

Karataş ve Küçükoğlu (2011) hemşireler üzerinde yapmış oldukları duygusal zeka çalışmasında, hemşirelerin birey olarak kendi özelliklerini, güçlü ve zayıf yönlerini fark etmeleri, bir olay karşısında verdikleri emosyonel tepkilerini değerlendirmeleri ve duygu kontrolünü sağlamak duygusal zekanın gelişmesi için önemli faktörler olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Yine aynı çalışmada sosyal yönden farkındalığın geliştirilmesi ile ekip ile iş birliği içinde çalışılması, herhangi bir anlaşmazlık durumunu yönetebilme, bireyleri etkileme, ikna edebilme ve liderlik edebilme gibi özellikleri kazanmanın önemi vurgulanmıştır.

Büyükbayram ve Gürkan (2014)'ın) yapmış oldukları çalışmada hemşirelerin iş doyumunda duygusal zekanın önemini araştırmış ve duygusal zekanın iş doyumunu etkilediği sonucuna ulaşmışlardır. Yapılan işten alınan doyumun yüksek olması bireyin duygusal yönden yeterliliğinin farkında olması ve bu yeteneği kullanabilme kabiliyeti ile yani duygusal zeka becerisi ile ilişkili olduğu; duygusal zeka ve iş doyumunu konusunda yapılan araştırmalarda duygusal zekası yüksek olan bireylerin iş durumlarının daha yüksek derecede olduğu ve yaşamdan daha çok tatmin oldukları sonucuna ulaşılmıştır (Lopes ve ark. 2006; Carmeli, 2003; Güleriyüz ve ark. 2008; Sy ve ark. 2006). İş doyumunu bireylerin başarılarını, mutluluklarını ve üretkenliklerini etkilediği düşünüldüğünde; özellikle iş dışındaki yaşamları doğrudan etkilenen ve daima özveri gerektiren; yöneticileri, çalışma grubu ve hastaları ile daima iletişim halinde olmaları gereken hemşirelerde iş doyumunu ve duygusal zeka kavramının önemi büyüktür (Aydın ve Kutlu, 2001; Güleriyüz ve ark. 2008; Freshman ve Rubino 2002). Sağlık bakım sistemi içerisinde büyük rol alan hemşirelerin verdikleri bakımın ve uygulamalarının kalitesinin artabilmesi için, hemşi-

relerin öncelikle hastaları ve çalışma arkadaşları ile etkin bir iletişim kurmaları, kendi duygularını fark edebilmeleri, hastalarını tanılayabilmeleri ve anlayabilmeleri, pozitif baş etme mekanizmalarını kullanabilmeleri, pozitif ruh hali içerisinde olabilmeleri gibi duygusal zeka becerileri ile mümkün olabileceği belirtilmektedir (McQueen 2003; Rego ve ark. 2007; Freshman ve Rubino 2002; Trivellasa ve ark. 2013). Bu etkenlerin hasta olan bireylerin ihtiyaçlarının karşılanmasında ve hemşirelerin endişelerinin azalmasında büyük etken olduğu ve hemşirelerin iş doyumlarını artırdığı (McQueen 2003; Rego ve ark. 2007; Trivellasa ve ark. 2013) ve bu etkenlerin aynı zamanda hemşireleri enerjizel bazda pozitif etkilediği ve hastalara verdikleri bakım kalitesinin pozitif olarak artırma yönünde kullandıkları belirtilmiştir (Ma ve ark. 2003; Saygılı, 2008; Trivellasa ve ark. 2013; Çam ve ark. 2005). Doğan ve Demiral (2007) duygusal zeka kavramı için; kişilerin gündelik yaşantıları ile birlikte iş yaşamlarındaki performanslarını belirleyebilen, başarılarını pozitif ve negatif olarak artıran ya da azaltan, işten alınan doyumunu etkileyen, yönetici olabilme niteliklerinin ölçülmesinde rolü olan, grup içi iletişimi ve etkileşimi ilerleten önemli bir faktör olduğunu ifade etmektedirler.

Özerklik ve sorunluluk duygusunun olması, iyi iletişim kurabilme, herhangi bir sorun ile karşılaşılması durumunda etkili ve pratik çözümleri bulabilme, problemler ile baş edebilme, terapötik ortam oluşturabilme, danışmanlık, saygın, güvenilir, bilgi sahibi olma ve sürekli faal olma gibi profesyonel hemşirelerde olması gerekli olan bu özellikler duygusal zeka becerileri ile benzerlik göstermektedir (Kooker ve ark. 2007; Şener ve ark. 2009). Hemşirelerin duygusal zeka düzeyleri ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda, hastalara holistik bir şekilde yaklaşım gösteren, mahremiyete önem veren, hastaların ihtiyaçlarını karşılarken bireysel ve emosyonel olarak tanıyan profesyonel hemşirelerin, hastaların ihtiyaçlarını karşılarken hem fiziksel hem de emosyonel sıkıntılar ile karşılaştıkları ve bu sıkıntı durumları ile baş etmeye çalışırken duygusal zeka becerilerini kullandıkları saptanmıştır (McQueen, 2003; Rego ve ark. 2007).

Hemşireliğin tarihçesi incelendiğinde; duygusal zeka yapı taşlarında en çok göze çarpan boyutun hemşirelerin sosyal farkındalıkları ve en az belli olan boyutun ise hemşirelerin kendi emosyonel durumlarını düzenleyebilme boyutları olduğu ifade edilmektedir (Kooker ve ark. 2008). Yoğun bir performans ve sürekli duygusal yönden çalışma stresli ve yorucu olmaktadır. Bu durum hemşirelerin fizyolojik ve psikolojik sağlıklarını negatif yönde etkilenmekte ve ruhsal yönden çökmelerine sebep olmaktadır. Bu neden ile hastaları ile yakın ve bireysel ilgi göstermek durumunda olan hemşirelerin sağlıklı ilişkiler içerisinde olabilmeleri için; hemşirelerin kendi bireysel olarak yetersizliklerinin farkında olmaları, kendilerini ruhsal yönden çöküntü durumlarından koruyacak baş etme mekanizmalara-

rını yani duygusal zeka becerilerini kullanmaları gerekmektedir (McQueen, 2003; Trivellasa ve ark. 2013). Yapılan araştırmalarda hemşirelerin duygusal zeka düzeylerinin ve etkilerinin incelendiği araştırmaların az olduğu belirtilmiştir (Freshman ve Rubino 2002; Kooker ve ark, 2007; Deshpande ve Joseph, 2009). **Duygusal zeka konusunda Türkçe literatürde yer alan bazı çalışmalar aşağıda verilmiştir.**

Yazarlar ve Yıl	Çalışma Dizaynı	Örneklem Özellikleri	Ölçek isimleri
Avşar ve Kaşıkçı, 2009	Tanımlayıcı	Hemşirelik öğrencileri (n:293)	Duygusal Zeka Değerlendirme Ölçeği
Büyükbayram ve Gürkan, 2014	Tanımlayıcı, kesitsel	Hemşireler (n:601)	Duygusal Zeka Ölçeği (Bar on EQ-i), Minnesota İş Doyumu Ölçeği
Tambağ ve ark., 2014	Tanımlayıcı	Hemşirelik öğrencileri (n:158)	Duygusal Zeka Ölçeği
Karabulutlu ve ark., 2011	Tanımlayıcı	Hemşirelik öğrencileri (n:174)	Duygusal Zeka Ölçeği ve Problem Çözme Envanteri
Okumuş ve Uğur, 2017	Tanımlayıcı	Hemşireler (n:172)	Bakım Davranışları Ölçeği – 24 ve Gözden Geçirilmiş Schutte Duygusal Zeka Ölçeği
Yılmaz ve Özkan, 2011	Tanımlayıcı	Hemşirelik öğrencileri (n:166)	Bar-On Duygusal Zekâ Ölçeği
Yağcan ve ark., 2021	Tanımlayıcı	Hemşirelik öğrencileri (n:505)	Duygusal Zekâ Özellik Ölçeği-Kısa Formu (DZÖÖ-KF) ve Revize Edilen Hemşirelerin Mesleki Değerleri Ölçeği (HMDÖ-R)
Onay ve Uğur, 2011	Tanımlayıcı	Hemşirelik öğrencileri (n:153)	Duygusal Zeka Değerlendirme Ölçeği
Duman ve Acaroğlu, 2014	Tanımlayıcı ve ilişki arayıcı	Hemşirelik öğrencileri (n:125)	Duygusal Zekâ Değerlendirme Ölçeği ve Empatik Beceri Ölçeği
Karakaş ve Küçüköğlü, 2011	Tanımlayıcı	Hemşireler (n:209)	Duygusal Zeka Değerlendirme Ölçeği
Kuzu ve Eker, 2010	Tanımlayıcı	Hemşirelik öğrencileri (n:1417)	Duygusal Zekâ Değerlendirme Ölçeği, İletişim Becerilerini Değerlendirme Ölçeği

Sevindik ve ark. 2012	Tanımlayıcı	Sağlık meslek yüksekokulu öğrencileri (n:325)	Bar On EQ-i Duygusal Zekâ Ölçeği
Kılıç ve ark. 2017	Tanımlayıcı	Hemşirelik öğrencileri (n:222)	Duygusal Zeka Ölçeği
Çankaya ve Eriş, 2020	Tanımlayıcı	Sağlık çalışanı (n:278)	Wong ve Law Duygusal Zekâ Ölçeği
Büyükbayram ve ark., 2016	Tanımlayıcı	Hemşirelik öğrencileri (n:260)	Duygusal Zeka Ölçeği (Bar-On-EQ), Sosyotropi Otonomi Ölçeği (SOSOTÖ), Yetişkinler İçin Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği (PDÖ)
Kuşaklı ve Bahçecik, 2012	Tanımlayıcı	Hemşireler (n:258)	DZY ve LD
Yılmaz, 2015	Derleme		
Altıok ve ark. 2015	Kesitsel	Hemşireler (n:250)	Bar-On Duygusal Zeka Ölçeği
Atilla ve ark. 2013	Kesitsel ve analitik	279 hastane çalışanı, 425 yatan hasta (n:704)	Wong ve Law Duygusal Zekâ Ölçeği memnuniyet ölçeği
Çankaya ve Çiftçi, 2019	Tanımlayıcı	Hemşireler (n:200)	Duygusal Zeka Ölçeği ve Stresle Başa Çıkma Tarzı Ölçeği
Biyan ve ark. 2018	Tanımlayıcı	Medikal çalışan (n:112)	Duygusal zeka ölçeği ve Kültürlerarası Duyarlılık Ölçeği
Aslan ve Özata, 2008	Tanımlayıcı	Sağlık personeli (n:310)	Duygusal Zeka Ölçeği ve Tükenmişlik Ölçeği
Ceylantekin ve Öcalan 2020	Tanımlayıcı	Hemşirelik öğrencileri (n:375)	Gözden Geçirilmiş Schutte Duygusal Zekâ Ölçeği

KAYNAKÇA

- Ceylantekin, Y., Öcalan, D. (2020). Hemşirelik Öğrencilerinin Mesleği ile İlgili Düşünceleri ve Duygusal Zekâ Arasındaki İlişki. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi*, 10(3), 531-538.
- Aslan, Ş., Özata, M. (2008). Sağlık Yöneticilerinde Duygusal Zekâ Boyutlarının Cooper Sawaf Haritasıyla Araştırılması. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 9(2), 197-222
- Biyan Altundal, N., Aybaraz, E., Koç, E. (2018). Medikal Turizmde Duygusal Zeka Ve Kültürel Duyarlılık. *Uşak Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* 11(1) 52-70.
- Çankaya, M., Çiftçi, E. (2019). Hemşirelerin Stresle Başa Çıkma Tarzlarında Duygusal Zekanın Etkisi: Çorum İlinde Bir Uygulama. *Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 19(2) 391-414
- Atilla, G., Çarıkçı, İH., Erdem, R. (2013). HASTANELERDE DUYGUSAL ZEKÂ-HASTA memnuniyeti ilişkisi : ISPARTA il MERKEZİ ÖRNEĞİ. *Afyon Kocatepe Üniversitesi, İİBF Dergisi* 15(1), 101-119.
- Altıok, M., Yılmaz, M., Özer, S., Nacar, H., Yaman, Z., Sungur, MA. (2015). Klinisyen hemşirelerde duygusal zeka: Nitel ve nicel verilerle Mersin örneği: Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 8(2), 48-59.
- Yılmaz, M. (2015). Nefroloji Hemşireliği ve Duygusal Zeka Nefroloji Hemşireliği Dergisi, 2; 13-18.
- Kuşaklı Yılmaz, B., Bahçecik, N. (2012). Yönetici Hemşirelerin Duygusal Zekâ Yetenekleri ve Liderlik Davranışları İ.Ü.F.N. Hem. Derg 20(2), 112-119
- Büyükbayram, A., Arabayı Baysan L., Taş, G., Varol, D. (2016). Öğrenci Hemşirelerin Duygusal Zekâ ve Sosyotropi-Otonomi Kişilik Özellikleri ile Psikolojik Dayanıklılıkları Arasındaki İlişki. *zmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 13(1), 29-37
- Çankaya, M., Eriş H. (2020). Hemşire Ve Ebelerin Duygusal Zekâ Düzeylerinin Tespitine Yönelik Bir Çalışma *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi* 19 (74). 656-664
- Kılıç Fırat, H., Çağlıyan, S., Dağ Sucu, G. (2017). Hemşirelik Öğrencilerinin Duygusal Zeka Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler. *Hemşirelikte Eğitim Ve Araştırma Dergisi* 14(4), 275-282
- Sevindik, F., Uncu, F., Dağ Güneş, D. (2012). Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin Duygusal Zeka Düzeylerinin Bazı Değişkenler Açısından İncelenmesi. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.* 26 (1): 21- 26
- Kuzu, A., Eker, F. (2011). Hemşirelik Öğrencilerinin Duygusal Zeka ve İletişim Becerilerinin Diğer Üniversite Öğrencileri ile Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Research & Development in Nursing* 12(3), 14-29

- Duman, D., Acaroğlu, R. (2014). Hemşirelik Yüksekokulu Birinci Sınıf Öğrencilerinin Duygusal Zekâ Düzeyleri ile Empati Becerileri Arasındaki İlişki. *F.N. Hem. Derg* (2014) 22(1), 25-32
- Yılmaz, S., Özkan S. (2011). Hemşirelik Öğrencilerinin Duygusal Zekâ Düzeylerinin Bazı Değişkenler Açısından İncelenmesi *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*,4(1) 39-52.
- Salovey P, Mayer JD. *Emotional Intelligence*. Baywood Publishing; 1990. p. 187-201.
- Mayer JD, Salovey P, Caruso D (2002). The Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT). Toronto, Ontario: Multi-Health Systems.
- Çakar U, Arbak Y (2004). Modern yaklaşımlar ışığında değişen duygu-zeka ilişkisi ve duygusal zeka. *Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* 6 (3): 23-48.
- Avşar, G., Kaşıkçı, M. (2010). Hemşirelik Yüksekokulu Öğrencilerinde Duygusal Zeka Düzeyi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 13(1) 1-6.
- McQueen A. Emotional Intelligence in Nursing Work. *J Adv Nurs* 2003; 47(1):101-108.
- Karakaş Asi, S, Küçükoglu, S. (2011). Bir Eğitim Hastanesinde Çalışan Hemşirelerin Duygusal Zeka Düzeyleri. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 14(3), 8-13.
- Akerjordet K, Severinsson E. Emotional Intelligence in Mental Health Nurses Talking About Practice. *International Journal of Mental Health Nursing* 2004; 13(3):164-170
- Reeves A. Emotional Intelligence: Recognizing and Regulating Emotions. *AAO-HN Journal* 2005; 53(4):172-176.
- Evans D, Allen H (2002). Emotional intelligence: its role in training. *Nursing Times* 98 (27): 41–42
- Humphrey Ronald H. The Many Faces of Emotional Leadership. *The Leadership Quarterly* 13(5): 2002; 493–504.
- Arslan, Şebnem & Özata, Musa. “Duygusal Zeka ve Tükenmişlik Arasındaki İlişkilerin Araştırılması: Sağlık Çalışanları Örneği”, *Erciyes Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, Sayı:30, Ocak-Haziran, 2008,77-97
- Onay, M., Uğur, B. (2011). Sağlıkta Memnuniyetin Sessiz Sihri: “Duygusal Zeka”. *Organizasyon ve eğitim bilimleri dergisi*, 3(2), 23-34.
- Cherniss, Cary, “Emotional Intelligence: What It is and Why It Matters”, *The Annual Meeting of The Society for Industrial and Organizational Psychology*, New Orleans, LA, April 15, 2000, 1-14.
- Gerits, Linda, “Emotional Intelligence Profiles of Nurses Caring for People with Severe Behaviour Problems”, *Personality and Individual Differences*, 38, 2005, 33-43.

