

Ekim 2024

SAĞLIK BİLİMLERİNDE

ULUSLARARASI ÇALIŞMA VE DEĞERLENDİRMELER

EDİTÖRLER

PROF. DR. ENGİN ŞAHNA

PROF. DR. HASAN AKGÜL

PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

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

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

Birinci Basım / First Edition • © Ekim 2024

ISBN • 978-625-6172-02-9

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

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

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

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

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruvenyayinevi.com

e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

SAĞLIK BİLİMLERİNDE ULUSLARARASI ÇALIŞMA VE DEĞERLENDİRMELER

Ekim 2024

Editörler

PROF. DR. ENGİN ŞAHNA
PROF. DR. HASAN AKGÜL
PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

MODERN TOPLUMDA YARATILAN RİSKLER VE SİGORTA REKLAMLARINA YANSIMASI

Eda ÖNAL, Gözde Günay TUZCU, Sinem UTANIR ALTAY..... 1

Bölüm 2

İNTESTİNAL BARIYERİN YAPISAL VE FONKSİYONEL ANALİZİ

Muhammed DEMİRCİOĞLU 21

Bölüm 3

EKİNEZYA BİTKİSİNİN SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Fatma Sena KILIÇ, Lale Sariye AKAN..... 31

Bölüm 4

OBEZİTEDE KAHVERENGİ ADİPOZ DOKUNUN ROLÜ VE BAZI BESİN BİLEŞENLERİ İLE İLİŞKİSİ

Serap DEMİR FİLİZ, Şeyma BOZBAĞ KEÇE 43

Bölüm 5

ENFEKSİYON HASTALIKLARI DERSİ ALAN VE ALMAYAN ÖĞRENCİLERİN COVID-19 HASTALIĞI FARKINDALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Selma ARSLANTAŞ..... 63

Bölüm 6

KRONİK BÖBREK HASTALIKLARININ YÖNETİMİNDE TAMAMLAYICI VE BÜTÜNLEŞTİRİCİ YÖNTEMLER

Dilan AKTEPE COŞAR 85

Bölüm 7

PARKİNSON HASTALIĞINDA KLİNİKTE UYGULANAN DENGE EGZERSİZ TÜRLERİ

Mustafa Kemal DOĞAN, Kevser GÜRSAN..... 105

Bölüm 8

SAĞLIK ALANINDA EĞİTİM GÖREN ÖĞRENCİLERİN KİŞİSEL
SAĞLIK VERİLERİNİN KAYIT VE KORUNMASINA İLİŞKİN
TUTUMLARININ İNCELENMESİ

Mukadder BEKTAŞ, Beyza UÇAR, Cemile BOZTAŞ 119

Bölüm 9

MOMORDİCA CHARANTİA'NIN İNFLAMASYONLA İLİŞKİLİ
HASTALIKLARIN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ ÜZERİNDEKİ
ETKİSİ: GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

Dilek ÖZBEYLİ, Aslı AYKAÇ 139

Bölüm 10

LİPOMENİNGOMİYELOSEL: SINIFLANDIRMA, YÖNETİM VE
TARTIŞMALAR

Özgür DEMİR..... 159

Bölüm 11

NANOPARTİKÜLLERİN ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ VE DİRENÇ
MEKANİZMALARI

Deniz ÖZKAN VARDAR, Abdulhamit ÇALI, Berzan EKMEN..... 171

Bölüm 12

GELİŞMİŞ MULTİPARAMETRİK MR TEKNİKLERİ VE YAPAY ZEKA
İLE PROSTAT KANSERİ TANISI

Ahmet BAYTOK, Gökhan ECER 189

Bölüm 13

MİKRORNA'LARIN RENAL TRANSPLANTASYONDAKİ ROLÜ

Demet KIVANÇ, Ayşe Erol BOZKURT 209

Bölüm 14

NANOTEKNOLOJİNİN FARMAKOLOJİDEKİ ÖNEMİ

Serap KORKMAZ, Sevda Gökçe YILMAZ..... 221

Bölüm 15

ULTRA İŞLENMİŞ BESİNLERİN ÇEVRESEL ETKİLERİ

Dilay KARABIYIK, Kevser TARI SELÇUK 241

Bölüm 16

YAŞLILARDA DÜŞME PROBLEMİNE FİZYOTERAPİST
PERSPEKTİFİNDEN BİR BAKIŞ: GELENEKSEL DERLEME

Sena SÖNMEZ, Mehmet SÖNMEZ 257

Bölüm 17

İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNİN ÇOCUK GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Sema SAL, Mükerrerem KABATAŞ YILDIZ..... 271

Bölüm 18

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE GÖRÜNTÜLEME

Hatice ERDEM, Abdullah DADAK..... 287

Bölüm 19

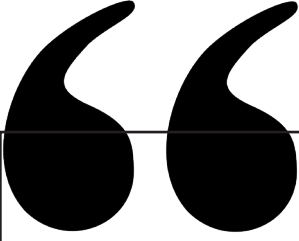
ANEMARRHENA ASPHODELOİDES BUNGE'NİN BOTANİK,
ETNOFARMAKOLOJİ, FİTOKİMYA, FARMAKOLOJİ, TOKSİKOLOJİ
VE KALİTESİNE İLİŞKİN BİR İNCELEME

Serap KORKMAZ 301

Bölüm 20

MİRNA'LARIN MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN
FARKLILAŞMASINDAKİ ROLÜ

Ayşe Erol BOZKURT, Demet KIVANÇ 331



Bölüm 1

MODERN TOPLUMDA YARATILAN RİSKLER VE SİGORTA REKLAMLARINA YANSIMASI

Eda Önal¹

Gözde Günay Tuzcu²

Sinem Utanır Altay³

1 Paramedik, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Afet Tıbbı Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi, İzmir/Türkiye, edaturkkk@hotmail.com, 0009-0009-6364-259X

2 Paramedik, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Afet Tıbbı Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi, İzmir/Türkiye, gozdegunayprm@gmail.com, 0009-0008-7220-8974

3 Dr. Öğr. Üyesi, Ege Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İzmir/Türkiye, sinemutanr@gmail.com, 0000-0003-2793-5036

GİRİŞ

İnsanoğlunun var olmasından beri olan tehlike ve risk kavramı günümüzde anlam ve içerik bakımından tarihsel süreçte değişime uğramıştır. Bu değişimin en önemli sebeplerinden biri son birkaç yüzyılda yaşadığımız hızlı modernleşme ve değişen toplumsal yapıdır. 19. ve 20. yüzyılda tüm dünyada yankı uyandıran sanayi devrimi ile gelen “Sanayi toplumu” tanımı değişimleri açıklamada yetersiz kalmış, modernleşme ile bu tanımın yerini “Sanayi sonrası toplum” almıştır (Çuhacı, 2012). Tüm bu hızlı değişimle günümüz toplumu daha önceki yüzyıllarda görülmeyen tehdit ve tehlikeler için yeni mekanizmalar geliştirmiş ve “Risk toplumu” kavramı içinde bulunduğumuz yeni durumu açıklamak için ortaya çıkmıştır. Oluşan yeni riskler karşısında ihtiyaç duyulan güven duygusunun yerini doldurmak için ise “Sigortacılık” sektörü ticari değer olarak bugün tüm dünyaya hizmet vermektedir. Günümüzde ucuz ve kolay ulaşılabilir kitle iletişim araçlarını dijital platformlarda etkin olarak kullanan sigortacılık sektörü, hizmet pazarlamada en avantajlı araç olan reklamları izlerkitleye sunmaktadır. İzler kitleye hizmet pazarlamak amacıyla sunulan reklamların içerik ve sunum şekli eleştiriyi açtırır.

Sigortacılık reklamlarında seçilen hikayelerde; insanların yaşam döngüsünden seçilen yaşama ihtimalinin olduğu ya da bir gün yaşayacağı olaylar gösterilir. Reklamlarda oluşturulan hikayelerde; risklerin gerçekleşme ihtimali yüksek gibi anlatılır ve korku ile vurgulanır. Gündelik yaşamımızdan sunduğu kesitlerle olayların hissettirdiği duygu ve olumsuz sonuçları ele alan sigortacılık reklamlarında; tüketiciye sunulan hizmet bir ihtiyaçmış gibi gösterilir.

Sigortacılık reklamlarının ana teması; gerçekleşme ihtimali yüksek olan riskler karşısında sunulan hizmeti alan izlerkitlede güven oluşturmaktır. Reklamda sunulan hikâyede; olay örgüsünde oluşturdukları riskler üzerinden hizmet pazarlanır. Allianz sigorta’ya ait iki reklamın değerlendirileceği bu çalışmada; reklamı hikayeletirmede kullanılan temaların “Anne baba olmak, çocukların ve bebeklerin savunmasızlığı, kazaların insanlar üzerindeki etkisi” gibi hassas konulara vurgu yapması ve korku faktörünün ön planda olması dikkat çekmiştir. Anlatı analizi yönetimiyle ele alınan iki reklamda; yaratılan risklerin izlerkitleye nasıl yansıtıldığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

KAVRAMSAL ÇERÇEVE

Yaşadığımız yüzyılda risk kavramı, ilk kez modern öncesi dönemlerde denizcilik terimi olarak “Bilinmeyen sulara yelken açmak” anlamında kullanılmıştır. Önceki çağlarda risklerin tesadüfi, kader ve şansa bağlı olduğu düşünülürken, modernleşme ile risk kavramı üzerinde düşünülenler değişmiştir. Bu riskler, belirsizliğin ve bilinçsizliğin görünmezliğin adıdır. Bilim ve teknoloji iki yüzlü madalyon gibidir; üretimde bulunurken madalyonun

diğer yüzünde de yeni riskler ve tehlikeler bulunmaktadır (Soydemir, 2011). Ulrich Beck, bu durumun ele alınması gerekliliğine değinerek “Risk toplumu” kuramını kavramsallaştırmıştır (Çuhacı, 2012). Toplumsal, teknolojik, insani risklerin artması, denetleme ve güvenlik mekanizmalarının bu riskler karşısında yetersiz kalması, modernleşme sürecine başka bir açıdan bakmayı gerektirmiştir. Risk toplumunda yaşayan insanlarda endişe, korku ve güvensizlik hissi eskiye kıyasla daha yaygın hale gelmiştir. Yeni düzende toplumda ki asıl tehlike artık bilgisizlik değil bizzat bilginin kendisi olduğu düşünülmektedir (Beck, 2019).

Giddens’e (2001) göre ise risk ve güven kavramları geleceğe örgütlenmenin yoludur. Riskin üstesinden gelmenin yolunda güven olabileceği gibi riskin kabulü, güven yaratmasında etkili olabilir. Modern pazar ekonomisi riskin kabulünden ve yönetiminden faydalanır. Kapitalist düzende riskten fırsat sağlamak, riskten faydalananlar için riski olumlu yapar (Tutar, 2019).

Neo-liberal ekonomi politikalarıyla oluşan “Güvensizlik” ortamında riskler ve risklere sunulan çözümler maddi şekliyle sigorta şirketleri olarak karşımıza çıkmaktadır (Taşkaya ve Güneş, 2017). Riskin bilinmezlik ve gerçekleşme ihtimali geleceğe karşı kaygı oluşturur. Gelecekte öngörülmesi zor olan risklerle karşı karşıya kalma korkusu hedef kitleye sigortanın güvencesini sunar. Sigortacılıkta pazarlama kavramı oluşması ile hedef kitleye “Mutluluğun pazarlanması” ön plana çıkmıştır. Hedef kitle yaratılan risklerin gerçekleşmesi halinde sigorta poliçesi sayesinde bu durumdan etkilenmez. Sigorta pazarlamacılığı müşteriye sigorta poliçesi aracılığıyla söz vererek olası riskler üzerinden vadettiği mutluluğu pazarlar (Çilingir, 2020). Pazarlamaya dair yaratılan stratejiler ise reklamlarla iletilir. Günlük yaşantıda sıklıkla karşılaşılan reklamlar, sektörlerin kendilerini tanıtmak, ürün veya hizmet pazarlamak için başvurdukları araçtır (Ataman ve Pigeş, 2022).

Modern toplumlarda, kitle iletişim araçlarının kültürel çalışmalar için birincil öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Kültür, iletişim ihtiyacı oluşturur ve sanayileşmiş toplumlarda iletişim genellikle medya aracılığıyla gerçekleşmektedir. Kâr güdüsü amacıyla bulunan şirketler modern sanayileşmiş ekonomide medya kültürüyle ilgilenerrek reklamlar aracılığıyla izlerkitleye yönelik iletişim süreci başlatır (Uğur, 2021). Bu bağlamda medya metinlerinde oluşturulan mesaj ve mesajın deşifre edilmesi sürecine Stuart Hall (1999) kodlama ve kod açma teorisi oluşturmuştur. Bu teoriye göre medya metinleri egemen güçler tarafından verilmek istenen mesaja uygun şekilde kodlanır fakat izlerkitle tarafından kod çözme aşamasında farklı anlamlandırılabilir (Karaduman ve Acıyan, 2019). Kod çözme aşamasında izlerkitle üç farklı şekilde mesajı çözümler. Bunlardan ilki, kodlamada verilmek istenen anlamın aynısıyla çözüldüğü baskın çözümlemedir. İkincisi, müzakere edilen okumalar, tercih edilen ve dirençli okumaların bir karışımını içerir. Üçüncüsü ise kodlamada verilmek istenen mesajın tam tersi şekilde çözüldüğü karşıt

yorumlamadır (Shaw, 2017). Bu bağlamda mesajın izlerkitle tarafından nasıl anlamlandırılacağı ve yorumlayanaacağı önem taşır. Kodlama ve kod çözme süreçleri, birbirinden bağımsız olan farklı anlar olarak düşünülse de birbirleriyle etkileşimdedir. Hall'un modeline göre izlerkitle tarafından anlamın tamamen keyfi anlamlandırılmadığı, kodlamadan güçlü bir şekilde etkilendiği fakat tamamen kodlama ile belirlenmemiş olduğudur (Uğur, 2021).

Sigorta reklamlarındaki kodlamalarda izlerkitlede oluşturulmak istenen ana fikir; risk, menfaat, hasarı karşılama, emniyet, koruma, güven ve duygusal esaslara dayanmaktadır. Sigorta reklamlarında sunulan hikayeler yaratılan riskler ve bu risklerden insanların zarar görmesi üzerine kurgulanır. Pazarlanan hizmeti satın alan kişi belki de hayatının herhangi bir zamanında bu riskle karşılaşmayacaktır. Yaratılan hikayede amaç gerçekleşmeyen belki de gerçekleşmeyecek riskleri "Olabilirlik" ile açığa çıkarmaktır (Ataman ve Pigey, 2022). Sigorta reklamlarında yaratılan risklerden etkilenmek kişilerin aynı zamanda risk algısıyla da ilişkilidir, risk algısı kişiden kişiye değişiklik gösteren durumdur (Baltacı, 2020). Sigorta reklamlarında risk algısının arttırılması amacıyla hikayede yaratılan risklerle beraber "Korku" çekiciliği kullanılır. Hikayede kurgulanan olumsuz durum potansiyel risklerle ilişkilendirilerek izlerkitlede korku oluşturulur (Sönmez, 2021). Witte (1992) korku çekiciliğini mesajlarda önerileni yapmadığımızda benzer durum karşısında gerçekleşen korkunç olayları tanımlayarak insanları korkutma için oluşturulan mesajlardır şeklinde tanımlamıştır. Witte'in tanımından yola çıkarak, mesajlar insanlarda yaratılan riskler ile korku oluşturur, önlem ve çözüm arayışlarını düşünmeye odaklar (Burç vd., 2021). 1970 yıllarında Laventhal tarafından geliştirilen paralel süreç modeline göre, korkulu dolu mesaj karşısında insanlar bilişsel bir süreç içerisinde tehlike kontrolü ile yaratılan risklerin gerçekleşme kaygısına karşı korunma yolları arayışında olmasıdır (Geçit, 2021). Reklamlar tehlike kontrolünden yararlanarak yarattıkları riskler üzerinden korku oluşturur, çözümün ise hizmeti satın almak olduğu mesajını vermektir. Riskin gerçekleşmesi durumunda, sigorta şirketleri maddi kayıpların karşılanması vaadi vererek çözümlerinin sigorta olduğunu vurgular (Ataman ve Pigey, 2022).

ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Ulrick Beck'in "Risk Toplumu" kuramı bağlamında sanayi ile toplumda değişen riskler ve bu risklere karşı tedbir olarak sigorta hizmetin pazarlaması reklamlar aracılığıyla korku faktörü çerçevesinde izlerkitleye sunulur. Sigorta şirketleri reklamlarda yarattıkları riskleri hikaye formatında oluşturur. Bu hikayelerde sigorta şirketlerinin izlerkitleye vermek istediği mesajın yanı sıra Hall'un kuramında belirttiği gibi izlerkitlenin bu mesajı nasıl anlamlandırdığı da önemlidir. Bu anlamda sigorta reklamlarında hikaye formatında verilerek istenen mesajın çözümlenmesinde anlatı analizi yöntemi kullanılacaktır.

Riessman, anlatı analizi için hikâye formatında sunulan olayların , çeşitli metin türlerine yönelik bir yaklaşım olduğunu belirtir. Çeşitli metin türlerini , anlatı yapan unsur ise belirli bir kurgu ilerlemesi ve sonucunun olmasıdır (Şardağı ve Yılmaz, 2017). Anlatı analizinin yapı taşlarını nedensellik ve kronoloji oluşturmaktadır. Anlatıda olayların sıralanması kronoloji ile ifade edilir. Zaman akışı aktarılmasında hikâyede başlangıç, ilerleme ve son oluşturulur . Nedensellik ise hikâyede nedensel çıkarım oluşturulmasını sağlanarak anlatıdaki olaylar aracılığı temel mesajlar iletilir (Şahin, 2018). Riessman anlatı analizini yapısal, edimsel, tematik, etkileşimsel olmak üzere dörde sınıflandırır. Bu çalışmada, edimsel analiz kullanılacaktır. Edimsel analizde sözlü iletişimden çok kişilerin jest, mimik, beden dili ile hikâyede ikna etme performansı değerlendirilmektedir (Şardağı ve Yılmaz, 2017).

Allianz Sigorta reklamının iki reklamında hikayede yarattıkları riskler ele alınacaktır. Anlatı analizi yöntemiyle iki reklam analiz edilecektir. Bu iki reklam; “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” ve “Sevdiklerinizin Sağlığı Güvence Altında” Allianz Sigorta reklamlarıdır. Bu reklamlarda oluşturulan hikayelerde anlatı kuramında yer alan 5 soru - öyküdeki insanlar kim?, bu kişilerin, öyküdeki işlevi nedir?, bu kişiler, öyküde ne yapıyorlar?, niçin yapıyorlar? ve sonuçlar ne?- cevaplandırılarak , analiz edilecektir.

Şekil 1. “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Video Görseli¹



¹ Kaynak: Allianz Türkiye “ Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Sigorta reklamı <https://youtu.be/H1BnCVkYfNM?si=qaOHpdmwW6PDcUhX>

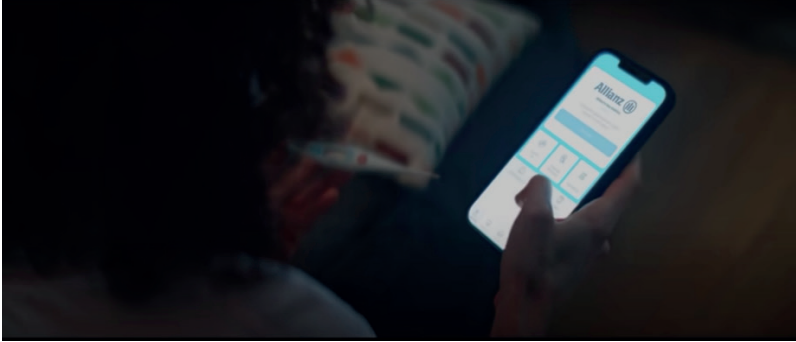
Şekil 2. “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Video Görseli



Şekil 3. “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Video Görseli



Şekil 4. “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Video Görseli



Şekil 5. “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Video Görseli



Şekil 6. “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Video Görseli²



Şekil 7. “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Video Görseli

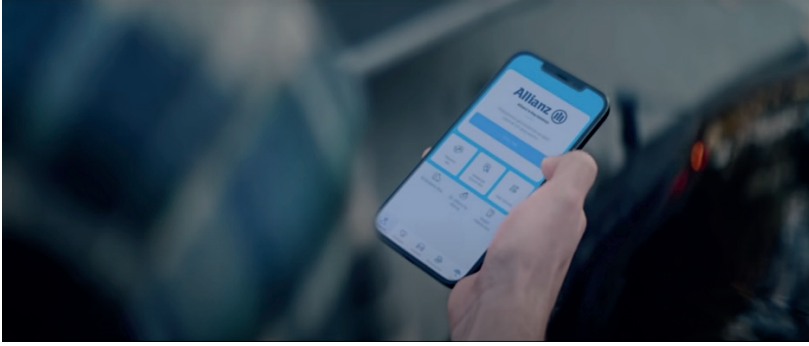


2 Kaynak: Allianz Türkiye “ Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Sigorta reklamı <https://youtu.be/H1BnCVkyfNM?si=qaOHpdmwW6PDcUhX>

Şekil 8. “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Video Görseli³



Şekil 9. “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Video Görseli³



Şekil 10. “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Video Görseli⁴



3 Kaynak: Allianz Türkiye “ Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Sigorta reklamı <https://youtu.be/H1BnCVkYfNM?si=qaOHpdmwW6PDcUhX>

4 Kaynak: Allianz Türkiye “ Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Sigorta reklamı <https://youtu.be/H1BnCVkYfNM?si=qaOHpdmwW6PDcUhX>

Şekil 11. “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Video Görseli



Şekil 12. “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Video Görseli*



Şekil 13. “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Video Görseli⁵



5 Kaynak: Allianz Türkiye “ Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Sigorta reklamı <https://youtu.be/H1BnCVkyfNM?si=qaOHpdmwW6PDcUhX>

REKLAMLARDA ANLATI 1 : HAYAT NASIL GELİRSE GELSİN ALLIANZ SENİNLE

Anlatıdaki İnsanlar Kim?

Reklamın ilk sahnesinde bebek karşımıza çıkmaktadır. İkinci sahnedeki çocuğun büyüme sürecinde yanında; annesi, eşi bulunmaktadır. İkinci sahnede karşımıza çıkan çocuk son sahnede baba rolünü oynamıştır. Kucağındaki bebek ise, ilk sahnedeki bebektir. İlk sahnede ve son sahnede gösterilen bebek , reklamda büyüme süreci konu olan kişinin bebeğidir.

Bu Kişilerin, Anlatıdaki İşlevi Nedir?

İlk sahnede karşımıza çıkan bebek, son sahnedeki adamın kucağındaki bebektir. Reklamda çocukluğundan baba olduğu sürece kadar kronolojik olarak büyüme süreci gösterilmektedir. Çocukluktan itibaren büyüme süreci gösterilen kişinin bu süreçte yanında ailesi, arkadaşları, eşi ve bebeği bulunmaktadır.

Bu Kişiler, Anlatıda Ne Yapıyorlar?

İlk sahnede karşımıza bebek çıkmaktadır. Işıklı efekt ile sahne değişir ve koşturan bir çocukla reklam devam etmektedir. Çocuk köpeğiyle keyifli oyunlar oynamaktadır. Sonraki sahnede günün akşam saatlerinde çocuğun ateşi yükselmiştir. Annesi endişe ve korku haliyle telefonunu eline alır, Allianz Sigorta uygulamasını kullanır. Her çocuğunun zaman zaman, çocukluk döneminde hastalanıp ateşinin yükselebileceğini, hastalık durumunda ise Allianz'ın yanında olduğunu göstermişlerdir. Çocuk kay-kay yaparken yere düşer, ardından ilk sahnedeki bebeğin ayağı reklamda görülür, yere düşen çocuk hastanede ayağı alçıda görülmektedir. Çocuğun ayağını kırması bebeğinde aslında ilerde başına gelebileceğine dair benzerlik kurmaktadır. İlerleyen sahnelerde çocuk artık yetişkin olmuştur. Reklamda yer alan yetişkin karakter trafik kazası yaptırmıştır. Kazandan dolayı araçta meydana gelen hasarı fark ettiğinde yüzünde üzüntü, sıkınlık ve endişe bürünür. Kaza sonrası ilk yaptığı telefonundan Allianz Sigorta uygulamasını kullanmaktadır. Her sürücünün kaza yapma olasılığı mümkün olup, kaza durumunda zararın çözümünün Allianz Sigorta da olduğu gösterilir. Devam eden bir sahnede kadınla tanışır ve hayatlarını birleştirirler. Reklamda hayat hikayesi verilen çocuk artık bir baba olmuştur. Kucağında bebeği, yüzünde baba olmanın sevinci, heyecanı bulunmaktadır. Son sahnede ise artık bebek uyanmıştır. Baba, çocukluğunu gözünün önünden geçirerek kendi yaşadıklarının bebeğinin de başına gelme ihtimalini düşünür. Sigorta reklamının sonunda “Merak etme bebek, hayat nasıl gelirse gelsin bugün yarın Allianz” sözyle güvendesin mesajı verir.

Niçin Yapıyorlar?

Büyüme , bebeklikten yetişkinliğe kadar uzanan bir süreçtir. Bu reklamda hayatta güzel ve olumsuz olayların bir arada olduğu vurgulanmış, çocukluğun yetişkinliğe kadar olan döneminden birer parça olay ele almıştır.

Çocuklar çeşitli sebeplerden dolayı zaman zaman ateşlenebilir. Bu dönemde de ebeveynler korku duyabilirler. Ebeveynlerin çocuklarına karşı duydukları sevgi endişelerini artırır, hastalık durumunda uyumadan çocuğunun başında sabahlarlar. Bu reklamda da ateşlenen çocuğu annesi Allianz uygulamasından sağlık sigortasından yararlanmaktadır.

Çocukluk döneminde, okul çağı döneminde gelişim sürecinde çocuklar spor aktivitelerle ilgilenebilmektedir. Aktivite sırasında kazalar gelişebilir. Reklamda da kaykay sırasında düşmesi ile çocuğun ayağı kırılmaktadır. Bu sahneden sonra ilk sahnede gösterilen bebeğin ayağı reklamda gösterilir. Çocuğun yaşadığı kazayı, bebeğinin de yaşayabileceği arasında benzerlik kurulmuştur. Reklamda bu tür kazaların her çocuğun başına gelebileceği vurgulanır.

Yetişkin birey, sürücü olduğunda ise her sürücünün her an yaşayabileceği kaza olasılığını gösterir. Reklamda kaza yapmanın ne kadar can sıkıcı bir durum olduğu kişinin yüzüne yansımıştır. Kaza sonrası Allianz Sigorta uygulaması kullanması, ilk aradığı kişinin anne-baba ya da yakını değil sigorta şirketi olduğunu göstermiştir. Reklamda kazadan dolayı oluşan hasarın maddi kaybı sigorta şirketi tarafından karşılanmasını çözüm olarak gösterilmiştir.

Sonuçlar Ne?

Sigorta reklamında kronolojik olay örüntüsü ile bebeklikten yetişkinliğe kadar olan süreci verilmiştir. Çocukluktan yetişkinliğe kadar olan süreç, hayatın içinde ilk doğumdan itibaren risk ve kazaların olduğunu göstermiştir. Her bebeğin geçebileceği süreçleri yarattıkları risklerle dolu bir hayat gibi ele almıştır. Yaratılan riskler ,herkesin başına gelebileceğini gösterilerek sigortanın risklere karşı çözüm olduğunu vurgular. Çocuğun ateşlenmesi annesinde endişe oluşturarak, kaza yapması aracın hasar alması ile zararın maddi kaybı insanlara empati kurması sağlanarak korkunun geçmesini sağlar. Yaratılan riskleri, insanların hayatlarıyla özdeşim kurması istenerek “Olası risklere karşı sigorta yaptırmazsanız, riskler karşısında çaresiz kalabilirsiniz” imajı ile temel mesajı verir.

Belki de gerçekleşmeyecek riskleri, özünde bilinmezliğin güvence altına alınması işlenmiştir. Bebek, babanın hayatıyla benzerlik üzerine kurgulanmıştır. Babanın, hayatta yaşadığı olaylar bebeğinin de aynı olayları yaşayabileceği endişesi oluşturulmuştur. Allianz sigorta reklam sonunda fonda çalan jingle eşliğinde “Merak etme bebek, hayat nasıl gelirse gelsin bugün yarın Al-

lianz seninle” sözüyle bebeğin dünyaya gelişiyle beraber hayatı boyunca yanındayız mesajıyla güven imajı verilmiştir.

Şekil 14. “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Video Görseli⁶



Şekil 15. “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Video Görseli⁶



Şekil 16. “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Video Görseli⁶



⁶ Kaynak: Allianz Türkiye “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Sigorta reklamı https://youtu.be/PH_DqzhuhSw?si=uVRz7iqkjKgIYHC-

Şekil 17. “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Video Görseli⁷



Şekil 18. “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Video Görseli⁷



Şekil 19. “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Video Görseli⁷



⁷ Kaynak: Allianz Türkiye “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Sigorta reklamı https://youtu.be/PH_DqzhuhSw?si=uVRz7iqkJgIYHC-

Şekil 20. “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Video Görseli⁸



Şekil 21. “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Video Görseli



Şekil 22. “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Video Görseli



⁸ Kaynak: Allianz Türkiye “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Sigorta reklamı https://youtu.be/PH_DqzhuhSw?si=uVRz7iqkjKgIYHC-

Şekil 23. “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Video Görşeli⁹

REKLAMLARDA ANLATI 2: YOLA HER ÇIKTIĞINDA ALLIANZ SENİNLE

Anlatıdaki İnsanlar Kim?

Reklam filminde ilk sahneden itibaren konu olan baba ve kız gösterilmektedir. Kızın kaza sahnesinde kalabalıkta yer alan, ambulans ve polis ekipleri bulunmaktadır.

Bu Kişilerin, Anlatıdaki İşlevi Nedir?

Kızının bir sene babasının yanından sebebi bilinmeksizin ayrılacak olması ile babanın kızının uzaklarda olmasının korku ve endişesi baba rolünde oluşturulmuş. Kaza sahnesinin devamında kalabalık içerisinde yer alan ambulans ekipleri ve polis ekipleri kaza sonrası sağlık ve güvenlik için bulunmaktadır.

Bu Kişiler, Anlatıda Ne Yapıyorlar?