- Çankaya, M., Eriş H. (2020). Hemşire Ve Ebelerin Duygusal Zeka Düzeylerinin Tespitine Yönelik Bir Çalışma. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi* . 19(74), 656-664.
- Yeşilyaprak, B. (2001). Duygusal zekâ ve eğitim açısından doğurguları. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi*, 7(25), 139-146.
- Bar-On, R. Brown. J. M., Kirkcaldy, B. D. ve Thome Â. E. P. (2000). Emotional expression and implications for occupational stress; an application of the emotional quotient inventory. *Personality and Individual Differences*, 28, 1107-1118.
- Büyükbayram, A. ve Gürkan, A. (2014). Hemşirelerin iş doyumunda duygusal zekânın rolü. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 5(1). 41-48.
- Çankaya, M. ve Çiftçi, G. E. (2019). Hemşirelerin stresle başa çıkma tarzlarında duygusal zekanın etkisi: Çorum ilinde bir uygulama. *Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 19(2): 414- 391.
- Altıok, M., Yılmaz, M., Özer, S., Nacar, H., Yaman, Z. ve Sungur, M. A. (2015). Klinisyen hemşirelerde duygusal zeka: nitel ve nicel verilerle Mersin örneği. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(2). 48-59.
- Cerit, B. ve Öz, F. (2019). Hemşirelerde duygusal zekanın iletişim becerilerine etkisi. *Sağlık Akademisi Kastamonu*, 4(1).1-21.
- Baçoğlu, C. ve Özgür, G. (2016). Role of emotional intelligence in conflict management strategies of nurses. *Asian Nursing Research*, 10, 228-233.
- Lopes PN, Grewal D, Kadis J, Gall M, et al. Evidence that emotional intelligence is related to job performance and affect and attitudes at work. *Psicothema* 2006;18 Suppl:132-8.
- Carmeli A. The relationship between emotional intelligence and work attitudes, behavior and outcomes (an examination among senior managers). *Journal of Managerial Psychology* 2003;18:788-813.
- Guleryuz G, Guney S, Eren MA, Asan O. The mediating effect of job satisfaction between emotional intelligence and organisational commitment of nurses: a questionnaire survey. *International Journal of Nursing Studies* 2008;45:1625-35.
- Yüksel M. Duygusal zeka ve performansla ilişkisi (Bir uygulama). [Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi] Erzurum: Atatürk Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme ABD; 2006.
- Sy T, Tram S, O'hara L. Relation of employee and manager emotional intelligence to job satisfaction and performance. *Journal of Vocational Behavior* 2006;68:461-73.
- Doğan S, Demiral Ö. Kurumların başarısında duygusal zekânın rolü ve önemi. *Yönetim ve Ekonomi* 2007;14:209-30.

- Aydın R, Kutlu Y. Hemşirelerde iş doyum ve kişiler arası çatışma eğilimi ile ilgili değişkenler ve iş doyumunun çatışma eğilimi ile olan ilişkisini belirleme. C.Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2001;5:38-45.
- Freshman B, Rubino L. Emotional intelligence: a core competency for health care administrators. Health Care Manag (Frederick) 2002;20:1-9.
- Trivellasa P, Gerogiannis V, Svarnab S. Exploring work place implications of emotional intelligence (WLEIS) in hospitals: Job satisfaction and turnover intentions. Procedia – Social and Behavioral Sciences 2013;73:701-9.
- Rego A, Godinho L, McQueen A, Cunha MPE. Nurses' emotional intelligence and caring behaviours: an empirical study. Documentos de Trabalho em Gestao, Universidade De Aveiro, Departamento De Economia, Gestão E Engenharia Industrial 2007;1-19.
- Saygılı M. Hastane çalışanlarının çalışma ortamlarına ilişkin algıları ile iş doyum düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. [Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi] Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Kurumları Yönetimi Programı; 2008.
- Ma CC, Samuels ME, Alexander JW. Factors that influence nurses' job satisfaction. J Nurs Adm 2003;33:293-9
- Çam O, Akgün E, Babacan Gümüş A, Bilge A, ve ark. Bir ruh sağlığı ve hastalıkları hastanesinde çalışan hekim ve hemşirelerin klinik ortamlarını değerlendirmeleri ile iş doyumları arasındaki ilişkinin incelenmesi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005;6:213-20.
- Sener E, Demirel O, Sarlak K. The effect of the emotional intelligence on job satisfaction. Stud Health Technol Inform 2009;146:710-1.
- Kooker BM, Shoultz J, Codier EE. Identifying emotional intelligence in professional nursing practice. J Prof Nurs 2007;23:30-6.
- Deshpande S, Joseph J. Impact of emotional intelligence, ethical climate, and behavior of peers on ethical behavior of nurses. Journal of Business Ethics 2009;85:403-10.
- Tambağ, H., Kaykunoğlu, M., Gündüz, Z., Demir, Y. (2014). Hemşirelik Öğrencilerinin Duygusal Zeka Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler. Hemşirelikte eğitim ve araştırma dergisi . ;11 (1): 41-46.
- Karabulutlu Yılmaz, E., Yılmaz, S., Yurttaş, A. (2011). Öğrencilerin Duygusal Zeka Düzeyleri ile Problem Çözme Becerileri Arasındaki İlişki. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi, 2(2) 75-79.
- Okumuş Çolak, D., Uğur, E. (2017). Hemşirelerin Duygusal Zeka Düzeylerinin Bakım Davranışlarına Etkisi. ACU Sağlık Bil Derg 2017(2):104-109.
- Yağcan, H., Uludağ, E., Okumuş, H. (2021). Hemşirelik Öğrencilerinde Duygusal Zekâ ve Mesleki Değerlerin Karşılaştırması Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi 14(3), 224- 231

“

Bölüm 16

SERBEST RADİKALLER VE ALZHEİMER HASTALIĞI

*Derya Akyıldız Üstüner¹
Mehmet Cengiz Üstüner²*

”

1 Dr.Öğretim Üyesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı Eskişehir/Türkiye, dustuner5@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9802-3988

2 Doç.Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir/Türkiye, mcustuner@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8511-946X,

1.Giriş

Alzheimer hastalığı (AD) ve hastalığın heterojen doğası çok karışıktır. Bir hipoteze göre hem AD'nin heterojen doğasının hem de yaşlanmanın ortak ve en belirgin risk faktörünün, serbest radikaller olduğu bildirilmiştir (**Volicer & Crino, 1990**) (**Perry vd., 2008**) (**Smith vd., 1997**) (**Smith vd., 2010**). Bu görüş, serbest radikallerin yıkıcı etkilerine ve saldırılarına karşı, nöronların son derece duyarlı olmasından dolayıdır. Tipik olarak serbest radikallerin saldırıları ile ilişkili hastalıklar; DNA hasarı, protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu ve gelişmiş glikosilasyon ile ilişkilidir (**Skoumalova vd., 2003**) (**Markesbery, 1999**). AD hastalarında serbest radikallerin varlığında β -amiloidler toplanır. β -amiloid toksisitesi serbest radikal temizleyicilerle ortadan kaldırılmaktadır (**Volicer & Crino, 1990**) (**Perry vd., 2008**) (**Smith vd., 1997**) (**Smith vd., 2010**).

Apolipoprotein E serbest radikallerin saldırılarına tabidir ve apolipoprotein E peroksidasyonu AD ile ilişkilidir. Apolipoprotein E serbest radikal temizleyiciler olarak hareket eder. AD, mitokondriyal anomalilerle de bağlantılıdır. Bu anomaliler serbest radikallerin anormal üretimi ve sitokrom-c oksidaz durumu ile ilişkilidir. Birçok serbest radikal temizleyiciler örneğin; E vitamini, selegeline ve ginkgo biloba extractları sayesinde AD ile ilgili olarak umut verici sonuçlar alınmaktadır (**Volicer & Crino, 1990**) (**Perry vd., 2008**) (**Smith vd., 1997**) (**Smith vd., 2010**) (**Wolozin vd., 2000**).

AD, yaşlanma ile ilişkili nörodejeneratif bir hastalıktır ve ilerleyici hafıza kaybı ve bilişsel bozulma ile karakterizedir. AD hastalarının beyinlerinin patolojik incelenmesi genelleştirilmiş atrofi, nörotik plaklar (distrofik aksonlar) ve bir amiloid çekirdeği çevreleyen dendritler) ve nörofibriler düğümler (eşleştirilmiş sarmal filamentler) bilinmektedir. Ortaya çıkan oksidatif stres antioksidanlar ve reaktif arasında dengesizlik olduğunda hücre içindeki oksijen türleri, kalıcı hücrel hasarlara yol açar. Oksidatif stresin AD patogeneğinde önemli olabileceğinin ilk göstergesi, yaşlanmanın artan serbest radikal oluşumu ile bağlantısıdır. 65 yaşından sonra AD prevalansının belirgin şekilde artması ile bu bağlantı gösterilmiştir. AD için diğer risk faktörleri tanımlanmış olmasına rağmen, ilerleyen yaşla birlikte artan AD insidansı, hastalığın genetik formlarında bile evrensel bir özelliktir (**Grundman, 2000**). Aşırı β -amiloid oluşumuna neden olan genlerin, AD hastalığına sebebiyet verdiği bilinmektedir. Bu genler 21. kromozom üzerindeki APP geni, 14. kromozom üzerindeki presenilin 1 geni ve kromozom 1 üzerindeki presenilin 2 geni, β -amiloid oluşumunda artışla ilişkilidir. Apolipoprotein (apo) E-4 genotip AD için önemli bir risk faktörüdür. AD'ye neden olan genler, APOE*E4 aleli ile ilişkilidir. Artan amiloid birikimi β -amiloid toksisitesinin önerilen bir mekanizması da hücrel yapıyı bozan serbest radikalleri indüklemesidir.

β -amiloide ek olarak, oksidatif strese neden olur. Aktif mikrogial hücreler nörotik plaklarla birleşme sitokinleri, prooksidanları ve serbest radikalleri özgür bırakabilir. Glikoz kullanımı veya oksidatif metabolizma kusurları da bu etkiyi artırır. Artan serbest radikal üretiminde nöronal hücre iskeleti aksonların ölmesine ve kaybına yol açabilir. Çeşitli etiyolojik hipotezler β -amiloid, hücre iskeleti dengesizliği, enerji yetmezliği ile ilgili veya toksik inflamatuvar yanıtların tümüyle ortak noktada birleşir **(Huang vd., 2016) (Gella & Durany, 2009) (Clark vd., 2010) (Bonda vd., 2010).**

Oksidatif stres (örneğin, $A\beta$ 'nin neden olduğu) ile bozulmuş glikoz taşınması arasındaki bağlantıya dair ilk kanıt, nöronlarda gösterilmiştir. $A\beta$, glikoz taşınmasını bozmaktadır. Bunu hücre ATP seviyelerindeki düşüş izler. Bu etkinin, lipid peroksidasyonu tarafından üretilen nöronal glukoz taşıma proteini GLUT3 konjugasyonundan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Aktive edilmiş mikrogia veya serbest hücre dışı demir gibi diğer oksidatif stres kaynaklarının neden olduğu lipid peroksidasyonu, glikoz alımının azalmasına ve nöronal dejenerasyona katkıda bulunur. Mitokondride azalan zar akışkanlığının ve mitokondriyal DNA'da oksitlenmiş düzeylerin arttığının gözlemlenebildiği AD'deki histopatolojik bulgularla tutarlıdır. Bu veriler, oksidatif stres ile glikoz kullanımı arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir **(Huang vd., 2016) (Gella & Durany, 2009). (Clark vd., 2010) (Bonda vd., 2010).**

Klinik deneyler ve epidemiyolojik çalışmalar, AD gelişimini önlemeye veya yavaşlatmaya yardımcı olabilir. Bu ajanlar arasında E vitamini, selegilin, östrojen ve antiinflamatuvar ilaçlar vardır **(Grundman, 2000) (Nourhashémi vd., 2000).**

2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, eşleşmemiş tek bir elektron içeren moleküller veya moleküler fragmanlardır. Kararsız yapılarını diğer moleküllerle etkileşime girerek kararlı hale getirmeye çalışırlar. Metabolizmanın yan ürünleri olarak ya da fagositoz sırasında hücrelerde sürekli olarak üretilirler. Genel olarak, serbest radikaller kimyasal olarak reaktiftir. Aerobik hücrelerde serbest radikal biyokimyasındaki en önemli reaktanlar oksijen ve radikal türevleridir. Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklıdır. Reaktif oksijen türleri arasında süperoksit, hidroksil, peroksil, lipid peroksil ve alkoksil radikalleri vardır. Reaktif nitrojen türlerine örnek ise, nitrik oksit ve nitrojen dioksittir **(Karabulut & Gülay, 2016) (Mercan, 2004) (Machlin vd., 1988).**

Hücreler, serbest radikal oluşumunu önlemek veya zararlı etkilerini sınırlamak için kapsamlı bir dizi antioksidan savunma sistemi geliştirmiştir. Bunlar, peroksitleri ayrıştırmak için enzimler, geçiş metallerini

ayırmak için proteinler ve serbest radikalleri temizlemek için de bir dizi bileşiklerdir. Hücreler içinde oluşan reaktif serbest radikaller, biyomolekülleri oksitleyebilir ve hücre ölümüne ve doku hasarına yol açabilir. Bir hastalığın patogeneğinde serbest radikallerin rolünün saptanması, bu türlerin kısa ömürleri nedeniyle son derece zordur **(Cheeseman & Slater, 1993) (Halliwell, 2009) (Mercan vd., 2004) (Machlin vd., 1988)**.

Bununla birlikte, nitroksil-radikaller ve stabilize serbest radikaller gibi belirli serbest radikal türleri çok daha az reaktiftir ve bazıları (örneğin, difenil pikril hidrazil) kristalleşerek ve 0°'nin üzerindeki sıcaklıklarda saklanacak kadar kararlıdır **(Slater, 1988) (Denisov vd., 2005)**.

Serbest radikal oluşumu, gıdalarda ve biyolojik sistemlerde oksidasyon ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, serbest radikal yakalamayı belirlemeye yönelik yöntemlerin araştırılmasını önemli kılmaktadır. Günümüzde, yöntemlerin çeşitliliğine rağmen, antioksidan aktivite ölçümlerinin standardize edilmesine büyük ihtiyaç vardır **(Sánchez-Moreno, 2002)**.

Endojen olarak serbest radikal hasarı, yüksek oranda reaktif ve oksijen içeren moleküler türlerin oluşumuna neden olmaktadır. Endojen serbest radikal kaynakları hücre içinde oluşturulanlar ile, beraber hücreye ve çevreye salınırlar. Radikaller oksidasyondan ve bunun sonucunda inaktivasyondan sorumludur **(Machlin, 1988)**. Potansiyel olarak sitotoksik oksijen türleri ve bazı oksidazların, dehidrogenazların ve peroksidazların aktivitesinden de sorumludurlar. Oksidazlar ve elektron taşıma sistemleri, birincil, sürekli hücre içi reaktif kaynaklardır **(Machlin, 1988)**. Geçiş metallerinden elektron transferi demirin, oksijen içeren moleküllere dönüşmesi serbest radikal reaksiyonlarını başlatabilir. Serbest radikal oluşum bölgeleri, tüm hücresel bileşenleri kapsamaktadır. Özellikle bu oluşumlar mitokondri, lizozomlar, peroksizomlar ve nükleer, endoplazmik retikulum ve plazma zarlarındadır.

Eksojen serbest radikal kaynakları arasında ise UV, tütün dumanı, organik çözücüler, anestezikler, hiperoksik ortamlar ve pestisitler yer alır. Bu bileşikler ve bazı ilaçlar, serbest radikal ara ürünlerine metabolize edilirler. Hedef dokularda oksidatif hasara neden olduğu da gösterilmiştir **(Machlin, 1988)**. Serbest radikal hasarı sonrası DNA'ya zarar vererek hücre hasarına ve mutageneze neden olurlar. Protein denatürasyonundan ve enzim azalmasından da sorumludurlar. Amino asitlerden, histidin, triptofan, metiyonin ve sisteine saldırmaya eğilimlidirler. Özellikle karbonhidrat hasarı olarak, glikoproteinlerin reseptörlerinin değişmesine ve depolimerizasyona neden olmaktadır. Serbest radikal kaynaklı lipid oksidasyonu ise doğrudan membrana zarar verir **(Machlin, 1988)**.

Gıdaların ve biyolojik sistemlerin oksidatif bozulmasıyla doğrudan ilişkili olabilecek kimyasal bilgiler veren daha spesifik deneylerin araştırılması, gelecekteki araştırmacıların ilk hedefi olacaktır (**Sánchez-Moreno, 2002**).

2.1 Serbest Radikal ve Hastalıkları

Serbest radikallerin, çok aşamalı karsinogenezin hem başlamasında hem de ilerlemesinde yer aldığı bilinmektedir. Bu oldukça reaktif bileşikler, başlatıcı ve promotör olarak hareket ederler. DNA hasarına neden olur ve prokarsinojenleri aktive ederler. Böylece hücrel antioksidan savunma sistemini de değiştirirler. Bununla birlikte, serbest radikal temizleyiciler olan antioksidanların antikanserojen oldukları gösterilmiştir. Antioksidanlar karsinogenezin hem başlangıcında hem de ilerletme ve dönüştürme aşamasında inhibitör olarak işlev görürler ve hücreleri oksidatif hasara karşı korurlar (**Sun, 1990**) (**Demling & DeBiasse, 1995**) (**Koekkoek & Van Zanten, 2016**).

Oksidasyon en yaygın biyolojik ve enerji üreten reaksiyon olmasına rağmen, oksidatif stres hücreye zararlıdır. Çünkü serbest radikaller ve peroksitler gibi oksidasyon ürünleri hücrel bileşenlere zarar vererek çeşitli hastalıklara neden olmaktadır. DNA'daki hasar, kanser oluşumundan ve ilerlemesinden sorumludur. Bununla birlikte, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glutatyon S-transferaz vb. gibi çeşitli enzimler, oksidatif stresi etkilemek için antioksidan görevi görür. Bu enzimlerdeki polimorfizmlerin, DNA hasarı ve ardından bireyin kansere yatkınlık riski ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır (**Asaduzzaman Khan vd., 2010**).

AD hastalarında ise, beyin dokusunun hastalık seyri sırasında oksidatif strese maruz kaldığına dair çok güçlü kanıtlar mevcuttur. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) radikal üretiminde ve antioksidan savunmada bir dengesizlik ile karakterize edildiğinden, her ikisinin de yaşa bağlı nörodejenerasyon ve bilişsel gerileme sürecinde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. AD'de oksidatif stresin kanıtı, yüksek seviyelerde oksitlenmiş proteinler, gelişmiş glikasyon son ürünleri, lipid peroksidasyon son ürünleri, peroksitler, alkoller, aldehitler, serbest karboniller, ketonlar gibi toksik türlerin oluşumu ve nükleer ve oksidatif modifikasyonlar ile kendini göstermektedir (**Gella & Durany, 2009**).

2.2. Serbest Radikaller ve Yaşlanma

1956'da Denham Harman, aerobik solunum sırasında üretilen serbest radikallerin, yaşlanma ve ölümle sonuçlanan oksidatif hasara neden olduğu öne sürmüştür. Mutagenез ve kanser gibi hücrel hasarlar dahil olmak

üzere yaşlanma ve iyonize radyasyonun etkileri arasında benzerlikler olduğunu bildirilmiştir. O zamanlar, suyun radyolizinin hidroksil radikali (OH) ürettiği yakın zamanda keşfedilmişti ve paramanyetik rezonans spektroskopisinin kullanıldığı ilk deneyler canlı maddede OH varlığını tanımlamıştı. Harman, endojen oksijen radikali oluşumunun, enzimatik redoks kimyasının bir yan ürünü olarak in vivo meydana geldiğini göstermiştir. Bu enzimlerin, moleküler oksijenin ve özellikle demir içerenlerin doğrudan kullanımında yer alanlar olacağını da belirlemiştir. Eser miktarda demir ve diğer metallerin in vivo oksidatif reaksiyonları katalize edeceğini ve in vitro polimer kimyasının ilkelerine benzer şekilde peroksidatif zincir reaksiyonlarının gerçekleştiğini göstermiştir. Tüm bu bilgiler yıllar içerisinde doğrulanmıştır (**Beckman & Ames, 1998**).

1969'da süperoksit anyonunun in vivo oluşumunun ilk ikna edici kanıtını sağlayan süperoksit dismutaz (SOD) enziminin tanımlanmasıyla ve ayrıntılı antioksidan savunmaların açıklanmasıyla güvenilirlik kazanmıştır. SOD'un hücrel hasarlarda araç olarak gösterilmesi ile, serbest radikal teorisini, mitokondrilerin endojen oksidanların başlıca kaynağı olduğu fikrinin desteklenmesine neden olmuştur. Gerontologlar, daha yüksek metabolik hızlara sahip türlerin daha kısa maksimum yaşam süresi potansiyeline sahip olduğunu uzun süredir gözlemlemişlerdi. Çünkü daha hızlı yaşlanmışlardı. Aslında, yüzyılın başında, yaşam hızı hipotezi olarak adlandırılan bir kavram olan yaşlanmadan enerji tüketiminden, sorumlu olduğu öne sürülmüştü. Mitokondri tarafından enerji tüketiminin, süperoksit anyonunun üretimiyle sonuçlanabileceğinin fark edilmesi, serbest radikal teorisi ile yaşam oranı teorisini geri dönülmez bir şekilde birbirine bağlamıştır. Daha fazla oksijen radikali oluşumuyla ilişkili daha hızlı bir solunum hızı, yaşlanmayı da hızlandırmaktadır (**Beckman & Ames, 1998**).

Yaşa bağlı hafıza bozuklukları, beyin ve plazma antioksidan savunma mekanizmasındaki azalma ile ilişkilidir. Antioksidan savunma sisteminin önemli bir yönü, hücredeki endojen redoks potansiyelinden sorumlu olan glutatyonudur. Glutatyonun en önemli işlevi, elektronları ROS'a bağlamak ve böylece onları temizlemektir. Hücre içi glutatyon (GSH) konsantrasyonu, farklı hayvan modellerinde yaşla birlikte azalmaktadır. Ayrıca hipokampus yaşlı memeli beyin bölgelerinde küçülür. GSH'deki azalma, ROS üretim oranının antioksidan yeteneği aştığı bir duruma yol açar ve böylece oksidatif stresi destekleyen bir durum yaratır. Oksidatif stresin bir başka nedeni de AD'deki radikal detoksifiye edici enzimler arasındaki dengesizliktir (**Gella & Durany, 2009**).

Beyin yaşlanması, çeşitli nörodejeneratif bozukluklar ve demans arasında kritik ve ortak faktördür. Hücrel, biyokimyasal ve moleküler çalışmalar, yaşlanma ve yaşa bağlı nöronal hastalıklar sırasında oksidatif

stres ile bilişsel işlev bozukluğu arasında yakın bağlantılar olduğunu göstermiştir. Beyin yaşlanmasına, nükleer ve mitokondriyal DNA'nın oksidatif hasarı ve azalan onarım eşlik eder. Son çalışmalar, beynin yaşlanması sırasında, farklı mekanizmalar yoluyla çeşitli sistemleri düzenleyen reaktif oksijen türlerini (ROS) içeren epigenetik değişiklikleri bildirmiştir. Bununla birlikte, yaşlanma sırasında reaktif oksidan türlerinin farklı rollerini önemli bir faktör olarak gösteren çalışmalar vardır. Oksidatif stresin yaşa bağlı bilişsel gerileme ile nasıl karmaşık bir şekilde bağlantılı olduğunu gösteren kanıtlar bildirilmiştir (**Kandlur vd., 2020**).

Antioksidan enzimler, hücrelerin serbest radikal aracılı oksidatif hasara karşı savunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Sıçanları model olarak kullanan mevcut araştırmalar, antioksidan enzim sistemlerinin yaşlanma sırasında ve akut ve kronik egzersize yanıt olarak önemli değişikliklere uğradığını göstermektedir. Hepatik ve miyokardiyal antioksidan enzimler ileri yaşlarda genel bir düşüş gösterirken, karaciğerde glutatyon ile ilişkili enzimlerin ve kalpte mitokondriyal enzimlerin aktivitesi önemli ölçüde arttığı bilinmektedir. İskelet kası antioksidan enzimleri yaşlanma sırasında eşit şekilde yükselir. Akut bir egzersiz nöbeti, çeşitli dokulardaki bazı antioksidan enzimlerin aktivitesini artırabilir. Bu aktivasyonun mekanizması net değildir. Egzersiz eğitiminin hepatik veya miyokardiyal enzim sistemleri üzerinde çok az etkisi vardır. Ancak iskelet kası antioksidan enzimlerinde, özellikle glutatyon peroksidazda adaptif yanıtlara neden olabilir (**Ji, 1993**) (**Matés & Sánchez-Jiménez, 1999**) (**Bar-Or vd., 2015**).

2.3. Serbest Radikaller ve Mitokondri

Mitokondri, hücrenin enerji santralleri olarak tanımlanmıştır çünkü ATP formundaki gıdaların değerinden yararlanmak için elektron taşıma ve proton pompalamanın enerji salan aktivitelerini oksidatif fosforilasyonun enerji tasarrufu süreciyle ilişkilendirilirler. Bununla birlikte, bu tür enerjik süreçler tehlikesiz değildir. Elektron taşıma zincirinin bir şekilde sızdıran olduğu da bilinmektedir. Mitokondriyal elektron taşıma zincirinin moleküler oksijen ile bu tür yan reaksiyonları doğrudan süperoksit anyon radikalini üretir, bu radikal hidrojen peroksida (H_2O_2) dönüşür ve bu da daha sonra hidroksil radikalini (HO) oluşturmak üzere reaksiyona girer. İç mitokondriyal zarın bu toksik elektron taşıma zincir reaksiyonlarına ek olarak, mitokondriyal dış zar enzimi monoamin oksidaz biyogenik aminlerin oksidatif deaminasyonunu katalize eder. Böylece, reaktif türlerin kararlı durum konsantrasyonlarında bir artışa katkıda bulunarak, kantitatif olarak büyük bir H_2O_2 kaynağına hem mitokondriyal matriksde hem de sitozol içerisinde neden olur. Mitokondri tarafından veya hücre içindeki veya dışındaki diğer bölgelerden üretilen reaktif oksijen türleri,

mitokondriyal bileşenlere zarar vererek parçalayıcı süreçleri başlatır. Bu tür toksik reaksiyonlar, yaşlanma sürecine önemli ölçüde katkıda bulunur ve yaşlanmanın serbest radikal teorisine hizmet eder. Mitokondriyal oksidatif polinükleotid ve protein döngüsünün apoptoz ve yaşlanmaya olası katkıları da araştırılmaya devam edilmektedir (**Cadenas & Davies, 2000**) (**Frölich & Riederer, 1995**).

3. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AD), yaşlanan nüfusun büyük bir bölümünü etkileyen ilerleyici bir bunamadır. AD'deki histopatolojik değişiklikler arasında nöronal hücre ölümü, amiloid plakların oluşumu ve nörofibri-ler yumaklar (NF) bulunur. Nörodejeneratif hastalıklardan Alzheimer tipi demans ve Parkinson hastalığı, nörokimyasal olarak, hastalığın seyri boyunca birkaç nöronal sisteme ilerleyen ve nöron kaybı ile karakterize hastalıklardandır. Amiloid plakların ana bileşeni, amiloid β -peptittir ($A\beta$). $A\beta$, hücre kültüründe nöronlar için toksik olmasına rağmen, transgenik farelerde amiloid öncü proteininin (APP) aşırı ekspresyonu ile oluşan $A\beta$ birikintileri yeterli nöronal ölüme neden olmaz, bu da hastalığın ilerlemesini desteklemek için ek faktörlerin gerekli olduğunu düşündürür (**Gella & Durany, 2009**).

Oksidatif stres içeren hücresele olayların, Alzheimer tipi demans ve Parkinson hastalığındaki etkileri bilinmektedir. Alzheimer tipi demansta serbest oksijen radikallerinin aktivitesinin arttığına veya savunma mekanizmalarının bozulduğuna dair bilgiler mevcuttur. Ancak Parkinson hastalığındakinden daha az belirgindir. AD'li hastalarda beyin dokusunun hastalığın seyri sırasında oksidatif strese (örneğin, protein oksidasyonu, lipid oksidasyonu, DNA oksidasyonu ve glikoksidasyon) maruz kaldığına dair kanıtlar vardır. Gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler), AD'de amiloid plaklarında bulunur ve bunun hücre dışı birikimi, glikasyonlu proteinlerin hızlandırılmış oksidasyonundan kaynaklanabilir. AGE'ler, doğrudan (kimyasal) ve dolaylı (hücresele) serbest radikal üretimine neden olan ve sonuç olarak oksidatif stresi artıran nöronal ölüme katılır. AD tedavisi için oksidatif stres ve nörodejenerasyonun kısır döngüsünü kıran ilaçların geliştirilmesi yeni fırsatlar sunmaktadır. Bu yaklaşımlar, serbest radikal üretimini önleyen AGE inhibitörlerini, antioksidanları ve antiinflamatuvar maddeleri içerir (**Gella & Durany, 2009**) (**Zhu vd., 2007**).

Nöronal ölüm mekanizmaları, hücre metabolizmasının farklı alanlarını içerdiğinden, nöro koruma için terapötik stratejiler de farklı yaklaşımları kapsamalıdır. Alzheimer tipi demansta oksijen radikal toksisitesine karşı nöroprotektif ilaçlar faydalı olabilecektir (**Frölich & Riederer, 1995**).

Çalışmalar, AD hastalarının periferik hücrelerinde oksijensiz radikallere karşı artan hassasiyet bildirilmiştir. Azalan serbest radikal veya artan serbest radikal oluşumunda denge bozulmaktadır. AD hastalarında in vivo, premortem serbest radikal aktivitesini belirlemek için elektron paramanyetik rezonans spektrometresi kullanılarak çalışmalar devam etmektedir (**Richardson, 1993**) (**Hensley vd., 1994**).

Entorhinal korteks gibi belirli beyin bölgelerinde yumak oluşumunun erken belirtileri AD'nin klinik tanısından önce gelir. NFT (Nörono Fibriler Tau Düğümleri) in ana bileşeni, hiperfosforile edilmiş mikrotübül ile ilişkili protein tau'dur (MAP-tau). Anormal MAP-tau, proteolitik enzimlere karşı dirençlidir. Bu, glikasyonun, disülfid bağı oluşumunun, fosforilasyonun ve çekirdek fragmanlarının oluşumunun, MAP-tau monomerleri arasında kapsamlı çapraz bağlanmaya katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Etkileşen anahtar faktörler olarak, gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler) ve oksidatif stresi bağlantısı, çözünür proteinlerin çözünmez protein birikintilerine dönüşümünü teşvik etmenin yanı sıra hücre yüzeyi reseptörleri için spesifik ligandlar aracılığıyla mikrogliaya aktive olduğu da bilinmektedir (**Gella & Durany, 2009**).

3.1. Alzheimer Hastalığı ve Antioksidanlar

Serbest radikal temizleyicilerin önleyici bir tedavi olarak küçük dozlarda alındığında faydalı bir etkisi olduğu bilinmesine rağmen, serbest radikal temizleyicilerin gıdalardaki etkisini kanıtlamak zordur. Gıdalarda, meyve ve sebzelerde örneğin; karotenoidler ve flavonoidler gibi birçok serbest radikal temizleyici mevcuttur. Bu besinlerin düzenli tüketiminin yararlı etkileri olmaktadır. Bazı sonuçlar antioksidan aktivite bakımından yüksek diyetler (çilek özleri, ıspanak ve yaban mersini özleri) sıçanlarda oksidatif stresin sinyal transdüksiyonu ve sinir büyüme faktörü üzerindeki zararlı etkilerini önlediğini de göstermektedir. Diyetle düzenli antioksidan tüketimi insanlarda faydalı etkisi bilinmektedir. Bilişsel bozukluk, C vitamini alımları ile ilişkilendirilmiştir. Meyve ve sebzeler inme ve vasküler karşı koruyucu etkiler içerir (**Christen vd., 2000**).

Oluşan hasarların giderilmesinde, serbest radikallere karşı savunma sisteminde spesifik enzimlerin aktif rolleri vardır. Bunlar; glutatyon peroksidaz (Gpx), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve malondialdehit (MDA) dir. Bu enzimler antioksidan olarak zar ve sitozolde savunma görevi yaparlar. SOD ve katalaz, oksijen radikalini hidrojen peroksit ve su haline dönüştürür. Hidrojen peroksit de glutatyon peroksidaz tarafından yakalanıp, katalaz tarafından yok edilir. (**Banakar vd., 2004**).