Babası kızından bir sene ayrılacağı için üzüntü ve endişe duymaktadır. Kızının arabada yolculuğa çıktığının sahnesi verilirken eş zamanlı diğer sahnede babası kızının küçüklüğünü, kısa zamanda büyüdüğünü düşünür. Babaların kızlarının ilk adımdan itibaren yanında destek olması, koruyup kollamaları ve başına gelebilecek kötü olaylarda babanın hissedeceği üzüntü ve korkuyu baba rolüyle reklamda yansıtılmıştır.

Her zaman kızının yanında olan babası bu kez kızının yanında olmayacağından dolayı endişeli gösterilirken, kızının araç kullandığı sahnede çantasından eşya almaya çalıştığı sırada direksiyon hakimiyetini kaybeder. Karga sürüsünün uçtuğu sahne ile korku yaratır ve şarampolden yuvarlanan aracın kaza anı gösterilir. İki farklı zaman verilen hikâyede, kazanın

⁹ Kaynak: Allianz Türkiye “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Sigorta reklamı https://youtu.be/PH_DqzhuhSw?si=uVRz7iqkjKgIYHC-

geçmiş zamana ait olduğu kızının yolculuğa tekrar çıkacak olması, kazanın korkusunu hatırlatması babasında üzüntü ve endişe duygusunun oluşturulduğu gösterilmiştir. Kazanın tekrar yaşanma riskinin, daha kötüsü kızına bir şey olma korkusu babasını endişelendirdiği yansıtılmaktadır.

Niçin Yapıyorlar?

Ebeveynler çocukları için her zaman iyiyi ister, onlara zarar gelmesi hiç istemedikleri bir durumdur. Ebeveynlerin çocuk sevgisini ve onlara karşı hissettiği duyguyu yansıtmak için baba-kız ilişkisini tercih etmişler. Bir babanın belki de en çok korkuyu hissettiği an yaratılarak, kaza anı oluşturulmuştur. İki sahnenin birbirinden bağımsız olduğu anlaşılmadan hedef kitleye yaratıkları risk üzerinden korkuyu hissettirir. Sahnelerin birbirinden bağımsız olduğu anlaşıldığında ise kaza anının tekrarlayabilir korkusunu hissettirerek, ebeveynlerin çocuklarına duydukları sevginin kötü bir olayda üzüntüsünü, çocuğunu kaybetme korkusunu göstermişlerdir.

Sonuçlar Ne?

Hikâyenin başlangıcında babası kızının yanından ayrılmasına hüznlendiği düşünülürken, hikâyenin ilerleyen bölümünde gösterilen kaza ile kızının yaşamı hakkında endişe duyarak çocuğunun hayatını kaybetme riskiyle karşılaştığı gösterilmiştir. Hikâyenin sonunda ise kazanın geçmişe ait olduğu, ikinci kez kaza yapmasına dair yarattıkları riskin verdiği korku oluşturulmuştur. Sahnede bu seferki yolculukta arabayı tek parça getireceğinin sözü veren kızına karşılık babası ondan değerli hiçbir şey olmadığını dile getirir. Sigorta şirketinin “Sevdiklerinizle ilgilenin, aracınızın başına gelebilecekleri biz düşünelim” mesajını verir. Babanın korkusu zarar ya da hasar değil çocuğu için olan endişeleridir. Reklamda yaratılan risk araca zarar gelmesiyle oluşacak korku değil kızına zarar gelebileceği endişesidir. Reklamda yaratılan riskin amacı araca zarar gelmesi üzerinden oluşturulan korku değil, kızına zarar gelmesi korkusuyla oluşturmuşlardır.

TARTIŞMA

Reklamlarda kullanılan anlatılar izlerkitle ile marka arasında iletişim kurmanın en etkili yollarından biridir. Samimi bir dille tüketicinin hayatından gösterilen kesitler, pazarlanan ürünü doğrudan göstermektense, tüketiciyi hikâyeye dahil etmekte ve markaya karşı olumlu tutum geliştirmeye ikna etmektedir. Oluşturulan anlatılarda özellikle; kullanılan müzik, usta bir yazı dili ile hazırlanmış slogan ve sinematografik kesitler tüketici, marka ve iletişimi bir araya getirmektedir. İnsan sağlığı üzerine hizmet pazarlamak için oluşturulan reklamlarda kullanılan hikayeler; özellikle yaşam döngüsünde oluşabilecek riskler ve alınabilecek önlemler arasında kurulan risk-önlem ilişkisi üzerine kurulmuştur. Reklamda kullanılan anlatı dili; olasılıklar ile izleyiciyi ilişkilendirip yaratılan riskler üzerinden hizmeti satın almaya teş-

vik etmektedir(Şahin, 2018; Ersan, 2022; Öztürk Göçmen, 2016: 93).

Anlatı analizi yöntemiyle Allianz Sigorta reklamlarında yaratılan riskler değerlendirilmiştir. İlk reklamda bebeğin, babasının büyüme süreciyle benzerlik oluşturulmuş , risklerin hayatının bu süreçte her döneminde karşılaşılabileceği mesajını verir. Risk toplumuyla yaşantımızın her anında yer alan riskler belki de hayatımızda karşılaşmayacağımız riskler olabilir.

Çocukluk döneminde ateşin yükselmesi belli sebeplerden dolayı görülebilir. Fakat bu bir olasılıktır, her çocukta kesin yükseleceğine dair bir kanıt yoktur. Benzer şekilde spor kazası ile çocuğun ayağını kırması ihtimali olabilir fakat sadece burkulmada olabilir. Reklamlarda, yarattıkları riskler üzerinden en kötü senaryo ile korku, endişe oluştururlar. Belki de yarattıkları riskler aslında hiçbir zaman gerçekleşmeyecektir. Korku hisseden insanlarda korunma iç güdüsü gelişir, tehdit kontrolü ile çözüm arayışında bulunurlar. Reklamlarda yarattıkları riskleri korku çekiciliğiyle hikayede kurgular aynı zamanda hikayede sigortanın riske karşı ihtiyaç olduğunu vurgular. Reklamda sunduğu çözümü, korkunun oluşturduğu tehdit kontrolü sayesinde pazarlar. Araç kazasında ilk ulaştığı kişinin sigorta şirketi olması, toplumunda aile, dost, arkadaş kavramının bir kenara kaldırıp, çözümün ilk adresinin sigorta olduğu mesajını verir.

İkinci reklama baktığımızda baba-kız ilişkisinin işlendiği hikâyede yarattıkları risk ile babada korku oluşturulmuştur. Kızının ailesinden uzakta olma üzüntüsü, hikayede yerini trafik kazasına bırakmıştır. Yaratılan risk çerçevesinde hikâyede babası kızının başına kötü bir şey gelmesinden dolayı duyduğu endişe ile trafik kazası sahnesinin verilmesi riskin gerçekleştiği ve endişelerin yersiz olmadığını göstermiş . Aslında bu sahnenin geçmişe ait bir kaza olduğu, babasının korkusu kazanın tekrarlanmasıdır. Bu reklamda yarattıkları riskin gerçekliği üzerinden korku yaratırken, ikinci kez olabileceği üzerinde de olasılık oluştururlar. Trafik kazası riski sigorta şirketinin oluşturduğu risktir. Gerçekleşmesi olasılık olan kaza, sigorta şirketi tarafından ikinci kez tekrarlanma ihtimalini ele almıştır. Yarattıkları risklere kendileri yön vererek risklerle kurgu oluştururlar.

SONUÇ

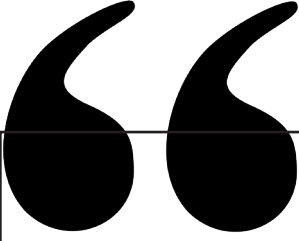
Sigorta şirketleri, sigorta reklamları ile yarattıkları riskleri hikaye formatında izlerkitleye sunar. Sigorta reklamları kurguya dayalı riskler, korku dolu anlar ve olumsuz olaylardan oluşur. Bu anlarda sigorta şirketinin olumsuz olaylardan etkilenen kişinin yanında olduğu gösterilir. Sigorta şirketleri, izlerkitleye temel mesajı sigorta reklamlarında yarattıkları risklerle oluşturdukları kurguda verir. İzlerkitlenin, sigorta şirketlerinin sigorta reklamında verilmek istenen temel mesajı aynı şekilde anlamlandırması ve reklamda yaratılan riskleri kendi hayatları ile özdeşleştirerek hizmeti satın alması beklenir. Olasılık üzerinden sigorta şirketleri reklamlarda yarattıkları risklere karşı

çözüm olarak hizmeti pazarlar. İzler kitleye, sigorta reklamları ile hayatında olumsuz olayların kesinliği ve olumsuz olay durumunda oluşabilecek zararı gösterilir. Aslında, sigorta reklamları hikaye kurgusundan ibarettir. Herkesin hayatında karşılaşabileceği risklerin ne zaman, ne şekilde gelebileceği bilinmezliktir. Sigorta şirketleri hedef kitleye yalnızca olasılık üzerinden tedbir sunar.

KAYNAKÇA

- Allianz Türkiye. (2011, December 11). “Hayat Nasıl Gelirse Gelsin Allianz Seninle” Sigorta reklamı. Youtube. <https://youtu.be/H1BnCVkYfNM?si=qaOHpd-mwW6PDcUhX>
- Allianz Türkiye. (2018, February 21). “Yola Her Çıktığında Allianz Seninle” Sigorta reklamı. Youtube. https://youtu.be/PH_DqzhuhSw?si=uVRz7iqkjKgIYHC-
- Ataman, E. Ö., & Pigeş, D. S. (2019). *Pazarlama stratejisi olarak dijital hikâye anlatıcılığı: Leaseplan ticaret hayatının riskleri örneği*. Düzenleme Kurulu, 57.
- Baltacı, A. (2020). Doğum teminatı sigortası tercihinde hamilelikte risk algısının etkisi: Kadın tüketiciler üzerine bir araştırma. *Bankacılık Ve Sigortacılık Araştırmaları Dergisi*(14), 26-43.
- Beck, U. (2019). Risk Toplumu “Başka bir modernliğe doğru”, (Çeviren: K. Özdoğan Ve B. Doğan), İstanbul: İthaki Yayınları.
- Burç, M., Başakcı, D., & Koçer, M. (2021). Reklamlarda korku çekiciliği unsurunun kullanılması: Televizyon reklamlarına yönelik bir analiz. *Erciyes İletişim Dergisi*, 8(2), 665-690. <https://doi.org/10.17680/Erciyesiletisim.882805>
- Çilingir, F. C. (2020). *Sigortacılık sektöründe dijital pazarlama ve sosyal medyanın tüketici satın alma davranışı üzerine bir araştırma*. (Master’s Thesis, Başkent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü).
- Çuhacı, A. (2012). Ulrich Beck’in risk toplumu kuramı. *İstanbul University Journal Of Sociology*, 3(14), 129-157.
- Ersan, M. (2022). Reklam tasarımı bir görsel anlatım yöntemi olarak kişileştirme. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 21(84), 1739-1753. <https://doi.org/10.17755/esosder.1003656>
- Geçit, E. (2021). *Reklamlarda korku çekiciliği*. Ankara: İksad Publishing House
- Karaduman, S., & Açıyan, E. P. (2019). Netflix’in ilk Türk dizisi “Hakan Muhafız” üzerine bir alımlama analizi. *Akdeniz Üniversitesi İletişim Fakültesi Dergisi*(32), 669-687. <https://doi.org/10.31123/Akil.620457>
- Öztürk Göçmen, P. (2016). Görsel hikaye anlatımı bağlamında basılı reklamlarda fotoğraf kullanımı. *Sanat Ve Tasarım Dergisi*(17), 91-105. <https://doi.org/10.18603/std.73179>
- Shaw, A. (2017). Encoding and decoding affordances: Stuart Hall and interactive media technologies. *Media, Culture & Society*, 39(4), 592-602. <https://doi.org/10.1177/0163443717692741>
- Soydemir, S. (2011). Modernizmin karanlık yüzü: Risk Toplumu. *Sosyal ve Beşeri Bilimler Dergisi*, 3(2), 169-178.
- Sönmez, S. S. (2021). *Sigorta talebini etkileyen faktörler: Konya ili örneği*. Karatay Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Konya.
- Şahin, E. (2018). Reklam Stratejileri kapsamında hikaye anlatımı kullanımı: Sanal

- marka topluluklarında reklam mesajlarının aktarımı. *Kurgu*, 26(3), 147-169.
- Şardağı, E., Yılmaz, R. A. (2017). Anlatı kuramı ve reklamda kullanımı: Anlatı analizi çerçevesinde bir inceleme. *Maltepe Üniversitesi İletişim Fakültesi Dergisi*, 4(2), 88-133
- Taşkaya, M., & Güneş, S. S. (2017). Post-modern belirsizlik ortamında “Tüketime Sunulan Güven”: Sigorta Reklamları üzerine bir analiz. *Global Media Journal Tr Edition*, 7(14), 223-228.
- Tutar, C. (2019). *Risk Toplumu söylemlerinin televizyon reality programlarında temsili*. *Etkileşim* (4), 88-115. <https://doi.org/10.32739/etkilesim.2019.4.65>
- Uğur H. (2021). Stuart Hall yaklaşımı çerçevesinde finish “Suyun Sonu Görünüyor” reklam filmine yönelik alımlama analizi. *The Journal of Academic Social Science*(122), 478-495. Doi:10.29228/Asos.5287



Bölüm 2

İNTESTİNAL BARIYERİN YAPISAL VE FONKSİYONEL ANALİZİ

Muhammed DEMİRCİOĞLU¹

¹ Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-8082-8630
m.demircioglu@yahoo.com

Bağırsak Embriyolojisi

Nöral plak, üçüncü-dördüncü haftada ektodermden köken alarak gelişmeye başlar ve beyin ve spinal kordu oluşturmak amacıyla kıvrılarak tübül yapısını alır. Aynı şekilde ve sürelerde diskin ventral'i olan endoderm tabakasında kıvrılarak bağırsak kanalını oluşturmak için tübül şeklini alır. Bu kıvrılma neticesinde endoderm ile döşeli vitelus kesesi embriyonun içinde kalır. Bu iki tabakanın ortasında bulunan mezodermal tabaka ise ektoderm ile endoderm katmanlarını bir arada tutar. (Sadler, 2005). Embriyonun içerisinde kalan vitelus kesesinin bu bölümü primordial bağırsak tüpünü şekillendirir. Primordial (ilkel) bağırsak tüpü oluştuğunda buccopharyngeal ve kloakal membranlar tarafından sınırlandırılmış kapalı bir tüp şeklindedir. Cranialde bulunan ve ilerleyen aşamalarda ağız oluşturacak olan buccopharyngeal membran dördüncü haftada açılarak bağırsak tübülünü amniyon boşluğu ile iştirakini sağlar. Caudalde bulunan ve sonrasında anüse dönüşecek kloakal membran ise yedinci haftada açılır (Helvacıoğlu, 2004, Sadler, 2005). Primordial bağırsak tüpünden ön, orta ve arka bağırsak bölümleri köken alır. Ön bağırsak olarak adlandırılan bölüm sindirim kanalının baş kısmını ve bir takım eklenik organları yani, yemek borusu, mide, duodenumun pars descendens'i, karaciğer, safra ve pankreasın oluşumundan sorumludur. Orta bağırsak duodenum pars transversa ve ascendensini, colon transversumun ilk 2/3' lük kısmını oluşturur. Son bağırsak ise bağırsak bölümünün geri kalan kısımlarını, colon transversumun son 1/3' ünü kapsayarak tüm colon bölümlerini, rectum ve canalis analis' in üst bölümünü şekillendirir (Sadler, 2005; Moore ve Persaud, 2011; Schoenwolf ve ark, 2020).