AD'nin tedavisi için ilaçların geliştirilmesi çok tatmin edici olmayan bir durumda kalmaktadır. Bununla birlikte, oksidatif stres ve nörodeje-

nerasyonun kısır döngüsünü kıran farmakolojik yaklaşımlar, AD tedavisi için yeni fırsatlar sunmaktadır. Bu yaklaşımlar, AGE inhibitörlerini (aminoguanidin, piridoksamin), antioksidanları (tioktik asit, E vitamini, C vitamini, β -karotin) ve radikalleri pasif olarak temizlemenin yanı sıra sinyal iletim yollarına müdahale ederek radikal üretimini önleyen nonsteroidal antiinflamatuvar maddeleri içerir (**Gella & Durany, 2009**).

AGE inhibitörleri, AGE ile modifiye edilmiş A β birikintilerinin oluşumunu durdurabilir veya AGE'lerin kaybıyla yapılarını değiştirebilir. Antioksidanlar, bu radikaller hücre bileşenlerine zarar vermeden önce hücre içi ve hücre dışı süperoksit radikallerini ve hidrojen peroksidi temizler. Mikroglia'yı hücre içi ikinci haberciler olarak aktive ederler. Antiinflamatuvar ilaçlar benzer şekilde hareket ederek mikroglial radikal ve sitokin üretimini azaltır. Demansın klinik semptomlarının, özellikle oksidatif stres içeren pozitif geri besleme döngülerinin moleküler temeline ilişkin artan anlayışımızla, AD'nin etiopatogenezinin aydınlatılmasının, Alzheimer'ın kısır döngüsünü kesintiye uğratabilen yeni nöroprotektif tedavi stratejileri geliştirmeye yardımcı olacağı umulmaktadır (**Gella & Durany, 2009**).

Lipid konjuge dienler ve trienler, eritrositlerde malondialdehit, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi, E, C ve A vitaminleri, çinko, selenyum ve bakır, seruloplazmin, transferrin ve albümin değerleri önemlidir. GPx, E, C ve A vitaminleri, çinko, transferrin ve albümin düzeyleri bilinmeli ve yetersiz beslenme ile de ilişkilendirilmektedir (**Jeandel vd., 1989**).

4.Sonuç

Oksidatif dengesizlik, aslında amiloid β birikintileri ve nörofibriler yumaklar Alzheimer hastalığının (AD) en erken belirtilerinden biridir. Bir dizi küresel müdahale ile antioksidan modülasyonunu inceleyen klinik deneyler etkinlik gösterirken, sınırlı fayda söz konusudur. (**Clark vd., 2010**) (**Bonda vd., 2010**). AD ile ilişkili genlerin transkripsiyonel düzensizliği yoluyla AD patogenezinin desteklenmesinde çevresel etkiler de mevcuttur. APP ve A β metabolizmasındaki değişikliğe ek olarak, yaşa bağlı oksidatif hasar birikiminin de AD patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (**Zawia vd., 2009**) (**Cencioni vd., 2013**). Bu nedenle, yaşlanan beynin redoks potansiyelini önemli ölçüde değiştiren herhangi bir çevresel ajan, teorik olarak AD patolojisini destekleyebilir. Burada, DNA metilasyonu ve DNA oksidasyonu arasındaki etkileşimler önemlidir. Gen ekspresyonunun, genlerin metilasyon profilini değiştiren ve DNA hasarına duyarlılığı değiştirerek nörodejenerasyona neden olan erken yaşam olayları tarafından yeniden programlandığı bir hastalık olarak açıklamaya çalışan mekanizmalar, yeni tedavi veya erken evre hastalığı belirleme

stratejileri olabilir (**Zawia vd., 2009**) (**Cencioni vd., 2013**). Moleküler biyoloji alanındaki araştırmalar bu konuda yardımcı olacaktır. Bu mekanizmaların kapsamlı bir şekilde anlaşılması, oksidatif sistem içindeki potansiyel terapötik hedeflerin gelişimi hakkında bir bakış açısı sağlayabilir (**Kandlur vd., 2020**). Diyet de dahil olmak üzere oksidatif dengenin bütüncül görüşlerine dayalı olarak AD'yi anlama ve tedavi etmeye yönelik yeni yaklaşımlar önemlidir.

Kaynakça

1. Asaduzzaman Khan, M., Tania, M., Zhang, D. Z., & Chen, H. C. (2010). Antioxidant enzymes and cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*, 22(2), 87-92.
2. Banakar, M. C., Paramasivan, S. K., Chattopadhyay, M. B., Datta, S., Chakraborty, P., Chatterjee, M., ... & Thygarajan, E. (2004). 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 prevents DNA damage and restores antioxidant enzymes in rat hepatocarcinogenesis induced by diethylnitrosamine and promoted by phenobarbital. *World journal of gastroenterology*, 10(9), 1268.
3. Bar-Or, D., Bar-Or, R., Rael, L. T., & Brody, E. N. (2015). Oxidative stress in severe acute illness. *Redox biology*, 4, 340-345.
4. Beckman, K. B., & Ames, B. N. (1998). The free radical theory of aging matures. *Physiological reviews*.
5. Bonda, D. J., Wang, X., Perry, G., Nunomura, A., Tabaton, M., Zhu, X., & Smith, M. A. (2010). Oxidative stress in Alzheimer disease: a possibility for prevention. *Neuropharmacology*, 59(4-5), 290-294.
6. Cadenas, E., & Davies, K. J. (2000). Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free radical biology and medicine*, 29(3-4), 222-230.
7. Cencioni, C., Spallotta, F., Martelli, F., Valente, S., Mai, A., Zeiher, A. M., & Gaetano, C. (2013). Oxidative stress and epigenetic regulation in ageing and age-related diseases. *International journal of molecular sciences*, 14(9), 17643-17663.
8. Cheeseman, K. H., & Slater, T. F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*, 49(3), 481-493.
9. Christen, Y. (2000). Oxidative stress and Alzheimer disease. *The American journal of clinical nutrition*, 71(2), 621S-629S.
10. Clark, T. A., Lee, H. P., Rolston, R. K., Zhu, X., Marlatt, M. W., Castellani, R. J., ... & Perry, G. (2010). Oxidative stress and its implications for future treatments and management of Alzheimer disease. *International journal of biomedical science: IJBS*, 6(3), 225.
11. Demling, R. H., & DeBasse, M. A. (1995). Micronutrients in critical illness. *Critical care clinics*, 11(3), 651-673.
12. Denisov, E. T., Denisova, T. G., & Pokidova, T. S. (2005). *Handbook of free radical initiators*. John Wiley & Sons.
13. Frölich, L., & Riederer, P. (1995). Free radical mechanisms in dementia of Alzheimer type and the potential for antioxidative treatment. *Arzneimittel-Forschung*, 45(3A), 443-446.
14. Gella, A., & Durany, N. (2009). Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell adhesion & migration*, 3(1), 88-93.

15. Grundman, M. (2000). Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials. *The American journal of clinical nutrition*, 71(2), 630S-636S.
16. Halliwell, B. (2009). The wanderings of a free radical. *Free Radical Biology and Medicine*, 46(5), 531-542.
17. Hensley, K., Carney, J. M., Mattson, M. P., Aksenova, M., Harris, M., Wu, J. F., ... & Butterfield, D. A. (1994). A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(8), 3270-3274.
18. Huang, W. J., Zhang, X. I. A., & Chen, W. W. (2016). Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomedical reports*, 4(5), 519-522.
19. Jeandel, C., Nicolas, M. B., Dubois, F., Nabet-Belleville, F., Penin, F., & Cuny, G. (1989). Lipid peroxidation and free radical scavengers in Alzheimer's disease. *Gerontology*, 35(5-6), 275-282.
20. Ji, L. L. (1993). Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Medicine and science in sports and exercise*, 25(2), 225-231.
21. Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1).
22. Kandlur, A., Satyamoorthy, K., & Gangadharan, G. (2020). Oxidative stress in cognitive and epigenetic aging: a retrospective glance. *Frontiers in molecular neuroscience*, 13, 41.
23. Koekkoek, W. A. C., & van Zanten, A. R. (2016). Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutrition in clinical practice*, 31(4), 457-474.
24. Machlin, L. J. (1988). Free radical tissue damage and the protective role of antioxidant nutrients.
25. Markesbery, W. R. (1999). The role of oxidative stress in Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 56(12), 1449-1452.
26. Matés, J. M., & Sánchez-Jiménez, F. (1999). Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 4(4), 339-345.
27. Matés, J. M., Pérez-Gómez, C., & De Castro, I. N. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry*, 32(8), 595-603.
28. Mercan, U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1), 91-96.
29. Nourhashémi, F., Gillette-Guyonnet, S., Andrieu, S., Ghisolfi, A., Ousset, P. J., Grandjean, H., ... & Albarède, J. L. (2000). Alzheimer disease: protective factors. *The american journal of clinical nutrition*, 71(2), 643S-649S.

30. Perry, G., Moreira, P. I., Santos, M. S., Oliveira, C. R., Shenk, J. C., Nunomura, A., ... & Zhu, X. (2008). Alzheimer disease and the role of free radicals in the pathogenesis of the disease. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 7(1), 3-10.
31. Richardson, J. S. (1993). Free radicals in the genesis of Alzheimer's disease a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 695(1), 73-76.
32. Sánchez-Moreno, C. (2002). Methods used to evaluate the free radical scavenging activity in foods and biological systems. *Food science and technology international*, 8(3), 121-137.
33. Slater, T. F. (1988). Free radical mechanisms in tissue injury. *Cell function and disease*, 209-218.
34. Smith, M. A., Harris, P. L., Sayre, L. M., & Perry, G. (1997). Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(18), 9866-9868.
35. Smith, M. A., Zhu, X., Tabaton, M., Liu, G., McKeel Jr, D. W., Cohen, M. L., ... & Perry, G. (2010). Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(1), 363-372.
36. Skoumalova, A., Rofina, J., Schwippelova, Z., Gruys, E., & Wilhelm, J. (2003). The role of free radicals in canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type. *Experimental gerontology*, 38(6), 711-719.
37. Sun, Y. (1990). Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 8(6), 583-599.
38. Volicer, L., & Crino, P. B. (1990). Involvement of free radicals in dementia of the Alzheimer type: a hypothesis. *Neurobiology of aging*, 11(5), 567-571.
39. Zhu, X., Su, B., Wang, X., Smith, M. A., & Perry, G. (2007). Causes of oxidative stress in Alzheimer disease. *Cellular and molecular life sciences*, 64(17), 2202-2210.
40. Zawia, N. H., Lahiri, D. K., & Cardozo-Pelaez, F. (2009). Epigenetics, oxidative stress, and Alzheimer disease. *Free radical biology and medicine*, 46(9), 1241-1249.
41. Wolozin, B., Kellman, W., Ruosseau, P., Celesia, G. G., & Siegel, G. (2000). Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Archives of neurology*, 57(10), 1439-1443.

“

Bölüm 17

MEZENKİMAL KÖK HÜCRE ÖZELLİKLERİ, TEDAVİLERİ VE HLA’NIN ÖNEMİ

*Mediha Süleymanoğlu¹
Çiğdem Kekik Çınar²*

”

¹ Dr., ORCID: 0000-0002-1401-4863

² Prof. Dr., ORCID:0000-0003-2098-381X

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD

Giriş

Canlı vücudunda sınırsız çoğalma, rejenerasyon ve plastisite yetenekleri olan hücrelere kök hücreler denir. Kök hücreler vücudumuzda bütün doku ve organları oluşturan ana hücrelerdir. Henüz farklılaşmamış olan bu hücreler sınırsız bölünebilme ve kendini yenileme, organ ve dokulara dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Kök hücreler farklılaşma kapasitelerine göre; totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent ve unipotent olarak sınıflandırılırlar. Elde edildiklere kaynaklara göre ise; embriyonik, erişkin ve fetal kaynaklı kök hücreler olarak ayrılırlar. Embriyonik kök hücreler, embriyonun blastula evresinde elde edilen pluripotent, yani vücuttaki bütün hücrelere dönüşebilecek potansiyele sahip olan hücrelerdir. Ancak, doku uyumsuzluklarına neden olabilmek, teratojenite (kansereleşme riski) ve etik kaygılardan dolayı kullanılmaları oldukça kısıtlıdır. Buna karşın, multipotent olan erişkin ve fetal kaynaklı kök hücrelerin kullanılmaları daha yaygındır. Mezenkimal kök hücreler, hem fetal dokulardan (kordon kanı ve dokusu, amniyon, plasenta gibi) hem de kemik iliği, periferik kan ve adipoz doku gibi erişkin dokulardan elde edilebilen multipotent hücrelerdir (1-4).

Rejeneratif tıp, kök hücrelerin terapötik potansiyelleri üzerine yoğunlaşan, modern tıbbın gelişen bir alanıdır (5). Özellikle kronik ve akut hastalıkların tedavilerinde daha etkili ve daha az invazif terapilerin geliştirilmesinin önemi gittikçe artmaktadır (6). Kök hücre temelli terapilerde, embriyonik kök hücreler (EKH) (7) ile endotel progenitör hücreler (EPH) (8), kardiyak kökenli progenitör hücreler (KPH) (9), kardiyak kök hücrelerini de kapsayan yetişkin kök hücreler (10) ve genetik olarak yeniden programlanan indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPKH) kullanılmaktadır (11).

Mezenkimal kök hücreler (MKH), immünsüpresif özellikleri ve doku tamir yetenekleri sayesinde hücre temelli tedaviler için ideal adaylardır. Allojenik MKH'ler, "kullanıma hazır" hücresel terapiler için kaynak olsa da, allojenisiteleri kullanımları için sınırlama olabilmektedir. Ayrıca, MKH'ler daha önce bildirildiği kadar bağışıklık ayrıcalıklı olmadıkları raporlanmıştır. Bu nedenle, alıcının bağışıklık sistemi ile etkileşimlerini anlamak, klinik uygulamaların başarısı için çok önemlidir (12).

Mezenkimal kök hücrelerin tercih edilmelerinin başlıca nedenleri; *in vitro*'da izolasyon ve çoğaltma işlemlerinin kolay olması, hasarlı bölgeye göç edebilmeleri, immünmodülatör ve rejeneratif etkilerinin olması, sitokin ve büyüme faktörleri salgılamaları olarak sıralanabilir. Klinik ve preklinal deneylerde MKH kaynağı olarak daha çok kemik iliği ve adipoz doku tercih edilmesine rağmen daha az invazif olmasından dolayı plesen-

ta, göbek kordon kanı, amniyotik sıvı ve amniyon gibi perinatal dokular da yaygın olarak kullanılmaktadır (13).

MKH'lerin hasarlı bölgeye göç yetenekleri, solubl faktör salgılamaları, immün cevabın modülasyonu ve çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilme yetenekleri sayesinde immün ve immün olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar. *İn vivo* çalışmalar, MKH'ler progenitor hücrelerin anjiyogenezini, proliferasyonunu ve farklılaşmalarını desteklediğini ortaya koymuştur. Ayrıca, fibrozis ve apoptozu engellerler ve immün cevabı düzenlerler (14-17).

Mezenkimal Kök Hücrelerin Terapötik Özellikleri

İmmünmodülasyon özellikleri

MKH'ler sınıf II HLA ekspresyone etmemelerinden dolayı hipoinmünogenik olarak değerlendirilirler (18). İmmünomodulator aktiviteleri T hücreleri, NK (Neutral Killer-Doğal Öldürücü), B hücreleri, DC (Dendritik Hücre), nötrofiller ve M1/M2 makrofajlar üzerindeki etkileri ile gösterilir (19,20). *İn vivo*, *in vitro* ve klinik çalışmalar MKH'lerin immün cevabı baskıladıklarını (immün hücrelerin proliferasyonunu ve matürasyonunu inhibe ederek) göstermiştir (18,20-22). İmmünsüpresif özellikleri TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1), PGE-2 (prostaglandin E2), HGF (hepatocyte growth factor), IDO (indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase), NO (nitric oxide), IL-10 (interlökin-10) salgılamaları ile ortaya çıkar (23-27).

MKH'ler efektör CD4+ T hücreleri tarafından fark edilmeden kalırlar. Yapılan çalışmalarda, MKH'lerin ko-kültüründeki Treg hücreleri, MKH'lerin yokluğunda olduğundan daha yüksek immüno-süpresif özellikler gösterdikleri tespit edilmiştir (28). Çalışmalar, MKH'lerin hücre yüzeyinde Fas ligand/Fas reseptörü down-regülasyonu mekanizması ile T hücrelerini uyku durumunda tutabildiğini göstermiştir (29,30).

Transplant MKH'ler, makrofajları pro-inflamatuvar M1'den anti-inflamatuvar M2 fenotipine IL-10 yoluyla dönüştürme yeteneğine sahiptir. Son çalışmalar, MKH'ler ile ko-kültürdeki makrofajların fagositik aktiviteyi arttırdığını, salgılanan inflamatuvar sitokinlerin seviyesinin ise azaldığını göstermiştir (31).

MKH ve HLA-G (fetüsü annenin bağışıklık sistemi tarafından reddedilmesini engeller) arasındaki ilişki Nasef ve ark. tarafından raporlanmıştır. MKH'ler tarafından salgılanan HLA-G, Treg lenfosit proliferasyonunun indüklenmesine aracılık eder ve ayrıca allojenik T hücrelerinin proliferasyonu üzerinde baskılayıcı bir etki gösterebilir. Salgılanan G-5 ve G-7 izoformlarının, MKH'lerin bağışıklık toleransını kontrol altında

tutma yeteneği aracılığıyla allogreft kabulü üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (32).

MKH'lerin Büyüme Faktörü ve EV (ekstraselüler vezikül) Salgılamaları

Mezenkimal kök hücreler, parakrin etkileri ve bazı maddeleri salgılamaları sayesinde terapötik olarak etkilidirler. Salgıladıkları proanjiyogenik faktörler; VEGF, HGF, TGF- β 1 mikrovasküler yoğunluğun artması yoluyla *in vivo* anjiyogenezi geliştirmek suretiyle iskemik dokuda kan akışının iyileşmesini teşvik ederek etki gösterirler (33).

Ekstraselüler Veziküller (EV), DNA, RNA, miRNA ve proteinleri taşıyabilen interselüler iletişimde haberci olarak kullanılan küçük membran vezikülleridir. MKH'lerin terapötik özellikleri EV'ler ile taşınır. EV'lerin kullanımı kardiyovasküler, sinir ve bağışıklık sistemi hastalıklarının tedavisinde ilgi çekici bir yaklaşımdır. EV'lerin kullanımı hücre bazlı MKH tedavilerine bir alternatif olabilir, ancak, potansiyellerini tam olarak anlamak için çeşitli bozukluklardaki güvenilirlikleri ve terapötik yetenekleri hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır (34). Allojenik MKH uygulamalarından sonra rejeksiyon veya ciddi yan etkiler bildirilmemiştir (35). MKH'lerin immün ayrıcalığına rağmen bu hücrelere karşı immün yanıt donörün immün sistemi tarafından başlatılabilmektedir (36).

Allojenik ve Otolog Kök Hücre Transplantasyonları- Klinik Deneyler

İlk deneme, 1995'te Lazarus ve ark. tarafından, kemik iliğinden izole edilen MKH, non-Hodgkin lenfoma hastasında, uygulanmıştır (37). İlk basılı klinik çalışma kemik iliği kökenli MKH kullanılarak, MI geçiren hastada yapılmıştır (38). Yapılan allojenik MKH uygulamalarının güvenilir olduğu ve immün reaksiyona sebep olmadıkları bildirilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün resmi veri tabanı olan www.clinicaltrials.gov'e göre mevcut 750 klinik denemenin 203'ü tamamlanmıştır. Bu çalışmaların %42'si allojenik MKH transplantasyonu, %58'i otolog MKH transplantasyonlarından oluşmaktadır. 2009-2019 yılları arasındaki on yıllık periyotta keskin bir artış olmuştur. MKH'lerin birçok hastalıktaki biyomedikal potansiyelleri araştırılmaktadır. Bu hastalıklar; organ bağlantılı (kemik, beyin, kalp, karaciğer, akciğer), immünite (otoimmünite, immün sistem hastalıkları ve artrit), sindirim sistemi (metabolik, sindirim ve gastrointestinal hastalıklar), kas-iskelet hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıklar gibi geniş bir yelpazeyi oluşturmaktadır (www.clinicaltrials.gov).

Kronik iskemik kardiyomyopati de kullanılan otolog ve allojenik kemik iliği-MKH'lerin rejeneratif etkileri gözlenmiş ve allojenik MKH alanlarda alloimmün reaksiyonun gelişmediği tespit edilmiştir (39). Yapılan bir meta analiz çalışmasında, 844 allojenik MKH transplantasyonunda 21 aylık follow-up sonucunda tedavinin güvenilirliği saptanmıştır (40).

Dejeneratif disk hastalığı (DDH) (41), sistemik lupus eritematozus (SLE) (42), sol ventrikül disfonksiyonu (39), anklozan spondilit (AS) (43), graft versus host hastalığı (GVHD) (44) ve Crohn's hastalığında (45) kullanılan allojenik MKH'lerin de olumlu etkileri tespit edilmiştir. Vega ve ark. kronik diz osteoartritte allojenik-MKH kullanarak, güçlü bir terapötik etki elde etmişlerdir (46). Zhao ve ark. MKH (allojenik-kemik iliği) immünsüpresif ve parakrin etkileri sayesinde akut GVHD şiddetini azalttığını gözlemlemişlerdir (47).

Diğer kök hücre tipleri (kardiyak kökenli kök hücreler) de MKH'lerle benzer özellikler göstermişlerdir (48). Jansen ve ark. Meta analiz sonuçlarına göre iskemik kalp hastalarında, 82 çalışmayı incelemişlerdir. Hem otolog hem allojenik kök hücre tedavilerinde benzer iyileşmelerin olduğunu ve ciddi immün reaksiyon oluşturmadıklarını tespit etmişler (49).

2015-2019 arasındaki çalışmalarda, en çok kullanılan allojenik-MKH kaynakları, kemik iliği, adipoz doku ve göbek kordonu olmuştur (PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Klinik deneylerin %20'si kardiyovasküler hastalıklarda yapılmıştır. Miyokardiyal kontraktilitede anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir (www.clinicaltrials.gov).

Nörolojik hastalıklarda ise; SCI (spinal cord injury), MS (Multipl Skleroz), ALS (Amyotrofik lateral skleroz), Epilepsi'de kullanılan MKH'ler nöroprotektif ve nörotrofik faktör salınımı sayesinde nörolojik iyileşmelere sebep olmuştur (50-53). Anti-inflamatuvar özellikleri ile de pozitif etkiler gözlemlenmiştir.

Çalışmaların devam etmesine rağmen elde edilen sonuçlar, kardiyovasküler hastalıklarda olası bir alternatif tedavi olabileceği yönünde olmuştur (54).

HLA Uyumu

Allotransplantasyonda rejeksiyona sebep olan antijen ilk defa 1936'da Peter Gorer tarafından tespit edilmiştir (55). Daha sonraları 1958'de Jean Dausset, Jon van Rod, and Rose Payne tarafından HLA (human leukocyte antigen) kompleksi tanımlanmıştır (56). HLA genleri 6. kromozomun kısa kolu üzerinde kodlanan oldukça polimorfik bir bölgedir. Üç sınıfa ayrılır: Sınıf I -klasik HLA-A,-B,-C (tüm nükleuslu hücrelerde bulunur) -klasik

olmayan HLA-E,-F,-G, Sınıf II (antijen sunan hücrelerde bulunur-DC, B lenfositler, monositler, makrofajlar, aktive T lenfositler, renal mikrovasküler endotel hücreleri), Sınıf III.

HLA heterojenitesi (insanda en polimorfik) alıcı-verici arasındaki immün cevapta önemlidir. HLA tiplmesi alıcı-verici arasındaki uyum ve immünolojik risk değerlendirilmesi için kullanılır. Sınıf I ve II adaptif immün yanıtta önemlidir (57-58).

Organ Transplantasyonlarında DSA (donör spesifik antijen)

HLA uyumu greft için hayati öneme sahiptir. Tam HLA uyumunun nadir olması nedeniyle farklı stratejiler geliştirilmiştir. Bunlar arasında: Sadece HLA-A,-B,-DR uyumu (59), CREG (cross reactive groups) uyumu (60), alıcı serumunda donörün HLA'larına karşı antikor oluşmaması, alıcı desentizasyonu ve immünsüpresyondur (61).

HLA antijenlerine karşı oluşan antikorlar doğal olabildiği gibi, önceki greftlerden veya kan transfüzyonlarından, hamilelik veya viral enfeksiyonlardan da kaynaklanabilir. Donöre spesifik antikorlar (DSA) greft reddine sebep olabilir. Transplantasyondan önce DSA varlığı veya de novo DSA oluşumu istenmeyen bir durumdur. DSA varlığı kompleman aktivasyonunu başlatabilir, bu da hücre lizisine sebep olabilir. Bu nedenle, kabul edilebilir uyumsuzluklar için anti-HLA antikor spesifikliklerinin yanı sıra biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi gereklidir (62).

Hematopoetik Transplantasyon

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) hematolojik ve genetik hastalıklarda standart bir prosedürdür. Graft rejeksiyonu nadirdir ancak GVHD (Graft Versus Host Hastalığı) riski vardır. DSA solid organ transplantasyonlarında bakılmakta ancak hematopoetik transplantasyonlarında da önemlidir. DSA, haploidentik transplantasyon olan hastalarda yüksek oranda greft reddi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca haploidentik greft alıcılarının de novo DSA geliştirdiği gözlemlenmiştir. DSA'nın HKHT'yi nasıl etkilediğinin mekanizması hala net değildir (63-64).

MKH'lerin İmmün Ayrıcalıklı Durumu

Solid organlar, damarlı yapıda olmaları ve çok sayıda hücreden meydana gelmelerinden dolayı potansiyel çoklu alloantijen kaynağı olarak değerlendirilirler (65).

MKH'ler solid organdan farklı bir allogrefttirler. Solid organ gibi gelişmiş bir yapıları yoktur. Homojen hücre popülasyonundan oluşurlar. Da-

marlanma yoktur. Sınıf II HLA eksprese etmezler. İmmünsüpresif özellikleri greft sağkalımını teşvik eder (66).

Çoğu kök hücrenin düşük seviyelerde sınıf I HLA eksprese etmesi ve sınıf II HLA moleküllerinden yoksun olması, kök hücrelerin immün ayrıcalıklı olduğu ve konakçı ile nakledilen hücreler arasında immünolojik bir çatışmaya neden olmadığı varsayımını oluşturmuştur (67).

Çalışmaların çoğunda, allojenik MKH'leri ve potansiyel alıcılarını HLA uyumluluğu açısından karakterize edilmemiştir. Birkaç çalışma, yetişkin HLA-uyumsuz MKH'lerin ve EKH'lerin bağışıklık ayrıcalıklı olmadığını göstermiştir.

In vivo hayvan deneyleri allojenik MHC-uyumsuz kemik iliği kökenli MKH'lerin immün cevap oluşturduğu ve rejeksiyona sebep olduğu bildirilmiştir. Domuzlarda allojenik MKH'lerin intrakardiyak enjeksiyonu immünolojik reaksiyonu indüklediği ve immün yanıtın hem hücrel hem humoral düzeylerde olduğu rapor edilmiştir. Farelerde hasarlı miyokardiyuma allojenik EKH transplantasyonu hücrel infiltrasyonu tetiklemiştir (68-69).

Genel olarak insan EKH ve MKH'ler sınıf II HLA eksprese etmezler ancak *in vitro* hücre çoğaltılması sırasında bu moleküller up-regüle olabilir ve *in vivo* uygulamalardan sonra immün yanıt oluşturabilirler (70). *In vitro/in vivo*'da kök hücrelerin MHC/HLA ekspresyonlarını stimüle eden faktörler; Büyüme faktörü (FGF) içeren kültür medyumları, oksijen durumu ve *in vivo* epigenetik modifikasyonlardır (71).

Ayrıca, sınıf II HLA, MKH'ler yaralanmış bir dokunun proinflamatuvar mikroçevresiyle karşılaştıktan sonra da ortaya çıkabilir. *In vitro* koşulların, kök hücrelerin diğer hücreler, büyüme faktörleri, sitokinler ve/veya hücre dışı matriks proteinleri ile etkileşime girdiği ve kaynak dokularda bulunanlardan farklı olduğu unutulmamalıdır. Bu faktörlerin tümü, bu hücreler üzerindeki HLA ekspresyonunu etkileyebilir (72).

Doksan hastanın olduğu 4 farklı klinik çalışma incelendiğinde; iskemik olmayan dilate kardiyomiopati tedavisi olan 37 hasta (73), ileri kalp yetmezliği olan 30 hasta, osteoartrit olan 14 hasta ve Dejeneratif Disk Hastalığı (DDD) olan 9 hasta (74): Bu hastaların tümünde duyarlılık düzeyinin çok düşük olduğu tespit edilmiştir ve allojenik MKH enjeksiyonlarından sonra çalışılan hastaların yalnızca birkaçında fark edilebilmiştir. MKH'lerin HLA tiplemesi uygulamadan önce belirlenmediğinden, tespit edilen antikorların seviyesinin, donör ve alıcı arasındaki HLA uyumsuzlukları ile ilişkili olması mümkündür. Diğer klinik çalışmalarda da ihmal edilebilecek kadar düşük immünojenisite kaydedilmiştir.

Osteoartrit ve DDD klinik denemelerinde, bağışıklık tepkisi zayıf ve geçici olmuştur. Donöre özgü anti-HLA antikorları, denemeye dahil edilen 13 hastanın sadece ikisinde (diz osteoartriti denemesi) saptanmıştır. Bu çalışmalarda, alıcıların yalnızca tek bir MKH enjeksiyonu aldığına dikkat edilmelidir; ve bu da neden sadece birkaçının DSA geliştirdiğini açıklayabilir. Birden fazla allojenik MKH enjeksiyonu alan alıcılarda DSA düzeylerinin çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, DSA düzeylerinin değerlendirilmesi ile birlikte donör/alıcı HLA tiplmesi yapılmalıdır (41).

MKH temelli tedavilerin güvenilirliği

Klinik çalışmaların temel amacı, minimum yan etki ile maksimum güvenlik ve etkinliktir. Tüm prosedür ve protokollerin standardizasyonu oldukça önemlidir (doku kaynağı, çoklu hücre kültür işlemleri-izolasyon-ekspansiyon-kriyopreservasyon –kültür koşulları). Minimum kriterler International Society for Cellular Therapy (ISCT) tarafından belirlenir (3).

Kontrollü ve önceden onaylanmış koşullar altında gerçekleştirilen *in vitro* ekspansiyon, gerekli hücre sayısını en yüksek kalitede elde etmeyi garanti eder. Hücresel yaşlanma (senesens) ile birlikte hücre popülasyonunun heterojenliği, güvenilir olmayan klinik sonuçlara yol açar. Yaşlanmış hücrelerin, işlevselliklerini engelleyen değiştirilmiş sekretom profiline ve yüzey molekülü ekspresyonuna sahip olduğu gösterilmiştir (75-76). Allojenik MKH'lere dayalı klinik denemeler çalışmaların yaklaşık %40'ını oluşturur (www.clinicaltrials.gov). Bu çalışmaların büyük çoğunluğu HLA uyumu ve DSA izlemesini içermemektedir. Bu denemelerde, kayıtlı hastalar, donörlerinin HLA'sına bakılmadan, transplantasyondan önce ve transplantasyondan birkaç ay sonra IgG HLA sınıf I antikorlarının varlığı açısından analiz edilir (45). Bu durumlarda, MKH'lerin hastalarda immün yanıtı neden olmadığını belirtmek zordur. Bununla birlikte, mevcut verilerin gösterdiği gibi, mezenkimal kök hücre tedavisi, orijinal hücrelerin kaynağı ne olursa olsun iyi tolere edilmektedir. Tedavilerin güvenilirliği açısından uzun dönem follow-up çok önemlidir (77).

İnsanlarda Klinik Araştırmalar için Düzenleyici Konular

İleri tedavi araştırma ürününün (Advanced therapy investigational product-ATIMP) kullanımı, yetkili makamlardan ve etik kurullardan onay gerektirir. Tüm AB ülkelerinde yürütülen denemeler EudraCT veri tabanında kayıtlıdır. Tartışmasız, klinik araştırmaya katılan her gönüllüden bilgilendirilmiş onam alınması gereklidir. Tedavinin güvenliğini en üst düzeye çıkarmak için, tüm yan etkiler araştırmacılar tarafından raporlanmalı ve değerlendirilmelidir (78).

ATIMP üretimi GMP (iyi üretim uygulamaları) koşullarında olmalı, EMA Committee for Advanced Therapies (CAT) tarafından onaylanmalı ve SOP (standart operasyon protokolü) kalite kontrol sistemi olmalıdır (79).