Bağırsak Anatomi ve Histolojisi

Memelilerde bağırsak ince bağırsak ve kalın bağırsak olmak üzere iki ana gruba ayrılır. İnce bağırsak, duodenum, jejunum ve ileum bölümlerini kapsar, kalın bağırsak cecum, colon ve rectum bölümlerini kapsar.

İnce bağırsaklar tüm bağırsak bölümlerinin ana fonksiyonu olan sindirimde görev almasının yanı sıra geri emilimde rol oynayan enzim ve hormonların salgılandığı en uzun bağırsak bölümüdür. Midenin pyloris bölgesinden başlayarak valvula ileocaecalis' e kadar devam eder, karın ve pelvis boşluğunun orta ve alt kısımlarında kıvrılarak ve çapı daralarak seyrederek (Hatipoğlu, 2003; Demiraslan ve Dayan, 2021; Yıldırım, 2022). Duodenum' un bir kısmı jejunum ve ileum periton tarafından sarılırken diğer bölümler retroperitonealdir (Arıncı ve Elhan, 2006).

Duodenum, en geniş çapa sahip ilk ince bağırsak bölümüdür. Pankreasın baş kısmını saran "C" şeklinde bir görünüme sahiptir. Pars superior, pars descendens, pars inferior, pars ascendens olmak üzere dört bölümden oluşur. Safra ve pankreas' ın akitıcı kanalları duodenum' a açılarak sonlanır (Arın-

cı ve Elhan, 2006; Yıldırım, 2022). Jejunum ince bağırsağın 2/5' lik kısmını oluşturur. Mesenterium adı verilen periton uzantısı vasıtasıyla karın duvarına asılır. Bağırsağın en hareketli ve kıvrımlı bölümüdür. Kıvrımlarına ansa jejunalis adı verilir. Jejunum, ileum ve mezenterium arasında bir sınır bulunmadığından ve birbirilerine sıkı bir şekilde bağlandığından jejunoileum veya intestinum mesenteriale olarak da adlandırılır. Jejunum dağınık olan lenfatik doku, ileum da antimezenterik sınırdan oval veya sirküler halde bulunur (Yıldırım, 2022).

Kalın bağırsaklar abdominopelvik boşlukta “ters U” şeklinde lokalize olmuşlardır. Ana görevi sodyum ve suyun geri emilimini sağlamak olup, dışkı olarak adlandırılacak besin artıklarının iletilmesini sağlamaktır. Kalın bağırsak içeriğinde bulunan gram negatif bakteriler vitaminlerin üretilmesinde de görev alırlar. Genel olarak ince bağırsaklardan daha geniş bir çapa sahiptirler. Cecum kalın bağırsakların ilk bölümü olup, kör bir şekilde median hatın sağında yer alır. Serbest kenarında appendix vermiformis bulunur. Kolon, cecum’ dan rektuma kadar uzanır. Yükselen, enine ve sigmoid olarak 4 bölümden oluşur. Kalın bağırsakların son kısmı olan rectum, pelvis diyafragmasını delerek canalis analis ile uzanır. Erkeklerde vesica urinaria ve glandula prostata’ nın, dişilerde uterus ve vagina’ nın arkasında yer alır (Hatiboğlu, 2003; Martini ve ark, 2006; Yıldırım, 2022).

Histolojik bakımdan bağırsaklar; içten dışa doğru olmak üzere tunika mukoza, tunica submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olmak üzere 4 tabakadan oluşmaktadır (Doğan ve İlgez, 2008).

Tunika mukozanın görevi koruma ve emilimdir. Epitel, Lamina propriya, Lamina muscularis mukoza olmak üzere 3 katmandan oluşmaktadır. Epitel tek katlı prizmatiktir. 6 tip hücre kapsar; Emilim yapan hücreler, Goblet hücreleri, Enteroendokrin hücreleri, Kök hücreleri, M-hücreleri, Paneth hücreleri (Hatiboğlu, 2005; Erdoğan ve ark. 1996). Lamina propriya epitelin hemen altında yer alan gevşek bağ dokusu katıdır. Epitelden başlayarak lamina muskularis mukozaya kadar uzanır. Damar ve lif yönünden zengindir. Bu bölümde bağırsak bezi (Lieberkühn bezleri) ve lakteal bulunur. İleumun lamina propriyasında ayırıcı olarak peyer plakları bulunur (Erdoğan ve ark. 1996; Junquera ve ark.1998; Eroschenko, 2001). Lamina muskularis mukoza tunika mukozanın en dış tabakasıdır. Düz kas ve elastik liflerden oluşmaktadır. Sindirim halinde kaslar kasılırlar ve bu kasılmalar villus boylarının uzatarak besinlerin emilimine yardımcı olur (Erdoğan ve ark. 1996; Gartner ve Hiatt, 2001).

Tunica submukoz, elastik lif bakımından zengin düzensiz sıkı bağ dokusudur. Büyük kan ve lenf damarları içerir. Duodenum submukozasında kendine özgü olan Brunner bezleri yer alır (Erdoğan ve ark. 1996; Gartner ve

Hiatt, 2001; Junqueria ve ark.1998; Eroschenko, 2001).

Tunica muskularis, içte sirküler (enlemesine), dışta longitudinal (uzunlamasına) dizilim gösteren düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Bu iki kas katmanı arasında myenterik (Auerbach's) sinir plexus'u bulunmaktadır. Sirküler katın kasılması mideden ilerleyen besinlerin sindirim enzimleriyle karışmasını sağlamaktadır. Longitudinal katın kasılması bağırsak içeriğinin lümende ilerlemesini sağlar (Erdoğan ve ark. 1996; Gartner ve Hiatt, 2001; Junqueria ve ark,1998).

Tunika serosa, duodenumun belirli bölümleri hariç ince bağırsak periton ile çevrilidir. Tunika serosa tek katlı yassı hücre ve gevşek bağ dokusundan oluşur. Damarların çevresinde mast hücreleri bulunur (Erdoğan ve ark. 1996; Gartner ve Hiatt, 2001; Ross ve ark. 2003).

İnce bağırsak ve Kalın bağırsak arasındaki bazı histolojik farklar bulunmaktadır bunlar; Memeli kolonunda villus bulunmazken ince bağırsağa nazaran çok fazla goblet hücreleri bulunur (Whittow GC, 2000). Kalın bağırsakta ayırıcı olarak tenia coli denilen bağırsağa elastikiyet özelliği katan katlanmalar bulunur (Guyton, 1986; Dursun, 2006; Yörük, 2008). İnce bağırsakta emilim yüzeyini genişletmek amacıyla bazı yüzey farklanmaları vardır. Bunlar; Plika Sirkülaris (Kerkring valvülleri), Villus, Mikrovilluslardır (Erdoğan ve ark. 1996; Gartner ve Hiatt, 2001; Junqueria ve ark.1998).

İntestinal Bariyer

Bağırsak (intestinal) bariyer; farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip hücre içi ve hücreler arası (hücre dışı) kompleks bir yapıya sahiptir. Bu noktada intestinal bariyeri luminal ve hücrel olmak üzere iki kısımda ele alınmaktadır. Luminal kısım, dışardan gelen etkenlere karşı ilk savunma mekanizmasının olduğu yerdir. pH' nın düşük olması, mide sindirim sistemi eklenik organın salgılarının salgıları vasıtasıyla bir çok mikroorganizmayı karşı toksik etki ederek savunma hattı oluşturur (Shan ve ark, 2013).

Bağırsak epitel katmanı iç ve dış çevreyi birbirinden ayıran özelleşmiş epitel hücrelerden oluşur. Bu epitel hücrelerin büyük kısmını enterositler oluşturur. Enterositlerin görevi, bariyer görevi görmek, sindirim, metabolik ve bağışıklık üzerine multifonksiyonel özelliklere sahiptir. Enterositler haricinde epitel katmanı oluşturan diğer bir hücre grubu goblet hücreleridir. Goblet hücreleri mukus üretim ve sekresyonunda görevlidir. Bunların yanında enterokromofin hücreler, M hücreleri gibi hücreleride içermektedir (van der Flier ve Clevers, 2009). Bu katmanların bir arada bulunması için hücre adezyon proteinleri görev üstlenmektedir. Böylelikle bağırsak epitel hücreleri tabakalar arası polarize bir tabaka oluşturur. Bu da mukozal bariyerin devamlılığı için son derece önemlidir.

İntestinal Epitel Görevleri

İntestinal epitelin absorbsiyon, bariyer ve sinyal iletimi olmak üzere başlıca üç görevi bulunmaktadır. Absorbsiyon olarak, apikalde bulunan hücreler tarafından glukoz, aminoasit, vitamin, mineral ve besin olmayan maddelerin taşınmasında görev alır. Besinler bu taşıyıcılar vasıtasıyla hücre içinde alınarak sistemik dolaşıma karışırlar (Ross ve Pawlina, 2006).

Bariyer fonksiyonu ise fiziksel ve biyolojik olarak iki kısımda ele alınabilir. Fiziksel bariyer tight junction adı verilen sıkı bağlantı proteinleri vasıtasıyla gerçekleştirilir. Tight junction' lar her ne kadar suda çözünen küçük moleküllerin geçmesini sağlayan porlar içermesinin yanı sıra büyük molekül, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz ajanların geçişini engelleyerek fiziksel bir bariyer görü sağlar. Biyolojik bariyer olarak ise sitokrom p450 gibi detoksifiye enzimler tarafından sağlanan bariyer çeşididir. Patojenlere karşı salgıladıkları Immunoglobulin A ve antimikrobiyel peptit üretimi de biyolojik bariyer özellikleri arasında yer alır (Forchielli ve Walker, 2005; Wehkamp ve ark, 2007).

Sinyal tanımlama ve iletim görevini enterodokrin hücrelerin bağırsak lümenine ulaşmış maddeleri reseptör düzeyinde tanımasıyla gerçekleşir. İntestinal epitel hücrelerini oluşturan, absorbtif hücre gruplarından Toll like reseptörler (TLR) eksprese edilir. Bu TLR sayesinde çeşitli sitokinlerin salınımı ve sinyal yollarının başlatılması sağlanmaktadır (Abreu ve ark, 2005).

İntestinal Savuma

Sindirim sistemi vücudun dış ortamla direkt irtibatlı bir sistemi olduğundan dolayı enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etkenlere yoğun olarak maruz kalmaktadır. Sindirim yoluyla vücuda giren bu ajanların büyük kısmı tunica mukozada bulunan özelleşmiş hücreler tarafından etkisiz hale gelmektedir. Buradaki başlıca savuma mekanizmaları, çeşitli organlardan salgılanan mukus, bağırsak hareketleri, bağırsak ile ilişkili lenfoid doku olan GALT (Gut - associated lymphoid tissue) hücrelerinden oluşmaktadır (Yörük, 2008). GALT vücudun en büyük lenfoid dokusu olup, yapısında peyer plakları, izole lenf folikülleri, T ve B lenfositler, dentritik hücreler, makrofajları içerir (Rebol-di ve ark, 2016; Kobayashi ve ark, 2019).

Peyer plakları GALT'ın primer tamamlayıcısı olan, ileumda lokalizasyon gösteren antimezenterik lenfoid dokulardır (Kobayashi ve ark, 2019). Peyer plakları, germinal merkez, korona, dom bölgesi olarak isimlendirilen kubbe şeklinde bir yapı ve interfoliküler bölümden oluşur. GALT'ın dom epitelinde, enterositler, M hücreleri ve kadeh hücreleri bulunur. M hücre tabakası tek sıra halinde ince bir tabaka olup, T lenfositler büyük oranda burada oluşur. (Beyaz ve Aşti, 2004).

Beyin Bağırsak Aksı

Beyin- bağırsak aksı merkezi sinir sistemi ile enterik sinir sistemi arasında iki yönlü iletişimi sağlayan bir aks olarak tanımlanmaktadır (Zhu ve ark, 2017). Bu aks çift yönlü olarak nöronal, endokrin ve bağışıklık sisteminin etkileriyle düzenlenir (Mayer ve ark, 2014). Son yıllarda ikinci beyin olarak adlandırılan enterik sinir sistemi, bağırsaklar boyunca uzanan, bağırsak duvarına gömülü sinir kılıflarından oluşur. Bunun köküne inildiğinde ise embriyonel hayatta merkezi sinir sistemi ile enterik sinir sisteminin aynı dokudan köken aldıkları görülmektedir. Enterik sinir sisteminin etkileyen önemli faktörlerden biri bağırsak mikrobiyatasıdır. Bağırsak mikrobiyatası bağırsak dolaylı yoldanda da genel fizyolojiyi etkileyen mikrotübüllerden oluşur ve canlının hastalığa olan predispoze durumunu değiştirir (Charrier ve Pilon, 2017). En genel tanımıyla bağırsak mikrobiyatası, bağırsak içeriğinde bulunan bakteri, mantar, protozoa ve virüslerin bileşeni olarak tanımlanır (Barbara ve ark, 2005). Bu içerik, mukozal denge, hücrel ve humoral bağışıklık başta olmak üzere sinir sistemi anatomisini etkileyen metabolik aktiviteye sahiptir. Bağırsak mikrobiyatası fiziksel ve psikolojik sağlığımızın etkilenmesinde veya stabilleşmesinde oldukça önemlidir (Davis ve ark, 2016).

Son yıllarda bu aks üzerine yapılan araştırmalar genellikle bağırsak mikrobiyomu, miyelinasyon, nörojenez, mikrogliya olgunlaşması ve kan-beyin bariyerinin oluşumu gibi temel nörojeneratif süreçlerde rol oynadığını göstermiştir (Scriven ve ark, 2018). Kolonda bulunan bakterilerin özellikle lifli gıdaları fermente etmesi sonuca ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitlerinin kan-beyin bariyeri bütünlüğünün korunması ve onarılması, yangısal süreçte etki nörojenizi arttırarak beyin- bağırsak aksını etkilediği bilinmektedir (Silva ve ark, 2020). Kısa zincirli yağ asitleri epitel ve bağışıklık hücrelerinde salgılanan G- protein reseptörlerine bağlanarak sistemik dolaşıma katılırlar (Muchhala ve ark, 2021).

Sonuç olarak bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulması enfeksiyonlara, mukozal hasara, metabolik ve alerjen hastalıklara yatkın hale getirir (König ve ark, 2016). Bağırsak homeostazisi ve mukozal bariyerin bütünlüğünü korumak gastrointestinal sistem sağlığının korunmasının yanında nörolojik fonksiyonlar içinde önemlidir. Bağırsak florasının bozulması, kortikotropin ve kortizol hormonların üretiminin regülasyonuna böylelikle nöroendokrin fonksiyonların bozulmasına neden olabilmektedir (Alsegiani ve Shah, 2022). Bunların yanı sıra bağırsak homeostazisinin bozulması depresyon ve anksiyete ile ilişkili olabileceği üzerine hipotezler bulunmaktadır (Westfall ve ark, 2017; Roager ve Licht, 2018).