Üretim süreci ve kullanılan reaktiflerle ilgili ayrıntılar, klinik araştırma onayı sırasında değerlendirilen ana belge olan Araştırma Tıbbi Ürün Dosyasında (IMPD) açıklanmaktadır (80-81).

Sonuç

Kök hücre temelli tedaviler, kronik hastalıkların tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı sağlamıştır. Mevcut veriler, allojenik MKH tedavisinin, esas olarak, transplantasyondan sonra alıcıda bir bağışıklık tepkisi oluşturmaması nedeniyle güvenli olduğunu göstermektedir.

MKH'lerin terapötik potansiyelini destekleyen önemli kanıtların varlığına rağmen, HLA-uyumsuz MKH uygulanması durumunda klinik sonuçlar hala bilinmemektedir.

Allojenik MKH transplantasyonlarına artan ilginin ışığında, kayıtlı hastaların immünolojik profilleri açısından uzun süreli izlenmesi önerilmektedir.

Alıcıların MKH enjeksiyonu öncesi ve sonrası immünizasyon durumunun analizi, tartışmalı sorunları çözmek için gereklidir.

Kaynaklar

- 1) Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses. *Exp Hematol*, **2000**, 28(8),875-884.
- 2) Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, **1999**, 284(5411),143-147.
- 3) Dominici, M.; Le Blanc, K.; Mueller, I.; Slaper-Cortenbach, I.; Marini, F.C.; Krause, D.S.; Deans, R.J.; Keating, A.; Prockop, D.J.; Horwitz, E.M.; et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* **2006**, 8, 315–317.
- 4) Abdal Dayem A, Lee SB, Kim K, Lim KM, Jeon TI, Seok J, et al. Production of mesenchymal stem cells through stem cell reprogramming. *Int J Mol Sci*, **2019**, 20(8),1922.
- 5) Gremmels, H.; Fledderus, J.O.; Teraa, M.; Verhaar, M.C. Mesenchymal stromal cells for the treatment of critical limb ischemia: Context and perspective. *Stem Cell Res. Ther.* **2013**, 4, 140.
- 6) Musialek, P.; Mazurek, A.; Jarocha, D.; Tekieli, L.; Szot, W.; Kostkiewicz, M.; Banyś, R.P.; Urbanczyk, M.; Kadzielski, A.; Trystula, M.; et al. Myocardial regeneration strategy using Wharton’s jelly mesenchymal stem cells as an off-the-shelf ‘unlimited’ therapeutic agent: Results from the Acute Myocardial Infarction First-in-Man Study. *Pos. Kardiol. Interw.* **2015**, 11, 100–107.
- 7) Shro, G.; Gupta, R. Human embryonic stem cells in the treatment of patients with spinal cord injury. *Ann. Neurosci.* **2015**, 22, 208–216.
- 8) Mervin, C.Y. Human endothelial progenitor cells. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2012**, 2, 17–32.
- 9) Fisher, S.A.; Doree, C.; Mathur, A.; Martin-Rendon, E. Meta-analysis of cell therapy trials for patients with heart failure. *Circ. Res.* **2015**, 116, 1361–1377.
- 10) Leong, Y.Y.; Hoe Ng,W.; Ellison-Hughes, G.M.; Tan, J.J. Cardiac stem cells for myocardial regeneration: They are not alone. *Front. Cardiovasc. Med.* **2017**, 4, 47–54.
- 11) Somoza, R.A.; Rubio, F.J. Cell therapy using induced pluripotent stem cells or somatic stem cells: This is the question. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* **2012**, 7, 191–196.
- 12) Wang, Y.; Zhang, Z.; Chi, Y.; Zhang, Q.; Xu, F.; Yang, Z.; Meng, L.; Yang, S.; Yan, S.; Mao, A.; et al. Long-term cultured mesenchymal stem cells frequently develop genomic mutations but do not undergo malignant transformation. *Cell Death Dis.* **2013**, 4, e950.

- 13) Atala, A.; Cetrulo, K.; Taghizadeh, R.; Cetrulo, C.; Murphy, S. Perinatal Stem Cells; Elsevier Books: Amsterdam, The Netherlands, 2018.
- 14) Da Silva, M.L.; Fontes, A.M.; Covas, D.T.; Caplan, A.I. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2009**, *20*, 419–427.
- 15) Chen, L.; Tredget, E.E.; Wu, P.Y.G.; Wu, Y.; Wu, Y. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. *PLoS ONE* **2008**, *3*, e1886.
- 16) Wu, Y.; Huang, S.; Enhe, J.; Ma, K.; Yang, S.; Sun, T.; Fu, X. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell attenuates skin fibrosis development in mice. *Int. Wound J.* **2014**, *11*, 701–710.
- 17) Chen, Y.T.; Sun, C.K.; Lin, Y.C.; Chang, L.T.; Chen, Y.L.; Tsai, T.H.; Chung, S.Y.; Chua, S.; Kao, Y.H.; Yen, C.H.; et al. Adiposederived mesenchymal stem cell protects kidneys against ischemiareperfusion injury through suppressing oxidative stress and inflammatory reaction. *J. Transl. Med.* **2011**, *9*, 1–17.
- 18) Tse, W.; Pendleton, J.; Beyer, W.; Egalka, M.; Guinan, E. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: Implications in transplantation. *Transplantation* **2003**, *75*, 389–397.
- 19) Di Nicola, M.; Carlo-Stella, C.; Magni, M.; Milanese, M.; Longoni, P.D.; Matteucci, P.; Grisanti, S.; Gianni, A.M. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* **2002**, *99*, 3838–3843.
- 20) Zhao, Q.; Ren, H.; Han, Z. Mesenchymal stem cells: Immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases. *J. Cell. Immunother.* **2015**, *2*, 3–20.
- 21) Le Blanc, K.; Tammik, L.; Sundberg, B.; Haynesworth, S.E.; Ringden, O. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scand. J. Immunol.* **2003**, *57*, 11–20.
- 22) Klyushnenkova, E.; Mosca, J.D.; Zernetkina, V.; Majumdar, M.K.; Beggs, K.J.; Simonetti, D.W.; Deans, R.J.; McIntosh, K.R. T cell responses to allogeneic human mesenchymal stem cells: Immunogenicity, tolerance, and suppression. *J. Biomed. Sci.* **2005**, *12*, 47–57.
- 23) Chabannes, D.; Hill, M.; Merieau, E.; Rossignol, J.; Brion, R.; Soulillou, J.P.; Anegón, I.; Cuturi, M.C. A role for heme oxygenase-1 in the immunosuppressive effect of adult rat and human mesenchymal stem cells. *Blood* **2007**, *110*, 3691–3694.
- 24) Sun, Y.Q.; Deng, M.X.; He, J.; Zeng, Q.X.; Wen, W.; Wong, D.S.; Tse, H.-F.; Xu, G.; Lian, Q.; Shi, J.; et al. Human pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells prevent allergic airway inflammation in mice. *Stem Cells* **2012**, *30*, 2692–2699.

- 25) Gao, F.; Chiu, S.M.; Motan, D.A.L.; Zhang, Z.; Chen, L.; Ji, H.L.; Tse, H.F.; Fu, Q.L.; Lian, Q. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: Current status and future prospects. *Cell Death Dis.* **2016**, 7, 20–36.
- 26) Krampera, M.; Cosmi, L.; Angeli, R.; Pasini, A.; Liotta, F.; Andreini, A.; Santarasci, V.; Mazzinghi, B.; Pizzolo, G.; Vinante, F.; et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells* **2006**, 24, 386–398.
- 27) Ryan, J.M.; Barry, F.; Murphy, J.M.; Mahon, B.P. Interferon-gamma does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. *Clin. Exp. Immunol.* **2007**, 149, 353–363.
- 28) Yagi, H.; Soto-Gutierrez, A.; Parekkadan, B.; Kitagawa, Y.; Tompkins, R.G.; Kobayashi, N.; Yarmush, M.L. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. *Cell Transplant.* **2010**, 19, 667–679.
- 29) Atoui, R.; Chiu, R.C.J. Concise review: Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells in cellular transplantation: Update, controversies, and unknowns. *Stem Cells Transl. Med.* **2012**, 1, 200–205.
- 30) Kim, H.; Lee, Y.T.; Hong, J.M.; Hwang, Y.I. Suppression of in vitro murine T cell proliferation by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells is dependent mainly on cyclooxygenase-2 expression. *Anat. Cell Biol.* **2013**, 46, 262–271.
- 31) Benvenuto, F.; Ferrari, S.; Gerdoni, E.; Gualandi, F.; Frassoni, F.; Pistoia, V.; Mancardi, G.; Uccelli, A.; Mancardi, G.L. Human mesenchymal stem cells promote survival of T cells in a quiescent state. *Stem Cells* **2007**, 25, 1753–1760.
- 32) Selmani, Z.; Naji, A.; Gai_e, E.; Obert, L.; Tiberghien, P.; Rouas-Freiss, N.; Carosella, E.D.; Deschaseaux, F. HLA-G is a crucial immunosuppressive molecule secreted by adult human mesenchymal stem cells. *Transplantation* **2009**, 87, 62–66.
- 33) Wen, J.D.; Ying, C.; Zhou, X.Y.; Zong, J.L.; Cui, J.J.; Song, B.Q.; Li, X.; Yang, S.G.; Han, Z.B.; Han, Z.C. Heterogeneity of proangiogenic features in mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, umbilical cord, and placenta. *Stem Cell Res. Ther.* **2016**, 7, 163–178.
- 34) Lamichhane, T.N.; Jay, S.M. Production of extracellular vesicles loaded with therapeutic cargo. *Methods Mol. Biol.* **2018**, 1831, 37–47.
- 35) Wendt, S.; Goetzenich, A.; Goettsch, C.; Stoppe, C.; Bleilevens, C.; Kraemer, S.; Benstoem, C. Evaluation of the cardioprotective potential of extracellular vesicles—A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* **2018**, 8, 1570–1589.
- 36) Reis, M.; Mavin, E.; Nicholson, L.; Green, K.; Dickinson, A.M.; Wang, X. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate dendritic cell maturation and function. *Front. Immunol.* **2018**, 9, 2538–2552.

- 37) Lazarus, H.M. Bone marrow transplantation in low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **1995**, 17, 199–210.
- 38) Hare, J.M.; Traverse, J.H.; Henry, T.D.; Dib, N.; Strumpf, R.K.; Schulman, S.P.; Gerstenblith, G.; DeMaria, A.N.; Denktas, A.E.; Gammon, R.S.; et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2009**, 54, 2277–2286.
- 39) Hare, J.M.; Fishman, J.E.; Gerstenblith, G.; Velazquez, D.L.D.; Zamb-rano, J.P.; Suncion, V.Y.; Tracy, M.; Ghersin, E.; Johnston, P.V.; Brinker, J.A.; et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: The Poseidon randomized trial. *JAMA* **2012**, 308, 2369–2379.
- 40) Peeters, C.M.; Leijts, M.J.; Reijman, M.; Van Osch, G.J.; Bos, P.K. Safety of intraarticular cell-therapy with culture-expanded stem cells in humans: A systematic literature review. *Osteoarth. Cartil.* **2013**, 21, 1465–1473.
- 41) García-Sancho, J.; Sánchez, A.; Vega, A.; Noriega, C.D.; Nocito, M. Influence of HLA matching on the efficacy of allogeneic mesenchymal stromal cell therapies for osteoarthritis and degenerative disc disease. *Transplant. Direct* **2017**, 3, 205–215.
- 42) Wang, D.; Zhang, H.; Liang, J.; Li, X.; Feng, X.; Wang, H.; Hua, B.; Liu, B.; Lu, L.; Gilkeson, G.S.; et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus: 4 years of experience. *Cell Transplant.* **2013**, 22, 2267–2277.
- 43) Wang, P.; Li, Y.; Huang, L.; Yang, J.; Yang, R.; Deng, W.; Liang, B.; Dai, L.; Meng, Q.; Gao, L.; et al. Effects and safety of allogeneic mesenchymal stem cells intravenous infusion in active ankylosing spondylitis patients who failed NSAIDs: A 20 week clinical trial. *Cell Transplant.* **2013**, 23, 1293–1303.
- 44) Reinders, M.E.J.; Fibbe, W.E.; Rabelink, T.J. Multipotent mesenchymal stromal cell therapy in renal disease and kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2010**, 25, 17–24.
- 45) Panés, J.; García-Olmo, D.; Van Assche, G.; Colombel, J.F.; Reinisch, W.; Baumgart, D.C.; Dignass, A.; Nachury, M.; Ferrante, M.; Kazemi-Shirazi, L.; et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: A phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* **2016**, 388, 1281–1290.
- 46) Vega, A.; Martin-Ferrero, M.A.; Del Canto, F.; Alberca, M.; García, V.; Munar, A.; Orozco, L.; Soler, R.; Fuertes, J.J.; Huguet, M.; et al. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: A randomized controlled trial. *Transplantation* **2015**, 99, 1681–1690.

- 47) Zhao, K.; Lou, R.; Huang, F.; Peng, Y.; Jiang, Z.; Huang, K.; Wu, X.; Zhang, Y.; Fan, Z.; Zhou, H.; et al. Immunomodulation effects of mesenchymal stromal cells on acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **2015**, 21, 97–104.
- 48) Lauden, L.; Boukouaci, W.; Borlado, L.R.; Lopez, I.P.; Sepulveda, P.; Tamouza, R.; Charron, D.; Al-Daccak, R. Allogenicity of human cardiac stem/progenitor cells orchestrated by programmed death ligand 1. *Circ. Res.* **2013**, 112, 451–464.
- 49) Jansen of Lorkeers, S.J.; Eding, J.E.; Vesterinen, H.M.; van der Spoel, T.I.; Sena, E.S.; Duckers, H.J.; Doevendans, P.A.; Macleod, M.R.; Chamuleau, S.A. Similar effect of autologous and allogeneic cell therapy for ischemic heart disease: Systematic review and meta-analysis of large animal studies. *Circ. Res.* **2015**, 116, 80–86.
- 50) Scolding, N.J.; Pasquini, M.; Reingold, S.C.; Cohen, J.A. Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Brain* **2017**, 140, 2776–2796.
- 51) Song, C.G.; Zhang, Y.Z.; Wu, H.N.; Cao, X.L.; Guo, C.J.; Li, Y.Q.; Zheng, M.H.; Han, H. Stem cells: A promising candidate to treat neurological disorders. *Neural Regen. Res.* **2018**, 13, 1294–1304.
- 52) Jarocho, D.; Milczarek, O.; Wedrychowicz, A.; Kwiatkowski, S.; Majka, M. Continuous improvement after multiple mesenchymal stem cell transplantations in a patient with complete spinal cord injury. *Cell Transplant.* **2015**, 24, 661–672.
- 53) Milczarek, O.; Jarocho, D.; Starowicz-Filip, A.; Kwiatkowski, S.; Badyra, B.; Majka, M. Multiple autologous bone marrow-derived CD271+ mesenchymal stem cell transplantation overcomes drug-resistant epilepsy in children. *Stem Cells Transl. Med.* **2018**, 7, 20–33.
- 54) Musiał-Wysocka, A.; Kot, M.; Sułkowski, M.; Majka, M. Regenerative potential of the product “Cardiocyte” derived from the Wharton’s jelly mesenchymal stem cells for treating hindlimb ischemia. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, 4632.
- 55) Gorer, P.A. The detection of a hereditary antigenic difference in the blood of mice by means of human group a serum. *J. Genet.* **1936**, 32, 17–31.
- 56) Terasaki, P.I. The history of HLA and transplantation. *Hiroaki Med. J.* **2013**, 64, S45–S52.
- 57) Choo, S.Y. The HLA system: Genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med. J.* **2007**, 48, 11–23.
- 58) Charles, A.; Janeway, J.; Travers, P.; Walport, M.; Shlomchik, M.J. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 5th ed.; Current Biology: London, UK, 2001; Chapter 9; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27162/>