KAYNAKLAR

- Abreu, M.T., Fukata, M., Arditi, M. (2005). TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol.* 174: 4453-4460.
- Alsegiani, A. S., Shah, Z. A. (2022). The influence of gut microbiota alteration on age-related neuroinflammation and cognitive decline. *Neural Regen Res*, 17(11), 2407-2412.
- Arıncı, K., Elhan, A. (2006). *Anatomi. 1.Cilt*, Ankara, Güneş Kitap evi. 25-37.
- Barbara, G., Stanghellini, V., Brandi, G., Cremon, C., Di Nardo, G., De Giorgio, R., Corinaldesi, R. (2005). Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 100:2560-2568.
- Beyaz, F., Aşti, R.N. (2004). Development of ileal Peyer's patches and follicle associated epithelium in bovine fetuses. *Anat Histol Embryol*, 33(3):172-179.
- Charrier, B., Pilon, N. (2017). Toward a better understanding of enteric gliogenesis. *Neurogenesis* 4(1):e1293958.
- Davis, D.J., Doerr, H.M., Grzelak, A.K., Busi, S.B., Jasarevic, E., Ericsson, A.C., Bryda, E.C. (2016). *Lactobacillus plantarum* attenuates anxiety-related behavior and protects against stress-induced dysbiosis in adult zebrafish. *Sci Rep* 633726.
- Demiraslan, Y., & Dayan, M. O. (2021). *Veteriner sistematik anatomi. Nobel Kitabevi.*
- Doğan, S. S., & Ilgaz, C. (2008). *İnce bağırsakta yaşa bağlı değişiklikler*. Ankara: TC Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji Ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi.
- Dursun, N. (2006). *Veteriner Anatomi II. Medisan Yayınevi* Ankara.
- Erdoğan, D., Hatiboğlu, M. T., Görgün, M., Ilgaz, C. (1996). *Özel Histoloji*. Ankara. Hatiboğlu Yayınları.
- Eroschenko, V.P., Di, Fore. (2001). *Histoloji Atlası (Türkçe çeviri)* 9.Baskı. Palme Yayıncılık.
- Forchielli, M.L., Walker, W.A. (2005). The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr*, 93 Suppl 1: S41-48.
- Gartner, L.P., Hiatt, L.J. (2001). *Color Textbook of Histology*. Second edition. WB Saunders Co.
- Guyton, A.C. (1986). *Textbook of Medical Physiology*. 7. Baskı. WB Saunders Company, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul.
- Hatiboğlu, M.T. (2005). *Anatomi Sözlüğü*. 6. Baskı. Ankara. Hatiboğlu Yayınları.
- Hatiboğlu, M.T. (2003). *Anatomi ve fizyoloji*. On dördüncü baskı. Ankara, Hatiboğlu Yayınları, 196-213.
- Helvacıoğlu, F. (2004). Laktasyon evresindeki sıçanlarda obstrüksiyon sonrasında ve yeni doğanlarda ince bağırsak yapısal değişikliklerinin incelenmesi. *Gazi Üni-*

versitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. 2004.

Junquera, L.G., Carnerira, J., Kelly, R.O. (1998). Temel Histoloji (Türkçe Çeviri) 8.Baskı. Barış Kitapevi.

Kobayashi, N., Takahashi, D., Takano, S., Kimura, S., & Hase, K. (2019). The roles of Peyer's patches and microfold cells in the gut immune system: relevance to autoimmune diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 2345.

König, J., Wells, J., Cani, P. D., García-Ródenas, C. L., MacDonald, T., Mercenier, A., ... & Brummer, R. J. (2016). Human intestinal barrier function in health and disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 7(10), e196.

Martini, F., Timmons, M. J., Tallitsch, R. B., Ober, W. C., Garrison, C. W., Welch, K. B., & Hutchings, R. T. (2006). *Human anatomy* (p. 904). San Francisco, CA: Pearson/Benjamin Cummings.

Mayer, E.A., Savidge, T., Shulman, R.J. (2014). Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 146:1500-1512.

Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2011). *The developing human E-book*. Elsevier Health Sciences.

Muchhala, K. H., Jacob, J. C., Kang, M., Dewey, W. L., & Akbarali, H. I. (2021). The Guts of the Opioid Crisis. *Physiology* (Bethesda, Md.), 36(5), 315–323. <https://doi.org/10.1152/physiol.00014.2021>.

Reboldi, A., Cyster, J.G. (2016). Peyer's patches: organizing B-cell responses at the intestinal frontier. *Immunol Rev*, 271(1):230–245.

Roager, H. M., Licht, T. R. (2018). Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nature Communications*, 9(1), 3294.

Ross, M.H., Romrell, L.J., Kaye, G.I., Pwlin, W. (2003). *Histology A text and Atlas*. 4.Baskı. Philadelphia. Williams and Wilkins Co.

Ross, M. H., & Pawlina, W. (2006). *Histology*. Lippincott Williams & Wilkins.

Sadler, T. W. (2005). *Langman Medikal Embriyoloji*. 9. Baskıdan Çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara.

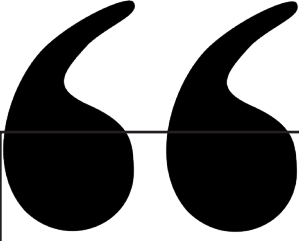
Schoenwolf, G. C., Bleyl, S. B., Brauer, P. R., & Francis-West, P. H. (2020). *Larsen's Human Embryology E-Book: Larsen's Human Embryology E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Scriven, M., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Wall, M. (2018). Neuropsychiatric Disorders: Influence of Gut Microbe to Brain Signalling. *Diseases*, 6(3). <https://doi.org/10.3390/diseases6030078>

Shan M, Gentile M, Yeiser JR et al. (2013). Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals. *Science*, 342: 447-453.

Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 25. Hemo

- van der Flier, L.G., Clevers, H. (2009). Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol*, 71: 241-260.
- Wehkamp, J., Schmid, M., Stange, E.F. (2007) Defensins and other antimicrobial peptides in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 23: 370-378
- Westfall, S., Lomis, N., Kahouli, I., Dia, S. Y., Singh, S. P., Prakash, S. (2017). Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(20), 3769-87.
- Whittow, G.C. (2000). *Sturkie's Avian Physiology*. Fifth Edition. San Diego.
- Yıldırım, M. (2022). *İnsan anatomisi*. 11. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Yörük, M. (2008). Sindirim Sistemi II: Sindirim Kanalı. *Veteriner Özel Histoloji*. Ed: A. Özer. 1. Baskı. Nobel Yayın Dağıtım AŞ Ankara.
- Zhu, X., Han, Y., Du, J., Liu, R., Jin, K., Yi, W. (2017). Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget* 8(32): 53829-53838.



Bölüm 3

EKİNEZYA BİTKİSİNİN SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Fatma Sena KILIÇ¹

Lale Sariye AKAN²

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi-Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi-ORCID: 0000-0001-7201-0740

² Doç.Dr.- Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi- ORCID: 0000-0002-8876-7104

1. GİRİŞ

İnsanoğlu eski çağlardan beri sağlık problemleriyle karşılaşmakta, dönemin şartları dahilinde çeşitli tedavi yöntemleri uygulamaktadır. Bu tedavilerin merkezinde bitkiler bulunmaktadır. Soğuk algınlığı, açık yaralar, zehirlenmeler, mide bulantıları, ortaya çıktığı dönemde nedeni belirlenemeyen immünolojik hastalıklar gibi pek çok rahatsızlığın tedavisinde kullanılan bitkiler, günümüzde fitoterapi bilimi çatısı altında incelenmektedir.

Fitoterapi, bitkilerle yapılan tedavi anlamına gelmektedir. Pek çok bitki sağlık üzerinde olumlu etkilere sahip olup hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Latince ismi “Echinecea” olan “Ekinezya” bu bitkilerden biridir. Pek çok çalışmada ekinezyanın bitkisel destek şeklinde kullanılması durumunda çeşitli hastalıkların önlenmesi ya da tedavi edilmesi üzerindeki etkileri incelenmiştir, incelenmeye devam edilmektedir. Özellikle Echinacea angustifolia (E. angustifolia), Echinacea purpurea (E. purpurea) ve Echinacea pandilla (E. pandilla) bu bağlamdaki çalışmalarda en sık kullanılan ekinezya türleridir. Dolayısıyla hakkında en fazla çalışma bulunan türler de bu türlerdir. Bu çalışmada da ekinezya hakkında genel bilgi verilip sağlık üzerindeki etkileri incelenecektir.

2. EKİNEZYA

Taksonomi	İsim
Alem	Plantae
Bölüm	Tracheophyta
Sınıf	Angiosperms
Takım	Eudicots
Aile	Asteraceae
Cins	Echinacea

Tablo 2.1 Ekinezyanın taksonomisi (“Kirpi otu”, 2024)

Ekinezyanın 9 türü bulunmaktadır: Echinacea angustifolia, E. atrorubens, E. laevigata, E. pallida, E. paradoxa, E. purpurea, E. sanguinia, E. simulata ve E. tennesseensis. Tıbbi çalışmalarda kullanılmak üzere genellikle ekinezyanın 3 türü (E. angustifolia, E. pallida, E. purpurea) kullanılmaktadır. Bu nedenle bu 3 türün yetiştiriciliği üzerinde durulmaktadır. En geniş üretim alanı ise E. angustifolia türüne aittir (Çalışkan ve Odabaş, 2011).



Şekil 2.1. *Echinezya bitkisi*

2.1. Ekinazyanın Tarihçesi, Morfolojisi ve Yetiştirilmesi

Ekinazy, papatya ailesine mensup olup dokuz otsu çiçekli bitkinin bir cinsidir. Genellikle mor koni çiçeği olarak adlandırılır (Catanzaro ve ark., 2018). Ekinazyanın anavatanı Kuzey Amerika'dır fakat günümüzde geniş bir alanda dağılım göstermektedir (Çalışkan ve Odabaş, 2011).

Ekinazyayı ilk defa tıp dünyasına tanıtan isim, 1870'lerde, Alman doktor H. F. C. Meyer'dir. Amerikalı'lardan bitki hakkında bilgi edinen Meyer, *E. angustifolia* türünden kan temizleyici bir ilaç üretmiştir. Bu ilaç 1887 yılında doktor John King ve eczacı John Uri Loyd tarafından keşfedilmiş ve bu sayede ekinazy hakkında literatürdeki ilk bilimsel çalışma yapılmıştır. 1930'lu yıllarda antibiyotik kullanımının artmasıyla beraber ekinazy popülerliğini kaybetmiş; 1960-1970 yıllarında ise ekinazyanın kanser hücreleri üzerindeki olumlu etkileri fark edilip, tekrar üzerinde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Günümüzde ise dünya genelinde bitki bazlı ilaç olarak kullanılmaktadır (Şahan, 2012).

Çok yıllık ve otsu bir bitki olan ekinazy boy olarak 60-180 cm'e kadar uzayabilmekte, Mayıs ayının ikinci yarısı itibarıyla çiçek açmaya başlamaktadır. Erginleşmiş bir ekinazyanın çiçek kısmında 250-300 bin civarında tohum bulunmaktadır. Tohumlar 5*1,5 mm ölçülerinde olup köşelidir. Şekilleri huniyi andırmaktadır (Yeşil ve Kan, 2013).

Ekinazy serin iklim koşullarında yetişmektedir fakat yüksek sıcaklıklara ve kuraklığa karşı dayanıklı bir bitkidir. Genel olarak fakir, kayalık, iyi direne olmuş alkali ve pH'ı nötre yakın olan topraklarda yetişen ekinazy türlerinin ideal toprak istekleri türlere göre farklılaşabilmektedir. Örneğin *E. purpurea* pH 6-7'de iyi gelişmekte iken, *E. angustifolia* pH 6.5-8'de iyi gelişim göstermektedir. Ekinazy; tohumların tarlaya serpilmesi, fidelerin yetiştirilerek tar-

laya ekilmesi ve kök parçalarından vejetatif üretim yapılması şeklinde 3 farklı yöntemle yetiştirilmeye başlanmaktadır. En yaygın kullanılan yöntem fidelelerin yetiştirilerek tarlaya ekilmesi yöntemidir. Ekim sırasında fidelerin arasında bırakılacak mesafe toprağın kalitesinden etkilenmektedir. 45x10, 30x30 ve 60x30 cm vb. farklı ekim sıklıkları önerilmektedir. Aradaki mesafe ne kadar uzun olursa bitkinin yaprak hastalığına ve kök çürüklüğüne maruz kalma durumu o kadar düşük olmaktadır (Çalışkan ve Odabaş, 2011).

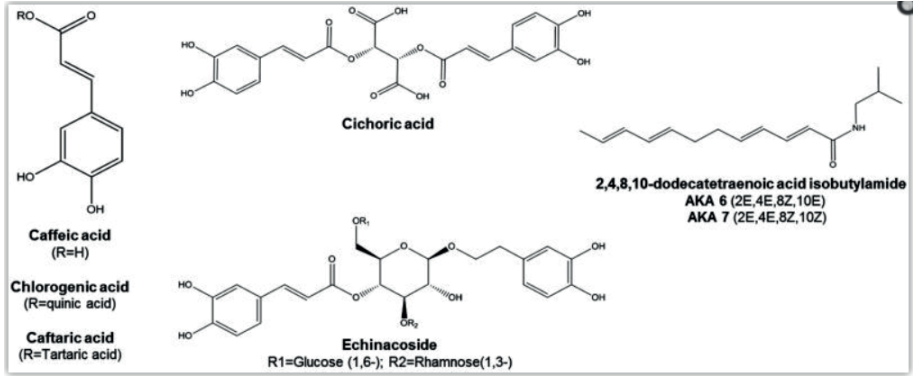
2.2. Ekinezyanın Kimyasal Bileşimi

Ekinezyanın kimyasal bileşimi; türü, hasat zamanı, kullanılan kısmı ve proses yöntemi gibi faktörlerden etkilenmektedir (Şahan, 2012). Bilinen bileşenleri kafeik asit, şikorik asit, sinarin, klorojenik asit, ekinasin, uçucu yağlar, izobütil amidler, yağ asitleri, flavanoidler, izotussilagin, polienler, terpenoidler, poliasetilenler ve fitosterollerdir. Aktif bileşenleri ise alkil amidler, şikorik asit, uçucu yağlar, flavanoidler, poliasetilenler ve polisakkaritlerdir (McGrowder ve ark., 2020).

Tıp alanında en çok kullanılan 3 tür olan *E. angustifolia*, *E. purpurea* ve *E. pallida*'nın bileşenleri ana hatlarıyla aşağıda verilen tablodaki gibidir:

Türler	Bileşenler
<i>E. angustifolia</i>	— Alkamitler — Kafeik asit esterleri (özellikle ekinakozit) — Sinarin — Polisakkaritler — Poliasetilenler
<i>E. purpurea</i>	— Alkamitler — Kafeik asit esterleri (esas olarak kikorik asit) — Polisakkaritler — Poliasetilenler
<i>E. pallida</i>	— Kafeik asit esterleri (özellikle ekinakozit) — Polisakkaritler — Poliasetilenler (ayrıt edici seriler)

Tablo 2.2. *E. angustifolia*, *E. purpurea* ve *E. pallida*'nın kimyasal bileşimi (Barnes ve ark., 2005)



Şekil 2.2. *Ekinezya* fitokimyasallarının yapısı (Parsons ve ark., 2018)

2.3. Ekinezyanın Tıbbi Kullanım Alanları

3 tür ekinezya tıp alanında kullanılmaktadır. Bunlar *E. pallida*, *E. purpurea* ve *E. angustifolia*'dır. Bu üç türün kökleri ve *E. purpurea*'nın çiçekli bölümleri tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır (McGrowder ve ark., 2020). Bu türler antimikrobiyal, antioksidatif, antiinflamatuvar, antiproliferatif, antiviral, antikanser, immünodilatör, organ koruyucu etkilerinin yanı sıra; yara iyileşmesine katkıda bulunmakta, yanık tedavisinde, yılan ısırıklarına karşı panzehir olarak, ilkel bir antibiyotik olarak kullanılmakta, kozmetik sektöründe koruyucu etkisinden yararlanılmaktadır (Shi ve ark., 2021; Aarland ve ark., 2017).

2.3.1. Ekinezyanın Soğuk Algınlığı Üzerindeki Etkisi

Ekinezya, özellikle Amerika ve Avrupa kıtalarında soğuk algınlığının önlenmesinde ve tedavi edilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (Shi ve ark., 2021). Soğuk algınlığı tedavisinde tek başına etkili olmamakla birlikte tamamlayıcı bir rolü vardır. Di Pierro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; *E. angustifolia*'nın kök kısmından elde edilen kompleks polisakkarit IDN5405, yeterli miktarda feniletanoid ekinakozit ve az miktarda da alkamid içeren bir özütün grip aşısından sonra bağışıklık tepkisini arttırabileceği görülmüştür. Ekinezya, antiviral ve antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra bağışıklık sisteminin modülasyonu vasıtasıyla solunum yolu enfeksiyonunun gelişmesi ve tekrarlaması riskini azaltmaktadır. Yapılan çalışmaların neticesinde soğuk algınlığını önlemek için 2400 mg/gün, soğuk algınlığının akut evrelerinde tedavi etmek için ise 4000 mg/gün ekinezya özünün 4 ay boyunca kullanılmasının soğuk algınlığını önlemede ve tedavi etmede olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür (Randonelli ve ark., 2018). Ekinezya sitokin fırtınasında ve akut solunum sıkıntısının ilerlemesinde görev alan proinflamatuvar sitokinlerde azalma sağlamaktadır (Aucoin ve ark., 2020).

Schapowal ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmaların bir meta analizi olan bir çalışmada, *E. purpurea*'dan elde edilen lipo-

filik özütlerin yetişkin bireylerde 2-4 ay süre ile kullanımının nükseden solunum yolu enfeksiyonlarını %35 oranında, komplikasyonlarını ise yaklaşık %50 oranında azalttığı bildirilmiştir (Schapowal, Klein, & Johnston, 2015). Ogal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ekinezyanın grip ve diğer zararlı virüs enfeksiyonlarının 4-12 yaş çocuklarda antibiyotik kullanımının uzun süreli önlenmesi için kullanılması önerilmektedir (Ogal ve ark., 2021).

2.3.2. Ekinezyanın Antiosteoporotik Etkisi

Ekinezyanın bileşiminde yer alan ekinakozit osteokalsin seviyelerinde, kollajen 1 sekresyonunda ve mineralizasyonda önemli artışlar üretmek üzere izole edilmiş bir fenilpropanoid glikozittir. Ekinezyanın, ekinakozitler sayesinde antiosteoporotik aktivite gösterdiği bulunmuştur (Burlou-Nagy ve ark., 2022).

2.3.3. Ekinezyanın Antimikrobiyal, Antibakteriyel ve Antiviral Etkisi

E. purpurea'nın Escherichia coli, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa ve Staphylococcus aureus'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bilinmektedir (Sharif, 2019). E. purpurea'nın hava elementlerinden elde edilen özütü ultrasonik ekstraksiyon ile elde edilen özütünden daha yüksek antibakteriyel etkiye sahip bulunmuştur. Ekinezyanın antimikrobiyal etkisinin olmasının temel kaynağı bileşiminde bulunan kafeik asit türevleri ve polisakkaritlerdir (Burlou-Nagy ve ark., 2022).

Ekinezyanın immünomodülatör etkisi kalıp tanıma reseptörlerini (PRR), patojen ilişkili moleküler motifleri (PAMP) ve hasar ilişkili moleküler motifleri (DAMP) etkileyerek antiviral yanıtı indüklemektedir. Yapılan çalışmalarla ekinezyanın rinovirüslere, influenza virüsüne, herpes virüsüne ve adenovirüslere karşı etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Meeran ve ark., 2021). Virüs tedavilerinde ekinezyadan yararlanılmasıyla spesifik olmayan bağışıklık sağlayan ve virüslü hücreleri ortadan kaldıran doğal öldürücü hücrelerin (NK) ve monositlerin etkinliğinin korunduğu görülmüştür (Sun, Currier, & Miller, 1999). Vimalanathan ve arkadaşları Tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre E. purpurea'nın sitokin fırtınasını inhibe etmede ve viral enfeksiyonlarla ilgili solunum yolu komplikasyonları riskini önlemede önemli etkileri olabileceği düşünülmektedir (Vimalanathan ve ark., 2017).

2.3.4. Ekinezyanın Antioksidan Etkisi

Ekinezyanın antioksidan etkisinin ve serbest radikal süpürücü etkinliğinin, bileşiminde bulunan şikorik asit dahil olmak üzere diğer fenolik bileşenlerden kaynaklandığı bilinmektedir. Bileşiminde yer alan alkamitlerin serbest radikal süpürücü etkinlikleri bulunmamaktadır (Thygesen, Thulin, Mortensen, & Per Mølgaard, 2007). Özellikle E. purpurea'nın antioksidan etki gösterdiği çalışmalarla kanıtlanmıştır. E. purpurea, doku ve organların strese karşı toleransını arttırmakta ve antioksidan kapasitesini iyileştirmektedir (Shafi-

ri-Rad ve ark., 2018). E. purpurea özütünün antioksidan aktivitesinden dolayı yaşlanma karşıtı tedavilerde kullanılabileceğini bildiren görüşler mevcuttur (Burlou-Nagy ve ark., 2022).

Ekinezyanın reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz 2/4 ekspresyonunu inhibe ederek koruyucu etkiler gösterdiği ve proinflatuar sitokinlerle Nrf2/HO-1 ve NF- κ B/Nrf2 sinyal yollarını inhibe ederek hücre proliferasyonuna ve inflamasyona etki ettiği görülmüştür (Meeran ve ark., 2021).

2.3.5. Ekinezyanın Antikanser Etkisi

Werneke ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ekinezyanın kanser hastaları tarafından yaygın bir şekilde kullanılan bir bitkisel destek olduğu; 318 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %21'inin kullandığı, en popüler bitkisel destek olduğundan bahsedilmiştir (McGrowder ve ark., 2020).

E. purpurea özütünün meme kanseri hücre hattı BT-549'un büyümesini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (McGrowder ve ark., 2020). E. purpurea'nın akciğer kanseri üzerindeki etkisini incelemek için bir çalışma yapan Hosami ve arkadaşları, E. purpurea özlerinin doza ve zamana bağlı olarak akciğer kanseri hücresi olan A549 hücrelerinde önemli bir azalma sağladığını göstermişlerdir. Çalışmada A549 hücreleri 100 ng/mL E. purpurea özütü ile 36 saat kuluçkaya yatırılmıştır (Hosami ve ark., 2021).

Ekinezya bileşenlerinin antikanser aktivite gösteren özellikte olduğu yapılan farklı in vitro ve in vivo çalışmalarla doğrulanmıştır (McGrowder ve ark., 2020). Yapılan çalışmalarda ekinezya türlerinin, antiinflamatuvar etkileri ve bağışıklık arttırıcı özellikleriyle tümör büyümesini baskılayabileceği, bağışıklık sistemini stimüle edebileceği ve tümör hücrelerine karşı bir bariyer oluşturabileceği sonucuna ulaşılmıştır (Hosami ve ark., 2021).

2.3.6. Ekinezyanın İmmünodülatör Etkisi

Yapılan çalışmalarla, ekinezyanın hem kök kısımlarından hem de toprak üstünde kalan kısımlarından hazırlanan özütlerin bağışıklık tepkilerini uyarttığı gösterilmiştir (Dobranche ve ark., 2019). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, ekinezyanın hem sağlıklı hem de bağışıklığı baskılanmış olan hayvanlar üzerinde bağışık fonksiyonunu destekleyici etkisinin bulunduğu görülmüştür. Ekinezyanın bağışıklık hücreleri (makrofajlar, monositler, T hücreleri, dentritik hücreler gibi) üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Th1 ve Th2 sitokinlerinin üretimlerini arttırarak antikor üretimini düzenlemektedir. Bazı çalışmalar ekinezya türlerinden elde edilen bazı saflaştırılmış bileşenlerin immünodülatör yolları aktive eden transkripsiyonel değişiklikleri indüleyebileceğini göstermektedir (Meeran ve ark., 2021).

Ekinezyanın immünodülatör etkileri bileşiminde yer alan alkamidlere bağlanmaktadır. Alkamidler, CB2R'ye önemli derecede bağlanmakta, kanna-bimimetrik tepkiler vermekte, hem proinflatuar hem de antiinflatuar yollara etki etmektedir (Yu ve ark., 2013; Birt ve ark., 2008).

Ekinezyanın immünodülatör etkisinin bağlandığı bir diğer nokta ise, CD4+ ve CD8+ T lenfositleri ve proinflatuar sitokinleri baskılama ve makrofajlarda lizozomal aktivitenin ve NO üretiminin artmasını takiben fagositozu arttırma yeteneğidir. E. purpurea'nın sulu ve alkollü ekstraktının bağışıklık hücrelerini etkileyerek bağışıklık düzenleyici etki gösterdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Meeran ve ark., 2021).

2.4. Ekinezyanın İlaçlarla Etkileşimi

Ekinezya preparatları pek çok formda karşımıza çıkmaktadır: çay, meyve suyu, pastiller, tabletler, yumuşak jel kapsüller vb (Meeran ve ark., 2021). Anabolik steroidler, amiodaron, metotreksat, ketokonazol, immünodepresanlar, kortikostreoidler ve siklosporin ilaçlarının yapısında bulunmaktadır (Erdem ve Ata, 2009).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ekinezyanın CYP2D6, CYP2C9 ve P-gp üzerinde herhangi bir baskılayıcı ya da indüktör bir etkisi görülmemiştir. Fakat kısa süreli ekinezya kullanımlarında CYP1A2 ve CYP3A4 üzerinde çeşitli olumsuz etkiler olabileceğine dair düşünceler vardır. Bu durum göz önünde bulundurularak ekinezyanın antidepresan ve antipsikotik ilaçları da kapsayan, CYP enzimlerinden herhangi biri tarafından metabolize edilen ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır (Asher, Corbett, & Hawke, 2017).

Ekinezya doğal potansiyel bir immünostimülatördür, bu nedenle immünosupresifler ile aynı dönemde kullanılması kontraendike olabilmektedir (Gezmen, Türközü, & Topağaç, 2013). Fakat ekinezya-ilaç etkileşimi hakkında yeterince bilgi bulunmamaktadır, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.5. Ekinezyanın Güvenli Kullanımı ve Yan Etkileri

Ekinezya ağrı ve inflamasyonu azaltmada etkili bir bitkisel destek olduğu için, risk-fayda değerlendirmesi göz önünde bulundurularak, bebekler, çocuklar ve yetişkinler için kullanımında bir sakınca görülmemektedir. Avrupa Fito-terapi Bilimsel Kooperatifi (ESCOP), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Alman Komisyonu tarafından önerilen kullanım süresi maksimum 8 hafta olması gerektiği yönündedir. Ekinezya üzerine yapılan insan çalışmalarında ağızdan alınan miktarın genellikle 800-1500 mg/gün olduğu görülmektedir (Meeran ve ark., 2021).

Ekinezyanın uzun süreli kullanımının oluşturabileceği olası yan etkiler hakkında bir bilgi mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda yaklaşık 6 ay

kadar süren bir ekinezya kullanımının göz ardı edilebilecek düzeyde toksik yan etkiler oluşturabileceği görülmüştür. Bu yan etkiler arasında karın ağrısı, anjiyoödem, nefes darlığı, mide bulantısı, kusma, pıhtılaşmadan bozukluk, kaşıntı, döküntü, eritem ve ürtiker sayılabilir (Barnes ve ark., 2005). Gebelik döneminde embriyonal anjiyogeneze engel teşkil edebileceği ve fetal gelişimi olumsuz etkileyebileceği düşüncesiyle ekinezya kullanımı önerilmemektedir (Erdem ve Ata, 2009; Barcz ve ark., 2007). Gebe hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ekinezyanın düşük yapma ihtimalini arttırdığına dair bazı sonuçlar bulunmuştur. Fakat kullanılan ekinezya preparatlarının ve miktarlarının insanlar üzerinden kullanılan formlarıyla ve miktarlarıyla karşılaştırmasının nasıl olduğuna dair net bir bilgi verilmemiştir. Gebe kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ekinezya kullanımının düşük yapma ihtimali üzerinde olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı yönünde sonuca ulaşılmıştır (“Echinacea,” 2023).

3. SONUÇ

Sonuç olarak bakıldığında ekinezyanın yaygın olarak antikanser, antios-teoporotik, immünodülatör etkileri bilinmektedir. Özellikle antikanser etkisi sebebiyle halk arasında tercih edilen bir bitkidir. Herhangi bir sağlık problemi olan, herhangi bir ilaç (antidiyabetik ve antipsikotik ilaçlar) kullanan bireylerin bu bitkileri kullanmaları konusunda oldukça dikkatli olunmalıdır. Ekinezyanın kontrolsüz bir şekilde kullanılması sonucunda nefes darlığı, kaşıntı, döküntü gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bir sağlık profesyoneline danışmadan kullanılması sakıncalıdır.