- 59) Leffell, M.S.; Steinberg, A.G.; Bias, W.B.; Machan, C.H.; Zachary, A.A. The distribution of HLA antigens and phenotypes among donors and patients in the UNOS registry. *Transplantation* **1994**, 58, 1119–1130.
- 60) Starzl, T.E.; Eliasziw, M.; Gjertson, D.; Terasaki, P.I.; Fung, J.J.; Trucco, M.; Martell, J.; McMichael, J.; Scantlebury, V.; Shapiro, R.; et al. HLA and cross-reactive antigen group matching for cadaver kidney allocation. *Transplantation* **1997**, 64, 983–991.
- 61) Zachary, A.A.; Leffell, M.S. HLA mismatching strategies for solid organ transplantation—A balancing act. *Front. Immunol.* **2016**, 7, 575–591.
- 62) Claas, F.H.; Smeenk, R.J.; Schmidt, R.; van Steenbrugge, G.J.; Eernisse, J.G. Alloimmunization against the MHC antigens after platelet transfusions is due to contaminating leukocytes in the platelet suspension. *Exp. Hematol.* **1981**, 9, 84–89.
- 63) Little, A.M.; Green, A.; Harvey, J.; Hemmatpour, S.; Latham, K.; Marsh, S.G.E.; Poulton, K.; Sage, D. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int. J. Immunogenet.* **2016**, 43, 263–286.
- 64) Spellman, S.; Bray, R.; Rosen-Bronson, S.; Haagenson, M.; Klein, J.; Flesch, S.; Vierra-Green, C.; Anasetti, C. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood* **2010**, 115, 2704–2708.
- 65) Horan, J.; Wang, T.; Haagenson, M.; Spellman, S.R.; Dehn, J.; Eapen, M.; Frangoul, H.; Gupta, V.; Hale, G.A.; Hurley, C.K.; et al. Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders. *Blood* **2012**, 120, 2918–2924.
- 66) Gao, F.; Chiu, S.M.; Motan, D.A.L.; Zhang, Z.; Chen, L.; Ji, H.L.; Tse, H.F.; Fu, Q.L.; Lian, Q. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: Current status and future prospects. *Cell Death Dis.* **2016**, 7, 20–36.
- 67) Zangi, L.; Margalit, R.; Beilhack, A.; Negrin, R.; Reisner, Y.; Reich-Zeliger, S.; Bachar-Lustig, E.; Reich-Zeliger, S.; Bachar-Lustig, E. Direct imaging of immune rejection and memory induction by allogeneic mesenchymal stromal cells. *Stem Cells* **2009**, 27, 2865–2874.
- 68) Swijnenburg, R.J.; Tanaka, M.; Vogel, H.; Baker, J.; Kofidis, T.; Gunawan, F.; Lebl, D.R.; Carelli, A.D.; De Bruin, J.L.; Fedoseyeva, E.V.; et al. Embryonic stem cell immunogenicity increases upon differentiation after transplantation into ischemic myocardium. *Circulation* **2005**, 112, 166–182.
- 69) Kofidis, T.; DeBruin, J.L.; Tanaka, M.; Zwierzchowska, M.; Weissman, I.; Fedoseyeva, E.; Haverich, A.; Robbins, R.C. They are not stealthy in the heart: Embryonic stem cells trigger cell infiltration, humoral and T-lymphocyte-based host immune response. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2005**, 28, 461–479.

- 70) Drukker, M.; Katz, G.; Urbach, A.; Schuldiner, M.; Markel, G.; Itskovitz-Eldor, J.; Reubino, B.; Mandelboim, O.; Benvenisty, N. Characterization of the expression of MHC proteins in human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 9864–9884.
- 71) Bocelli-Tyndall, C.; Zajac, P.; Di Maggio, N.; Trella, E.; Benvenuto, F.; Iezzi, G.; Scherberich, A.; Barbero, A.; Schaeren, S.; Pistoia, V.; et al. Fibroblast growth factor 2 and platelet-derived growth factor, but not platelet lysate, induce proliferation-dependent, functional class II major histocompatibility complex antigen in human mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum.* **2010**, 62, 3815–3828.
- 72) Suarez-Alvarez, B.; Rodriguez, R.M.; Calvanese, V.; Blanco-Gelaz, M.A.; Suhr, S.T.; Ortega, F.; Otero, J.; Cibelli, J.B.; Moore, H.; Fraga, M.F.; et al. Epigenetic mechanisms regulate MHC and antigen processing molecules in human embryonic and induced pluripotent stem cells. *PLoS ONE* **2010**, 5, e10192.
- 73) Hare, J.M.; DiFede, D.L.; Rieger, A.C.; Florea, V.; Landin, A.M.; El-Khorazaty, J.; Khan, A.; Mushtaq, M.; Lowery, M.H.; Byrnes, J.J.; et al. Randomized comparison of allogeneic versus autologous mesenchymal stem cells for nonischemic dilated cardiomyopathy: POSEIDON-DCM trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, 69, 526–537.
- 74) Ascheim, D.D.; Gelijns, A.C.; Goldstein, D.; Moye, L.A.; Smedira, N.; Lee, S.; Klodell, C.T.; Szady, A.; Parides, M.K.; O’Jerris, N.; et al. Mesenchymal precursor cells as adjunctive therapy in recipients of temporary left ventricular assist devices. *Circulation* **2014**, 129, 2287–2296.
- 75) Campisi, J.; D’Adda di Fagagna, F. Cellular senescence: When bad things happen to good cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2007**, 8, 729–740.
- 76) Bertolo, A.; Baur, M.; Guerrero, J.; Pötzel, T.; Stoyanov, J. Autofluorescence is a Reliable in vitro Marker of Cellular Senescence in Human Mesenchymal Stromal Cells. *Sci. Rep.* **2019**, 9, 2074.
- 77) Giai Via, A.; Frizziero, A.; Oliva, F. Biological properties of mesenchymal Stem Cells from different sources. *Muscles Ligaments Tendons J.* **2012**, 2, 154–162.
- 78) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Relating to the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32001L0020>
- 79) Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 Laying Down the Principles and Guidelines of Good Manufacturing Practice in Respect of Medicinal Products for Human Use and Investigational Medicinal Products for HUMAN Use. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32003L0094>

- 80) Daley, G.Q.; Hyun, I.; Apperley, J.F.; Barker, R.A.; Benvenisty, N.; Brede-noord, A.L.; Breuer, C.K.; Caulfield, T.; Cedars, M.I.; Frey-Vasconcells, J.; et al. Setting global standards for stem cell research and clinical translation: The 2016 ISSCR guidelines. *Stem Cell Rep.* **2016**, 6, 787–797.
- 81) EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Good Manufacturing Practice Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products; European Commission: Brussels, Belgium, 2017; Volume 4, pp. 1–88. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps

“

Bölüm 18

DIABETES MELLİTUSA BAĞLI SES DEĞİŞİMİ

Mümüne Merve PARLAK¹, Cansu YILDIRIM²

”

1 Dr.Dkt., Hacettepe Üniversitesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, Ankara,
ORCID: 0000-0002-1603-2360

2 Uzm. Dkt., Bakırçay Üniversitesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, İzmir,
ORCID: 0000-0002-9957-3006

GİRİŞ

İnsanoğlu, kendisini gezegendeki diğer canlılardan ayıran sesin önemini yüzyıllar boyunca takdir etmekte ve araştırmaktadır. Ses, bireye özgüven ve sosyal olarak kabul edilebilir davranışlar kazandıran önemli bir araçtır. Sesin kalitesi, öz değerlendirme aracının önemli bir bileşenidir ve bireyin sosyal, fizyolojik handikaplarını azaltmaktadır (Ryu et al., 2015). Evrim teorisi seslendirme (*vocalization*) ile ilgili bir yanlılık olduğunu belirtmektedir. Kadınlarda, daha yüksek statü ve sosyal tabakaya sahip bireylerde daha yüksek derecede ses şiddeti gözlenmektedir. Böylece ses, bireyin özgüvenini önemli ölçüde arttırmaya yardımcı olmaktadır. Ses perdesi, sese dayalı cinsiyet algısını etkileyen ana faktör olarak kabul edilmektedir (Kumar, Garg, Chandra, Singh, & Datta, 2016).

Ses ve hormonlar arasındaki ilişki orta çağdan beri ilgi görmektedir. Eski zamanlarda, Orta Asya ve Avrupa ülkelerinde çok iyi ses kalitesine sahip olduğu düşünülen genç erkek şarkıcıları hadım etmek yaygın bir uygulama olarak görülmektedir. Bu uygulama ile, genç erkek şarkıcıların seslerinin çatlamasını önleyerek onlara uzun bir profesyonel yaşam sağlandığına inanılmıştır. Bu uygulama 17. ve 18. yüzyıllar arasında yaygın olarak yapılmakta ve o dönemde hadım edilen popüler yıldızlar arasında Baldassare Ferri (1610- 1680) ve Alessandro Moreschi (1858- 1922) sayılabilmektedir (Jenkins, 2000). Ses aracılığı ile konuşma, yazılı iletişimden çok daha yüksek oranda kullanılan iletişim kanallarından biridir. Seslendirme bireyler arası iletişime yardımcı olmakta ve insanlar bunu maksimum verimlilikte kullanmaktadır. Bu kitap bölümünde insülin hormonunun etkin üretilmemesi veya kullanılamamasına bağlı ortaya çıkan diabetes mellitus hastalığının ses değişikliğinde oynadığı rol hakkında genel bakış açısı sunulacaktır.

SES FİZYOLOJİSİ

İnsan sesi üretimi, sağlıklı işleyen bir nörolojik sistem, solunum sistemi; anatomik olarak sağlıklı ve fizyolojik olarak aktif bir üst solunum yolu dahil olmak üzere birçok sisteme bağlı olan karmaşık bir işlev olarak tanımlanmaktadır. Ses üretimi, çeşitli kaslar arasında karmaşık bir koordinasyonu ve üst aerodigestive yolunun solunum ve yutma gibi hayati işlevlerin geçici olarak durdurulmasını içerir (Kumar et al., 2016; Sataloff, 1992).

Larenks, X. kranial sinir tarafından kontrol edilen kıkırdaklarının birbirine eklemler ile bağlandığı sistem ile şeklini ve lümenini değiştirebilen dinamik bir yapıdır. Temelde ses, ekspirasyon sırasında kapalı bir glottisin titreşimiyle üretilmektedir. Akciğerler tarafından gönderilen hava patlaması glottiste bir titreşime neden olarak ses üretmekte ve bu da konuşmayı sağlamak için supralarengal hava yolunda artiküle edilmektedir. Bu

karmaşık mekanizmaların anlaşılması önem arz etmektedir çünkü hormon bozukluklarının neden olduğu bu sistemlerdeki herhangi bir değişiklik ses üretimini fizyolojisi üzerinde etkili olmaktadır. Konuşma sesinin özellikleri arasında ses (duyulabilir ses dalgaları), perde (vokal foldların titreşim hızı), rezonans (sesin kalitesi ve derinliği), entonasyon (sözcükleri ayırt etmeden perde değişimi), ton (sözcükleri ayırt ederek perde değişimi), *intensity*-yoğunluk (sesin basıncı), *timbre*-tını (karakteristik ton veya kalite) ve artikülasyon (ünlü ve ünsüz seslerin üretimi) yer almaktadır (Murgappan, Boyce, Khosla, Kelchner, & Gutmark, 2010).

Temel frekans (F0), saniyedeki vokal fold titreşim döngüsü sayısına (Hz) karşılık gelmektedir ve sesin perdesi olarak algılanmaktadır. Kadınlardaki vokal foldlar kısa ve incedir, bu durum da hızlı titreşime yol açarak seslerine daha yüksek ses perdesi özelliği vermektedir. Yaşla birlikte F0'da değişiklikler olmakta ve ilk değişiklik erkeklerde ergenlik döneminde gerçekleşmektedir. Daha sonra, ilerleyen yaşla birlikte ses perdesi kadınlarda azalırken erkeklerde artmaktadır (Parlak & Yıldırım 2022). Kadınlardaki kısa vokal yol, sese erkek sesinden daha yüksek bir rezonans vermektedir (Kumar et al., 2016; Titze, 1989)

DIABETES MELLİTUS- ŞEKER HASTALIĞI (DM)

Diabetes mellitus-şeker hastalığı (DM), vücudun kandaki glikoz seviyesini yönetememesine neden olan bir endokrin sistem hastalığıdır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (*Centers for Disease Control and Prevention*) tarafından yayınlanan Ulusal Diyabet İstatistikleri Raporu'na (*National Diabetes Statistic Report*) göre, 2020 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde toplam 34,2 milyon kişi diyabet hastası olarak belirtilmekte ve bu istatistik son on yılda ciddi bir artış göstermektedir. Hareketsiz bir yaşam tarzı, genetik öykü, ileri yaş ve obezite DM gelişimine katkıda bulunan faktörler arasında gösterilmektedir (Wu, Ding, Tanaka, & Zhang, 2014). DM'nin iki ana türü; tip bir diabetes mellitus (T1DM) ve tip iki diabetes mellitustur (T2DM). T1DM insülin üretiminin yokluğu veya azalması ile karakterize edilirken, T2DM insülin direnci bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (Saghiri, Vakhnovetsky, & Vakhnovetsky, 2022).

Tüm DM türlerinde, insülin yetersizliği ya da insülin duyarlılığının azalması ile glikozun hücrelere girmesini engelleyerek glikoz moleküllerinin kan dolaşımında birikmesine neden olmakta ve bu durum hiperglisemi olarak bilinmektedir. Kandaki biriken glikozun kronik varlığı vücutta ilerleyici hasara neden olmakta ve uygun şekilde yönetilmediği takdirde bireyin yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilmektedir (Jing et al., 2018; Rubin & Peyrot, 1999). Kardiyovasküler hastalık, nöropati, retinopati ve nefropati gibi komorbiditeler DM'yi Amerika Birleşik Devlet-

leri'nde önde gelen ölüm nedenlerinden biri haline getirmektedir (Wu et al., 2014).

Diabetes mellitusun en yaygın komplikasyonlarından biri nöropati ya da sinirlerin hasar görmesi olarak belirtilmektedir. Kronik olarak yükselen kan glukoz seviyeleri, mikrovaskülopatiler ve diyabetle ilişkili oksidatif stres, vücudun hemen her yerinde sinir liflerinin ilerleyici yıkımına neden olmaktadır (Vinik, Nevoret, Casellini, & Parson, 2013). Nöropatilerin oluşumundaki anlaşılmazlık, oluşumun uzun süre fark edilmemesi ile sonuçlansa da güçsüzlük, ataksi ve duyu azalması gibi sonuçları olabilmektedir (Saghiri et al., 2022).

Ekstremitte nöropatisi diyabetli hastalarda en sık görülen form olmakla birlikte, DM sadece periferik sinir sistemi sinirlerini değil, aynı zamanda kardiyovasküler, ürogenital ve gastrointestinal sistemleri de etkilemektedir (Patel, Horak, & Tiryaki, 2021). Hastalığın sistemik doğası nedeniyle, sinir hasarı boğaz ve boyun bölgesindeki sinir dokusunu da etkileyebilmektedir. Konuşma üretimi büyük ölçüde sinirlerin düzgün çalışmasına bağlı olduğundan, diyabet ve fonasyon arasındaki potansiyel ilişki hakkında araştırmalar başlatılmıştır.

DM'li bireylerin değişen ses parametrelerinden görece sorumlu olabilecek diyabetin neden olduğu diğer fizyolojik değişiklikler arasında, ses yolundaki havanın hareketinde önemli bir rol oynayan kas (Bianchi & Volpato, 2016; Fuso et al., 2012; Kabitz et al., 2008) ve solunum değişiklikleri (Kuziemska, Pieńkowska, Słomiński, Jassem, & Studniarek, 2015; Pieniawska, Horodnicka-Józwa, Petriczko, & Walczak, 2012; Zineldin, Hasan, & Al-Adl, 2015) yer almaktadır. Diğer semptomlar kadar belirgin olmasa da bir bireyin sesi içsel durumu hakkında çok şey ortaya koyabilmekte ve diyabetin tespiti ve yönetiminde değerli bir araç olabilmektedir. Sesteki küçük değişikliklerin değerlendirilmesi, Alzheimer hastalığı (Meilan, Martinez-Sanchez, Carro, Carcavilla, & Ivanova, 2018; Mirzaei et al., 2018) ve Parkinson hastalığı (Hemmerling & Wojcik-Pedziwiatr, 2020; Ma, Lau, & Thyagarajan, 2020) gibi bir dizi nörolojik durumu değerlendirmek için halihazırda uygulanmakta olan bir araçtır, ancak endokrinolojideki etkisinin şimdiye kadar tartışmalı olduğu görülmektedir.

DIABETES MELLİTUS VE SES

Diabetes mellitusun tek başına vokal foldlar üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır. Etki, sıvı ve elektrolit dengesinde hipergliseminin neden olduğu değişiklik yoluyla dolaylı olarak gerçekleşmektedir. Kserostomi, uzun süreli diyabet ve otonom nöropatinin yaygın bir komorbiditesidir. Bu durum yapıların kayganlığını azaltabilmekte ve fonasyonda zorluğa yol açabilmektedir. Nöropati, larenksteki kasları etkileyerek sesin uygun olmayan şekilde üretilmesine yol açabilmektedir.