Ekinezya hakkında yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Fakat bu çalışmalar bize kesin sonuç vermemekte, ekinezyanın olası etkileri hakkında sonuçlar sunmaktadır. Ekinezyanın olumlu ya da olumsuz, henüz çalışılmamış ve sonuçlanmamış pek çok etkisi olabileceği ve yan etkileri göz önünde bulundurularak dikkatli kullanımı önerilmektedir. Kullanımı hakkında net bir şeyler söylenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Aarland, R. C., Banuelos-Hernandez, A. E., Fragaso-Serrano, M., Sierra-Palacios, E. C., Leon-Sanchez, F. D., Perez-Flores, L. J., Rivera-Cabrera, F., Mendoza-Espinoza, J. A. (2017). Studies on phytochemical, antioxidant, hypoglycaemic and antiproliferative activities of *Echinacea purpurea* and *Echinacea angustifolia* extracts. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 649-656. <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1182904>
- Asher, G. N., Corbett, A. H., & Hawke, R. L. (2017). Common herbal dietary supplement-drug interactions. *American Family Physician*, 96(2), 101-107.
- Barcz, E., Sommer, E., Nartowska, J., Balan, B., Chorostowska-Wynimko, J., & Skopinska-Rozewska, E. (2007). Influence of *Echinacea purpurea* intake during pregnancy on fetal growth and tissue angiogenic activity. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 45(1), S35-S39.
- Barnes, J., Andersen, L. A., Gibbons, S., & Phillipson, J. D. (2005). *Echinacea species* (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): Review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57, 929-954. <https://doi.org/10.1211/jpp.57.7.0001>
- Birt, D. F., Widrlechner, M. P., Lalone, C. A., Wu, L., Bae, J., Solco, A. K., Kraus, G. A., Murphy, P. A., Wurtele, E. S., Leng, Q., Hebert, S. C., Maury, W. J., & Price, J. P. (2008). *Echinacea* in infection. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(2), 488S-492S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.2.488S>
- Burlou-Nagy, C., Banica, F., Jurca, T., Vicaz, L. G., Marian, E., Muresan, M. E., Bacskey, I., Kiss, R., Feher, P., & Pallag, A. (2022). *Echinacea purpurea* (L.) Moench: Biological and pharmacological properties: A review. *Plants*, 11(9), 1244. <https://doi.org/10.3390/plants11091244>
- Catanzaro, M., Corsini, E., Rosini, M., Racchi, M., & Lanni, C. (2018). Immunomodulators inspired by nature: A review on curcumin and echinacea. *Molecules*, 23(11), 2778. <https://doi.org/10.3390/molecules23112778>
- Çalışkan, Ö., & Odabaş, M. S. (2011). Ekinezya (*Echinacea* sp.) türleri, genel özellikleri ve yetiştiriciliği. *Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi*, 26(3), 265-270.
- Dobranghe, E., Peshev, D., Leodolff, B., & Ende, V. W. (2019). Fructans as immunomodulatory and antiviral agents: The case of *Echinacea*. *Biomolecules*, 9(10), 615. <https://doi.org/10.3390/biom9100615>
- Erdem, S., & Ata Eren, P. (2009). Tedavi amacıyla kullanılan bitkiler ve bitkisel ürünlerin yan etkileri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 66(3), 133-141.
- Gezmen Karadağ, M., Türközü, D., & Topağaç Kapucu, D. (2013). Bitkiler ve ilaç etkileşimleri. *Göztepe Tıp Dergisi*, 28(4), 164-170.
- Hosami, F., Manayi, A., Salimi, V., Khodakhah, F., Nourbakhsh, M., Nakstad, B., & Tavakoli-Yaraki, M. (2021). The pro-apoptosis effects of *Echinacea purpurea* and

Cannabis sativa extracts in human lung cancer cells through caspase-dependent pathway. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03487-w>

Kirpi otu. (2024, Mayıs 1). İçinde *Wikipedia*. https://tr.wikipedia.org/w/index.php?title=Kirpi_otu&action=history

McGrowder, D. A., Miller, F. G., Nwokocha, C. R., Anderson, M. S., Wilson-Clarke, C., Vaz, K., Anderson-Jackson, L., & Brown, J. (2020). Medicinal herbs used in traditional management of breast cancer: Mechanism of action. *Medicines*, 7(8), 47. <https://doi.org/10.3390/medicines7080047>

Meeran, M. F. N., Javed, H., Sharma, C., Goyal, S. N., Kumar, S., Jha, N. K., Ojha, S. K., & Uribe, Y. A. H. (2021). Can *Echinacea* be a potential candidate to target immunity, inflammation, and infection – The trinity of coronavirus disease 2019? *Heliyon*, 7(2), e05990. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e05990>

Mother To Baby. (1994). *Fact sheets*. Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). <https://www.mother-to-baby.org/fact-sheets> [Bookshelf ID: NBK582687, PMID: 35951950]

Ogal, M., Johnston, J. L., Klein, P., & Schoop, R. (2021). *Echinacea* reduces antibiotic usage in children through respiratory tract infection prevention: A randomized, blinded, controlled clinical trial. *European Journal of Medical Research*, 26(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00464-0>

Parsons, J. L., Cameron, S. I., Harris, C. S., & Smith, M. L. (2018). *Echinacea* biotechnology: Advances, commercialization and future considerations. *Pharmaceutical Biology*, 56(1), 485-494. <https://doi.org/10.1080/13880209.2018.1414706>

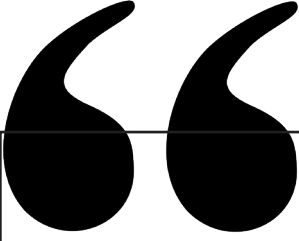
Rondanelli, M., Miccono, A., Lamburghini, S., Avanzato, I., Riva, A., Allegrini, P., Falliva, M. A., Peroni, G., Nichetti, M., & Perna, S. (2018). Self-care for common colds: The pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc, and *Echinacea* in three main immun interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds—Practical advice on doses and on the time to take these nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 5813095. <https://doi.org/10.1155/2018/5813095>

Schapowal, A., Klein, P., & Johnston, S. L. (n.d.). *Echinacea* reduces the risk of recurrent respiratory tract infections and complications: A meta-analysis of randomized controlled trials.

Shafiri-Rad, M., Mnayer, D., Morais-Braga, M. F. B., Carneiro, J. N. P., Bezerra, C. F., Coutinho, H. D. M., Salehi, B., Martorell, M., Contreras, M. D. M., Soltani-Nejad, A., Uribe, Y. A. H., Yousaf, Z., Iriti, M., & Sharifi-Rad, J. (2018). *Echinacea* plants as antioxidant and antibacterial agents: From traditional medicine to biotechnological applications. *Phytotherapy Research: PTR*, 32(9), 1653-1663. <https://doi.org/10.1002/ptr.6130>

Sharif, K. O. M. (2019). *Ekinezyanın yaprak ve çiçek ekstraktlarının antikanser ve bazı biyolojik özelliklerinin incelenmesi* (Yüksek Lisans Tezi). Kastamonu Üniversitesi.

- Shi, Q., Lang, W., Wang, S., Li, G., Bai, X., Yan, X., & Zhang, H. (2021). *Echinacea* polysaccharide attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury via inhibiting inflammation, oxidative stress and the MAPK signaling pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, 47, 243-255. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4856>
- Sun, L. Z., Currier, N. L., & Miller, S. C. (1999). The American coneflower: A prophylactic role involving nonspecific immunity. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 5(5), 437-446. <https://doi.org/10.1089/acm.1999.5.437>
- T. L., T. J., M. A., S. L. H., & M. P. (2020). Antioxidant activity of cichoric acid and alkamides from *Echinacea purpurea* alone and in combination. *Food Chemistry*, 101(1), 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.05.060>
- Vimalanathan, S., Schoop, R., Suter, A., & Hudson, J. (2017). Prevention of influenza virus induced bacterial superinfection by standardized *Echinacea purpurea*, via regulation of surface receptor expression in human bronchial epithelial cells. *Virus Research*, 233, 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2017.01.008>
- Yeşil, R., & Kan, Y. (2013). Konya ekolojik şartlarında yetiştirilen (*Echinacea pallida* ve *Echinacea purpurea*) türlerinin uçucu yağ verimi ve bileşenleri üzerine farklı dozlarda uygulanan organik ve inorganik gübrelerin etkileri. *Selçuk Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 27(1), 14-23.
- Yu, D., Yuan, Y., Jiang, L., Tai, Y., Yang, X., Hu, F., & Xie, Z. (2013). Anti-inflammatory effects of essential oil in *Echinacea purpurea* L. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26(2), 403-408.



Bölüm 4

OBEZİTEDE KAHVERENGİ ADİPOZ DOKUNUN ROLÜ VE BAZI BESİN BİLEŞENLERİ İLE İLİŞKİSİ¹

Serap DEMİR FİLİZ²
Şeyma BOZBAĞ KEÇE³

1 Bu çalışma Şeyma BOZBAĞ KEÇE'nin Dr. Öğr. Üyesi Serap DEMİR FİLİZ Danışmanlığında hazırladığı “Obezitede Kahverengi Adipoz Dokunun Rolü ve Bazı Besin Bileşenleri ile İlişkisi” isimli yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

2 Dr. Öğr. Üyesi Serap DEMİR FİLİZ, İzmir Tınaztepe Üniversitesi, orcid:0000-0002-8804-9719

3 Dyt. Şeyma BOZBAĞ KEÇE, İzmir Tınaztepe Üniversitesi, orcid:0009-0000-0166-1888

1.GİRİŞ

Beslenme, yaşamın devamını sağlamak, sağlığı gözetmek, var olan sağlığı geliştirmek, büyüme ve gelişmenin optimalde sürdürülmesi açısından besinlerin vücuda alınması ve kullanılmasıdır (Balcı ve Küçükkendirci, 2019). Günümüzde görülme sıklığı bakımından bir pandemi haline gelen, kronik bir hastalık olarak kabul edilen “obezite” temelde; besinlerden sağladığımız enerjinin, çeşitli yollar ile harcadığımız enerjiden daha fazla olması durumunda ortaya çıkar, buna ek olarak vücuttaki yağ miktarının, yağsız kütleye oranının artması ile karakterizedir (Altunkaynak ve Özbek 2006). Multifaktöriyel ve karmaşık bir etiyolojiye sahip olan obezite, insan nüfusunun yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, çeşitli komorbiditeleri olan (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, çeşitli kanser türleri, hipertansiyon gibi) birsağlık sorunudur. Obez bireylerin akut/kronik hastalıklara yakalanma riski yüksektir (Çakmak ve Dönmez, 2014).

Obezite günümüzde insan nüfusunun sağlığını olumsuz yönde etkiler ve bu hastalığın tedavisi günümüzde; başta sedanter yaşam alışkanlıklarının bırakılması, günlük fiziksel aktivitenin artırılması, günlük alınan makro ve mikro besin öğelerinin yeterli ve dengeli olması gibi çeşitli faktörlerle tamamlanmaktadır. Günümüzde geleneksel yöntemlerin yanı sıra, yeni tedavi yöntemlerinin ortaya konulması giderek önem kazanmaktadır ve bu bağlamda adipoz dokunun fonksiyonunun her yönüyle ortaya konulması, işlevleri ve metabolik yolları obezite ile mücadelede elzem hususlardan biri olarak görülmektedir (Yusuf, 2017; White, Dewal ve Stanford 2019).

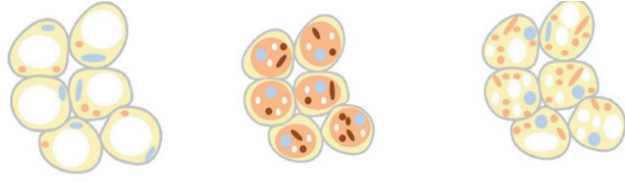
Adipoz doku yapısal ve metabolik işlevsellik olarak temelde beyaz adipoz doku (BAD) ve kahverengi adipoz doku (KAD) olarak 2'ye ayrılmaktadır (Luo ve Liu, 2016). KAD'ın vücuttaki asıl fonksiyonu besin maddelerinden ısı elde etmektir, bu olay “titremesiz termojenez” olarak bilinmektedir. Isı eldesi için KAD, ayırıcı protein 1 (UCP1) olarak adlandırılan eşsiz bir proteini yapısında bulundurmaktadır (Virtue ve Vidal-Puig, 2013). Kahverengi adipositlere (KA) morfolojik olarak benzer,termojenik potansiyeli olan bej adipositlerden (BA) oluşan bej adipoz doku (bAD) ise BAD içerisinde dağılmış olarak bulunabilir. Bej adipositler kronik soğuğa maruz kalma ile sempatik sinir sisteminin (SSS) uyarılması, egzersiz gibi durumlarda Beyaz Adipoz Dokuda ortaya çıkar. “*Esmerleşme veya kahverengileşme*” (derleme içerisinde;“kahverengileşme” olarak ifade edilecektir)olarak adlandırılan bu olayın altta yatan mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (Mulya ve Kirwan, 2016).Yapılan birçok çalışmada KAD ve BA miktarının ve/veya aktivitesinin artırılmasının enerji harcanmasını da dolaylı olarak arttırabilme potansiyeli ile obeziteden korunma veya obezitenin yönetilmesinde olumlu katkılarının olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca beyaz adipoz dokunun vücut ağırlığı hesaba katılmaksızın glikoz ve lipid metabolizması üzerinde yararlı bir etkileri olabileceği de bildirilmektedir (Kim ve Plutzky, 2016; Luo ve Liu 2016; Soler-Vázquez, vd., 2018).

Bu derleme, kahverengi adipoz doku ve bej adipoz dokunun kütle ve/veya aktivitesinin arttırılmasında, kahverengileşme olayının indüklenmesinden sorumlu olan literatürde ön plana çıkan bazı besin bileşenlerinin temel işlev ve mekanizmalarını açıklamayı amaçlamıştır.

1.1. Obezitede Kahverengi ve Bej Adipoz Dokunun Rolü

Kahverengi Adipoz Doku, eskiden sadece uterin yaşamın ilk günlerinde ve yenidoğanda vücut sıcaklığının korunmasında işlevsel olarak bilinirken; günümüzde yetişkinlerde de aktif KAD varlığı keşfedilmiştir (Fenzl ve Kiefer, 2014). Kahverengi adipositlerde trigliseritler sayıca fazla multiokuler yağ damlacıkları halinde depo edilmektedir; beyaz adipositlere kıyasla daha küçük ve daha az lipit içermektedir. Aynı zamanda bu doku yapısında daha fazla kapiller bulundurmakta, SSS tarafından yoğun şekilde uyarılabilmektedir. Bu doku rengini, yapısında çok sayıda bulunan mitokondri, kapiller ve sitokromdan almaktadır (Mermer ve Acar Tek, 2017)(Tablo 1). Bej Adipoz Doku, KAD ve BAD arasında bir ara ürün olarak belirlenmiştir. Beyaz adipositlerin kökeni üzerindeki teoriler; olgun beyaz adipositlerden farklılaşma, farklı bir bej adiposit öncüsünün varlığı ve kahverengi/ beyaz adiposit öncülerinden farklılaşmayı içerse de son yıllarda yapılan çalışmalar bej adipositlerin farklı bir hücre tipi olması yerine kahverengileşmenin BAD'ın bir özelliği olduğunu öne sürmüşlerdir. Kahverengi adipositler ile bej adipositler yoğun mitokondri içerirler, UCP1 varlığı gibi birçok morfolojik ve anatomik olarak benzer özellik gösterebilirler (Kaisanlahti vd., 2019); Rui, 2017).

Kahverengi Adipoz Doku, soğuk ve diyetin besin bileşenleri ile ilişkilitermojenizden sorumludur. Soğuğa yanıt olarak KAD, sempatik sinyal yolu ile etkinleşir. Nörepinefrin, KA'ler üzerinde ki β -3 adrenerjik reseptörleri aktive ederek, hücreiçitrigliserid depolarında lipolizisibaşlatır. Serbest yağ asitleri substrat olarak salınır, bunun sonucu olarak mitokondriyal solunum tetiklenerek mitokondriyal membran potansiyeli artırılabilir. Bununla birlikte, Adenozin Trifosfat (ATP) üretmek yerine mitokondriyal membran potansiyeli, mitokondriyal UCP1 ile ayrıştırılır. Bu da enerjinin ısı olarak dağılmasına neden olur. Bu mekanizma sayesinde KAD'ın enerjitiükettiği gösterilmiştir (Straubve Wolfrum 2015; Kalkan 2018). Kahverengi Adipoz Doku'nunntermojenik potansiyeli mitokondride konumlanan UCP1 varlığı ile ilişkilendirilmektedir (Mermer ve Acar Tek 2017). Güncel literatürde, çeşitli durumlar ile indüklenen KAD aktivitesine, “azalmış vücut ağırlığı”nın eşlik ettiği bildirilmektedir (Atakan vd., 2021). Kahverengi Adipoz Doku transplantasyonun vücut ağırlığı kaybı ve beyaz adipositlerin boyutlarının küçülmesini sağladığı ortaya konulmuştur, bu durum endojen KAD'ı aktive ederek sağlıklı adipoz dokunun yenilenmesinin desteklemesi ile açıklanmaktadır (Payab vd., 2021).