Sensörinöral işitme kaybı ileri diyabette yaygın bir özelliktir ve bu hastalar kaybı telafi etmek için daha yüksek perdeden konuşma eğiliminde olmaktadır. Birkaç yazar larengofaringeal reflü hastalığının diyabette daha yaygın olduğunu göstermiştir (Hamdan, Jabbour, Barazi, Korban, & Azar, 2013; Hamdan, Kurban, & Azar, 2013). Larengofaringeal reflü hastalığı çalışan popülasyonunun yaklaşık beşte birinde görülmektedir ve kötü glisemik kontrol, otonom nöropati, obezite ve alt özofageal sfinkteri etkileyen ilaçların kullanımı ile ilişkilidir. Larengofaringeal reflü hastalığı, diyabet hastalarında boğaz temizleme davranışı ve yumru hissi, kuru öksürük gibi larengal semptomların prevalansında artışa neden olmaktadır (Kumar et al., 2016).

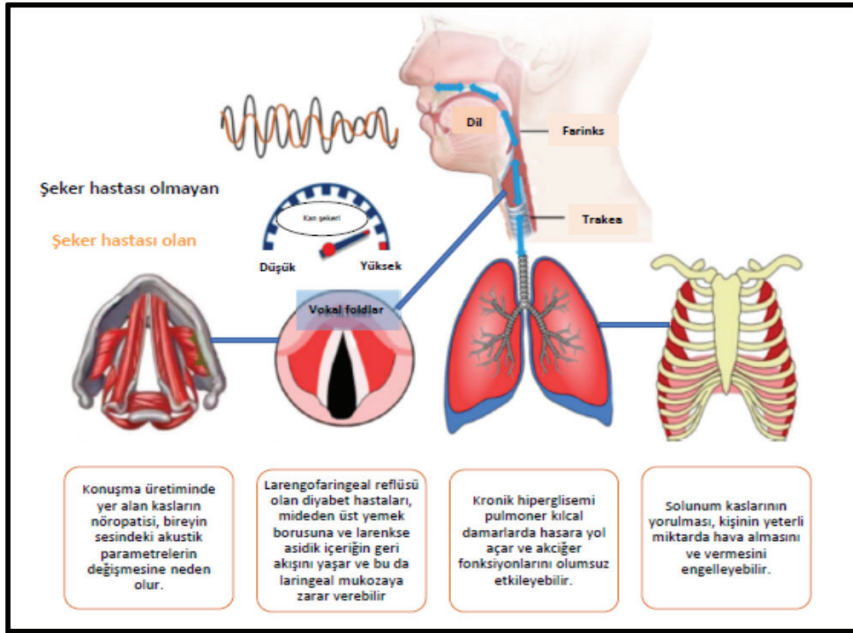
Tip iki diabetes mellitus ve nöropati, midenin asidik içeriğinin yemek borusundan larenkse doğru geri aktığı bir durum olan larengofaringeal reflü hastalığı ile de ilişkili bulunmuştur (Hamdan, Jabbour, et al., 2013). Larengofaringeal reflü hastalığı olan bireyler, özofaguslarının ve larenkslerinin üst bölgesine yüksek asidik madde girişi sağlamak ve özofagusun geri kalanının sahip olduğu nötralize edici bikarbonat ve diğer koruyucu bariyerlerle donatılmamış olan larengal mukozada tekrarlanan hasara neden olmaktadır (Hamdan, Jabbour, et al., 2013). Şekil 1, diyabetli ve sağlıklı bireylerde gözlenen ses kalitesi farklılıklarında rol oynayabilecek diyabetle ilişkili başlıca fizyolojik değişiklikleri özetlemektedir.

Diabetes Mellitusta Sesi Niteliksel Analizi

Diabetes mellitus, nöropati (Vinik et al., 2013), miyopati (Pinyopodjanard et al., 2021) ve solunum güçlüğü (Hamdan, Kurban, et al., 2013) gibi uzun vadeli değişikliklere sebep olmasının yanı sıra kan glukoz seviyelerindeki dalgalanmalar gibi (Sidorova, Carbonell, & Čukić, 2020) fizyolojik değişiklikler ile de bireyin ses kalitesi üzerinde etkileri olabilmektedir. Sağlıklı kişilerle T2DM'li kişiler arasındaki ses farklılıklarını belirlemeye yönelik ilk girişimlerden biri, Hamdan ve arkadaşları (Hamdan, Kurban, et al., 2013) tarafından yapılan ve 105 T2DM'li hastanın fonasyon semptomları hakkında ankete tabi tutulduğu bir çalışmadır. Çalışmanın sonuçları, DM'li bireylerde vokal zorlanma ve ses kısıklığı varlığının kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir (Hamdan, Kurban, et al., 2013). Çalışmada ayrıca farklı glisemik kontrol seviyelerine sahip bireylerin alt grupları ve nöropatinin varlığı ya da yokluğu da araştırılmıştır. Bu analizler ses kısıklığının kötü glisemik kontrol ile anlamlı pozitif korelasyona sahip olduğunu ve nöropatinin ses kısıklığı, vokal zorlanma ve afoni ile pozitif korelasyona sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Hamdan, Kurban, et al., 2013).

Hamdan ve arkadaşları (Hamdan, Jabbour, Nassar, Dahouk, & Azar, 2012) tarafından yapılan bir başka çalışma, ses kalitesinin çeşitli paramet-

relerini değerlendirmek için GRBAS (*grade* (genel ses kalitesi), *roughness* (düzensizlik), *breathiness* (nefeslilik), *asthenia* (sesteki güçsüzlük), *straining* (sesteki aşırı efor) ölçeğini kullanarak ses parametrelerini ölçmeye yönelik daha sistematik bir yaklaşım uygulamıştır. Çalışma, T2DM'li deneklerin yüzde dokuzunun orta derecede düzensizlik gösterdiğini, kontrol grubunda ise yüzde sıfırının bu semptomu sergilediğini ortaya koymuştur. Ayrıca, DM'li katılımcıların alt gruplarını değerlendiren yazarlar, glisemik kontrolü zayıf ve nöropatisi olan katılımcıların genel ses kalitesi ve sesteki efor için daha yüksek bir ortalama puana sahip olduğunu bulmuşlardır (Hamdan et al., 2012). Bu ön bulgular diyabet, nöropati ve ses kalitesindeki değişiklikler arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir.



Şekil 1: Diyabetle ilişkili başlıca fizyolojik değişiklikler (Saghiri et al., 2022) (Türkçeye uyarlanmıştır)

Maksimum fonasyon süresi

Gölaç ve arkadaşları tarafından yapılan gözlemsel bir kohort çalışması, özel bir yazılım kullanarak konuşma kayıtlarını analiz etmiş ve çeşitli vokal parametreleri ölçmüş, diyabetik nöropatili bireyler ile sağlıklı kontroller arasında maksimum fonasyon süresi (bir bireyin nefes almadan ses üretebildiği en uzun süre) için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuştur (Gölaç, Atalık, Türkcan, & Yılmaz, 2022). Hamdan ve arkadaşlarının (Hamdan et al., 2012) sonuçları da Gölaç ve arkadaşlarını (Gölaç

et al., 2022) desteklemekte ve diyabetli deneklerin maksimum fonasyon süresinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha kısa olduğunu doğrulamaktadır.

Yayınlanan çeşitli çalışmalar, DM’li hastalarda özellikle azalmış vital kapasite, azalmış zorlu vital kapasite ve azalmış zorlu ekspiratuar hacimde olmak üzere solunum komplikasyonlarının prevalansının arttığını göstermektedir (Hamdan, Kurban, et al., 2013). Bu solunum yetmezliği, solunum kaslarının yorulmasından kaynaklanabilmektedir. Bu kaslar düzgün çalışmadığında, birey yeterli hacimde hava soluyamamakta ve bu da maksimum fonasyon süresinin azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca, akciğer fonksiyonunun, kronik hipergliseminin pulmoner kılcal damarlara verdiği hasar nedeniyle insülin direnci ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Hamdan, Kurban, et al., 2013).

Temel Fundamental frekans

Çeşitli çalışmalar DM’li hastaların ve sağlıklı bireylerin seslerinin temel fundamental frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterirken (Gölaç et al., 2022; Hamdan et al., 2012), Pinyopodjanard ve arkadaşları (Pinyopodjanard et al., 2021) DM’li kadınların ortalama temel frekansının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuştur. Bununla birlikte, çok değişkenli doğrusal regresyon analizi, temel fundamental frekansın T2DM’nin bir öngörücüsü olarak kullanılamayacağını ortaya koymaktadır.

Daha yaşlı olan insanlar, daha genç olanlara göre daha düşük perdeli bir sese sahip olma eğilimindedir. Ayrıca, aşırı vücut ağırlığı diyafram ve solunum kaslarının hareketini etkileyebilmekte ve bu da ses kalitesinde değişikliklere neden olabilmektedir (Saghiri et al., 2022).

Ölçülen diğer ses parametreleri

Nöropatisi olanlar ile sağlıklı gönüllülerin jitter mutlak değeri ve shimmer değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Gölaç et al., 2022). Bu fark nöropatinin neden olduğu kas zayıflığına bağlanabilmektedir (Hamdan, Kurban, et al., 2013). Solunum fonksiyonu, toraks boşluğunda basınç değişiklikleri yaratan ve havayı akciğerlerin içine ve dışına çeken çeşitli kasların kasılması ve gevşemesi ile desteklenmektedir. Bu bölgelerdeki nörolojik fonksiyon aksaklığa uğradığında, bu kasların normal solunuma katılma yeteneği etkilenebilmekte ve potansiyel olarak bireyin vokal parametrelerini değiştirebilmektedir. Bir diğer olası açıklama ise miyonöropatinin larengeal addüktör kaslarda ince motor kontrol kaybına neden olabileceği (Pinyopodjanard et al., 2021) ve bunun da katılımcılar tarafından üretilen ses dalgalarının özelliklerinin

de farklılıklara yol açabileceğidir. Gözlenen varyasyonlar için üçüncü bir açıklama, her ikisi de konuşma üretimi için kritik öneme sahip olan vagus ve laringeal sinirlerin doğrudan hasar görmesidir (Hamdan et al., 2012). DM hastalarında nöropati, bu sinirlerin miyelin kılıfına zarar verebilmekte ve bireyin vokal parametrelerinde değişikliklere yol açabilmektedir (Hamdan et al., 2012). Doğrudan laringeal sinir hasarı, T1DM ve T2DM hastalarında prevalansı artan tiroid bozukluklarının cerrahi olarak düzeltilmesiyle de ortaya çıkabilmektedir. Cerrahinin getirdiği riskler olmasa bile, sadece tiroid hormonlarının dengesizliği (özellikle hipotiroidizm) ses kısıklığının aşamalı olarak başlaması ve ses ranjının azalması ile ilişkili olabilmektedir (Biondi, Kahaly, & Robertson, 2019; Kumar et al., 2016).

KAYNAKLAR

- Bianchi, L., & Volpato, S. (2016). Muscle dysfunction in type 2 diabetes: a major threat to patient's mobility and independence. *Acta diabetologica*, 53(6), 879-889.
- Biondi, B., Kahaly, G. J., & Robertson, R. P. (2019). Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders. *Endocrine reviews*, 40(3), 789-824.
- Fuso, L., Pitocco, D., Longobardi, A., Zaccardi, F., Contu, C., Pozzuto, C., . . . Antonelli Incalzi, R. (2012). Reduced respiratory muscle strength and endurance in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 28(4), 370-375.
- Gölaç, H., Atalik, G., Türkcan, A. K., & Yılmaz, M. (2022). Disease related changes in vocal parameters of patients with type 2 diabetes mellitus. *Logopedics Phoniatrics Vocology*, 47(3), 202-208.
- Hamdan, A.-I., Jabbour, J., Barazi, R., Korban, Z., & Azar, S. T. (2013). Prevalence of laryngopharyngeal reflux disease in patients with diabetes mellitus. *Journal of Voice*, 27(4), 495-499.
- Hamdan, A.-I., Jabbour, J., Nassar, J., Dahouk, I., & Azar, S. T. (2012). Vocal characteristics in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 269(5), 1489-1495.
- Hamdan, A.-L., Kurban, Z., & Azar, S. T. (2013). Prevalence of phonatory symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, 50(5), 731-736.
- Hemmerling, D., & Wojcik-Pedziwiatr, M. (2020). Prediction and estimation of Parkinson's disease severity based on voice signal. *Journal of Voice*.
- Jenkins, J. S. (2000). The lost voice: A history of the castrato. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 13(s2), 1503-1508.
- Jing, X., Chen, J., Dong, Y., Han, D., Zhao, H., Wang, X., . . . Liu, Y. (2018). Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Health and quality of life outcomes*, 16(1), 1-14.
- Kabitz, H.-J., Sonntag, F., Walker, D., Schwoerer, A., Waltersbacher, S., Kaufmann, S., . . . Windisch, W. (2008). Diabetic polyneuropathy is associated with respiratory muscle impairment in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 51(1), 191-197.
- Kumar, K. H., Garg, A., Chandra, N. A., Singh, S., & Datta, R. (2016). Voice and endocrinology. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 20(5), 590-594.
- Kuziemski, K., Pieńkowska, J., Słomiński, W., Jassem, E., & Studniarek, M. (2015). Pulmonary capillary permeability and pulmonary microangiopathy

- hy in diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 108(3), e56-e59.
- Ma, A., Lau, K. K., & Thyagarajan, D. (2020). Voice changes in Parkinson's disease: What are they telling us? *Journal of Clinical Neuroscience*, 72, 1-7.
- Meilan, J. J., Martinez-Sanchez, F., Carro, J., Carcavilla, N., & Ivanova, O. (2018). Voice markers of lexical access in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Current alzheimer research*, 15(2), 111-119.
- Mirzaei, S., El Yacoubi, M., Garcia-Salicetti, S., Boudy, J., Kahindo, C., Cristancho-Lacroix, V., . . . Rigaud, A.-S. (2018). Two-stage feature selection of voice parameters for early Alzheimer's disease prediction. *Irbm*, 39(6), 430-435.
- Murugappan, S., Boyce, S., Khosla, S., Kelchner, L., & Gutmark, E. (2010). Acoustic characteristics of phonation in "wet voice" conditions. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 127(4), 2578-2589.
- Parlak M.M., Yıldırım. C. (2022). Pediatriyen Geriatriye Ses Değişimi. In *Sağlık Bilimlerinde Uluslararası Araştırmalar - I* (pp. 115-130): Serüven Yayınevi.
- Patel, K., Horak, H., & Tiryaki, E. (2021). Diabetic neuropathies. *Muscle & nerve*, 63(1), 22-30.
- Pieniawska, A., Horodnicka-Józwa, A., Petriczko, E., & Walczak, M. (2012). Evaluation of respiratory function tests in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*, 18(1), 15-20.
- Pinyopodjanard, S., Suppakitjanusant, P., Lomprew, P., Kasemkosin, N., Chailurkit, L., & Ongphiphadhanakul, B. (2021). Instrumental acoustic voice characteristics in adults with type 2 diabetes. *Journal of Voice*, 35(1), 116-121.
- Rubin, R. R., & Peyrot, M. (1999). Quality of life and diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 15(3), 205-218.
- Ryu, C. H., Han, S., Lee, M. S., Kim, S. Y., Nam, S. Y., Roh, J. L., . . . Choi, S. H. (2015). Voice changes in elderly adults: prevalence and the effect of social, behavioral, and health status on voice quality. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(8), 1608-1614.
- Saghiri, M. A., Vakhnovetsky, O. A., & Vakhnovetsky, O. J. (2022). Scoping review of the relationship between diabetes and voice quality. *Diabetes research and clinical practice*, 109782.
- Sataloff, R. T. (1992). The human voice. *Scientific American*, 267(6), 108-115.
- Sidorova, J., Carbonell, P., & Čukić, M. (2020). Blood glucose estimation from voice: first review of successes and challenges. *Journal of Voice*.

- Titze, I. R. (1989). Physiologic and acoustic differences between male and female voices. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 85(4), 1699-1707.
- Vinik, A. I., Nevoret, M.-L., Casellini, C., & Parson, H. (2013). Diabetic neuropathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 42(4), 747-787.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International journal of medical sciences*, 11(11), 1185.
- Zineldin, M. A. F., Hasan, K. A. G., & Al-Adl, A. S. (2015). Respiratory function in type II diabetes mellitus. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 64(1), 219-223.