	BEYAZ ADİPOZ DOKU	KAHVRENGİ ADİPOZ DOKU	BEJ ADİPOZDOKU
YERLEŞİM	• Subkutanöz • İntro-abdominal • Epikardiyal • Gonadal	• İnterskapular • Paravertebral • Perirenal • Servikal • Supraklaviküler	• Uygun uyaranlar ile beyaz adipoz doku depolarında ortaya çıkar
MORFOLOJİ	• Küresel	• Eliptik ve beyazdan daha küçük	• Küresel
HÜCRE KOMPOZİSYONU	• Tek lipit damlacığı • Birkaç mitokondri	• Çoklu küçük lipit damlacıkları • Çok sayıda mitokondri	• Uyarımdan sonra küçük lipit damlacıkları • Mitokondri uyarımdan sonra ortaya çıkar
FONKSİYON	• Enerji depolamak	• Harcanan enerji ve ısı üretimi (titremesiz termojenez)	• Termojenik potansiyel
UCP-1	• TESPİT EDİLEMEZ	• POZİTİF	• SİTİMÜLASYONDAN SONRA POZİTİF

Tablo1. Kahverengi, bej ve beyaz adipositlerin morfolojik ve işlevsel özellikleri (El Hadi vd., 2019).

Huo ve ark. çalışmasında, güçlü bir uyaran olan akut soğuğa maruziyetten sonra, Kahverengi Adipoz Doku aktivitesi vehacminin arttığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, Kahverengi Adipoz Dokunun metabolizmanın düzenlenmesinde önemli işlevlerinin de bulunabileceği vurgulanmıştır (Huo vd., 2022). Günde 2 saat boyunca 19°C’de akut soğuğa maruz kalmanın, total vücut enerji harcamasını arttırdığı bilinmektedir. Soğuk kaynaklı total enerji harcamasındaki artışlar, yaş ve yağsız vücut kütesinden bağımsız olarak KAD aktivitesi ile güçlü bir şekilde korelasyon göstermektedir. Altı hafta boyunca 17°C’de günde 2 saat akut soğuğa maruz kalmanın, KAD aktivitesinde ve soğuk kaynaklı termojenezde paralel bir artışı indüklediği, buna eşlik eden vücut yağ kütesinde bir azalmayı desteklediği bildirilmiştir (Yoneshiro vd., 2013). Normal beden kütle indeksine (BKİ) sahip yetişkin erkeklerde yapılan bir çalışmada 24°C termojenik koşullar ile 19°C hafif soğuğa maruz kalmanın, soğuk kaynaklı termojenezi temsil eden enerji harcamasını $6 \pm$

4 ($P<0,05$) arttırdığı; 19°C’de enerji harcamasının ise KAD hacmi arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu bildirilmiştir(Lee vd., 2014).

Beyaz Adipositlerin aktivitesinin uyarılmasının azalmış vücut ağırlığı, insülin direnci ve adipoz doku miktarı ile ilişkilendirildiği çalışmalarda; UCP1 indüksiyonu için dış uyaranlara bağımlılık BAD’ın ayırt edici bir özelliği olduğu gösterilmiştir (Chan vd., 2019; Kajimura vd., 2015). Multi-okulerBA’lar soğuk ve çeşitli uyarıcılara yanıt olarak BAD depolarında ortaya çıkmaktadır. Uzun süreli soğuğa maruz kalma bu depolarda bulunan UCP1+adipositlerin ortaya çıkmasına olanak sağlamakta, bununla birlikte ingual BAD depoları gibi bazı depolar hafif uyarımla bile kahverengileşmeye oldukça duyarlıdır. Erkek farelerde yapılan bir çalışmada,epididimal BAD gibi diğer depoların kahverengileşmeye oldukça dirençli olduğu da bildirilmektedir (Wang ve Seale 2016). Soğuk uygulaması ve egzersiz yapmanın kahverengileşme sürecindeki etkinliği incelendiğinde ise,total enerji harcamasını arttırabileceği varsayılmaktadır (Shams vd., 2023).

Adaptif termojenezin insan vücudunda güçlü enerji harcama fonksiyonuna dayanan KAD, anti-obezite etki sağlaması ve ilişkili çeşitli metabolik hastalıkları tersine çevirmesi için bir strateji olarak kullanılabilir. Buna karşın, iyileştirilmiş metabolik fonksiyonlara ilişkin kanıtlara rağmen literatürde yer alan çalışma sonuçları sınırlı ve çelişkilidir (Liu vd., 2023).

1.2.Diyet Modelleri ve Kahverengi Adipoz Doku Arasındaki İlişki

Literatürde KAD’ı aktive etmenin ve BAD’da bej adipositlerin oluşumunu sağlamanın en etkili yöntemi soğuk sıcaklıklara maruziyet olarak bildirilmektedir. Ancak pratikte kullanımındaki sınırlılıklar bakımından “soğuk uygulamalar” uygun görülmez (Jurado-Fasoli vd., 2021). Bu bağlamda KAD/Bej adipoz dokuyu aktive etmek için önemli bir yaklaşım olarak uygulanan diyet modellerinden sağlanan bazı makro ve mikro besin öğelerinin alımı ön plana çıkmaktadır. Aralıklı oruç (zaman kısıtlamalı), enerji kısıtlaması (hipokalorik) veya ketojenik diyetler gibi diyet modelleri ile yeme alışkanlıklarını stratejik olarak değiştirmek kahverengi adipoz doku ve bej adipositlerin kütlesi ve/veya aktivitesinin artmasını teşvik edebilir, bu nedenle bahsi geçen besin bileşenlerininadiposit doku hücreleri gelişimi/olgunlaşmasında terapötik faydaları olabileceğine dikkat çekilmektedir (Noriega, Yang ve Wang, 2023).

Bu diyet modelleri arasında özellikle “aralıklı oruç” ön plana çıkmaktadır. Aralıklı oruç modelinin vücut ağırlığı kaybı sağlanmasında olumlu etkileri olduğuna dikkat çekilmektedir. Aralıklı oruç modelinin vücut ağırlığı kaybında etkili olduğu düşünülen temelde 3 mekanizma olduğu bilinmektedir (Song ve Kim, 2023). Bunlardan birincisi alternatif gün açlığıdır ve bu modelde oruç tutma günlerinde sıfır enerji değerinde beslenme veya bireyin günlük enerji gereksiniminin %25’ini aşmayacak şekilde beslenmesi hedeflenmektedir. Bu diyet alternatifinde serbest kabul edilen günlerde ise

enerji açısından herhangi bir kısıtlamaya gidilmeyen “aralıklı oruç modeli” önerilmektedir. Düzenlenmiş aralıklı oruç (5:2 modeli), ardışık olmayan 2 günde günlük enerji kısıtlaması uygulanıp, geri kalan diğer günlerde bireyin normal beslenmesine devam etmesi önerilen aralıklı oruç modelidir. En çok bilinen ve göreceli olarak uygulama pratikliği bakımından sıklıkla tercih edilen 16:8 modeli ise, 8 saat enerji kısıtlamasına gidilmeden bir yeme periyodu ve geri kalan 16 saatte ise herhangi bir enerji alımının olmaması gereken aralıklı oruç modeli olarak tanımlanmaktadır (Soran ve Öney, 2022). Literatürde adipoz dokunun, akut açlık tepkisini düzenlenmesinde önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda aralıklı orucun adipoz doku üzerinde bir dizi değişikliklere yol açtığı da bilinmektedir (Verma vd., 2020). Farelerde deri altı beyaz adipoz dokunun incelendiği bir çalışmada, aralıklı oruç uygulamasının UCP-1 proteininin ve ilişkili olarak vücut sıcaklığının artışı ile kahverengileşme tepkisini doğruladığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, bu durumun BAT’taki etkisi tam olarak açıklanamamıştır (Harney vd., 2021). Diğer çalışmalarda, yüksek yağlı diyet ile beslenen obez farelerde aralıklı orucun özellikle deri altı BAD’ta kahverengileşmeyi indüklediği, termojenez ve pro-inflamatuvar belirteçler üzerinde yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Wu vd., 2021; de SouzaMarinho vd., 2020). Aralıklı oruç, soğuk maruziyet ve egzersiz benzer bir mekanizma ile BAD’daki kahverengileşme yolu ile termojenezi teşvik etmenin güçlü bir uyarıcı olduğu düşünülmektedir. Bu durum artan enerji harcamasının yönetiminde farmakolojik olmayan bir yaklaşımı temsil etmesi nedeni ile obeziteyi önlemede etkili bir stratejidir. Literatürde yüksek yağlı diyetin indüklediği obezite modellemesinde ise 2:1 aralıklı oruç (48 saat beslenme, 24 saat açlık) uygulaması, glukoz toleransını iyileştirmede, artan insülin duyarlılığı ve artan enerji harcaması ile ilişkilendirilmiştir (Vo, Zhang ve Sung, 2024). Ketojenik diyet obezitenin tıbbi beslenme tedavisinde kullanılan, insülin duyarlılığını artıran bir diyet modelidir. Ketojenik diyet diyetinde toplam alınan karbonhidrat miktarının sınırlandırıldığı, yağ alımının ise artırıldığı bir diğer alternatif diyet modeli olarak tanımlanır. Ketojenik diyetin KAD ve BAD’ta sırasıyla UCP-1 konsantrasyonu ve UCP-1 gen ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu diyetin BAD’ta UCP-1 seviyelerini indüklediği, KAD’a benzeyen yapısal ve işlevsel özellikler kazandırdığı ve “kahverengileşme” olarak da tanımlanan sürecin karakteristiğini yansıttığı bildirilmiştir (Da Eira vd., 2023; Srivastava vd., 2013). Diyetle enerji kısıtlaması modeli ise adipozite miktarının azaltılması, metabolik sağlığın geliştirilmesi ve sağlıklı yaşam süresinin uzatılması ile ilişkilendirilmektedir (Sheng vd., 2021). Ancak düşük kalorili diyet uygulamaları ile ilişkili literatürde yer alan araştırmalarda ortaya çıkan çelişkili sonuçlar ve altta yatan mekanizmaların net olarak ortaya konulamaması nedeniyle uygulama alanları sınırlıdır. Hipokalorik diyetlerle ilişkili daha ileri ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Sheng vd., 2021).

1.3.Makro Besin Ögesi Bileşenleri ve Kahverengi Adipoz Doku İlişkisi

Termojenik yağın varlığının gösterilmesinden bu yana, bu dokunun fonksiyonel etkilerinden yararlanmak için insan vücudunda kahverengi/bej yağı aktive etmenin anlaşılmasında büyük ölçüde ilerleme kaydedilmiştir. Beslenme, KAD'ı düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Çeşitli çalışmalar diyet makro besin bileşenlerini Kahverengi Adipoz Doku ve bej adipositlerinin gelişimini ve aktivasyonunu destekleyebileceğini göstermiştir (Noriega, Yang ve Wang, 2023).

1.3.1.Karbonhidratlar

İnsanlarda Kahverengi Adipoz Doku işlevi üzerinde doza bağımlı ilişkiyi ortaya koyan çalışmalarda sınırlılıklar olmasına karşın, ilişkili kanıtlar karbonhidratların KAD termojenezini potansiyel olarak arttırabileceği sonucuna varmaktadır. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 15 gün süresince düşük proteinli (%6) ve yüksek karbonhidratlı (%74) bir diyetin bazal/nöradrenalin uyarılı termojenezi arttırdığı; %63 karbonhidrat ve %17 protein içeren izokalorik bir diyetin ise KAD'ta UCP-1 gen ekspresyonunu %60 oranında arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum Kahverengi Adipoz Doku aktivitesindeki artış ile ilişkilendirilmektedir (De Franca vd., 2016). Başka bir çalışmada, tek bir karbonhidrat açısından zengin bir öğünün (CHO oranı:%78 ~ ortalama 1622 kcal) oda sıcaklığında KAD'ın, 18F-FDG alımını uyardığını ve oksidatif metabolizmasını arttırdığını göstermiştir (Din vd., 2018). Bunlara ek olarak, diyetle karbonhidrat alımının insülin salgılanmasını indüklemesi ve insülinin sempatik sinir sistemi üzerindeki dolaylı etkileri ile KAD aktivitesini ve/veya termojenezi arttırdığı ilişkilendirilmiştir (Rahmouni, 2004).

1.3.2. Proteinler

Proteinlerden zengin bir diyetin, ağırlık kaybı ve yağsız kütle kazanımı, yanı sıra adipoz doku hacmini azaltmak için iyi bir strateji olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, diyetle protein alımının artmasına yanıt olarak farelerde ingualBAD'ta UCP-1 ekspresyonunun artış olduğu; bej adipositlerinin sayısının arttığı bildirilmiştir (Madsen vd., 2008). Literatürde UCP-1 indüksiyonu ile birlikte BAD'ın kahverengileşmesi, obezitenin önlenmesi ve ilerlemesinin azalmasıyla ilişkili bulunsa da, proteinlerin KAD üzerindeki etkilerini ortaya koyan çalışmalarda sınırlılıklar nedeniyle bilinmezliğini korumaktadır (Harms ve Seale, 2013).

1.3.3.Yağlar

Kahverengi Adipoz Doku fonksiyonundaki değişimler, obezite ve glikoz metabolizması işlev bozukluklarının patofizyolojisine neden olmaktadır. Yüksek yağlı diyetlerin KAD'taki termojenez üzerindeki etkisi, diyet lipidlerinin adipoz dokuda yağ asidi sentezi üzerindeki baskılayıcı etkileri ile ilişkili olduğu öngörülmektedir. Bu bağlamda literatürde daha çok çalışılan, Ome-

ga-3 yağ asitlerinin KAD'intermojenik potansiyelini arttırdığı, BAD'ta bej adipositlerin gelişimini teşvik ettiği çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Bu etki, KAD aktivitesini ve BAD'ın kahverengileşmesini kontrol eden G-protein bağlantılı reseptör-120 tarafından düzenlenen etki mekanizması ile açıklanmıştır (Quesada-López vd., 2016). Ayrıca, endojen omega-3 doymamış yağ asitlerinin farelerde yüksek yağlı diyetin indüklediği bozulan KAD morfolojisini ve işlevini koruduğu bilinmektedir (Hao vd., 2021). Buna karşın omega-6 yağ asitlerinin KAD üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu ve bu etkinin omega-6 PUFA'nın beyaz adipositlerin sayıca artışı indüklemesi ile ilişkilendirilmiştir (Noriega, Yang ve Wang, 2023). Yapılan deneysel çalışmalarda, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinden dengeli bir diyetin KAD işlevi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Chang ve Kim, 2017). Bu etkilerin altında yatan mekanizmaların tam olarak tanımlanamaması ve KAD fonksiyonunu geliştirmek ve obezite ile ilişkili metabolik olumsuzlukların önüne geçilmesinde Omega-3 ve Omega-6'nın etki mekanizmasının ortaya konulması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

1.4.Mikro Besin Ögesi Bileşenleri ve Kahverengi Adipoz Doku İlişkisi

KAD kütlesi ve/veya aktivitesinin düzenlenmesinde vitamin ve minerallerin rollerine ilişkin literatürdeki araştırmalar halen sınırlılıklarını korumaktadır ve potansiyel etkilerine ve uzun vadeli güvenilirliklerini anlamakta dahil olmak üzere daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.4.1. Vitamin & Mineraller

Beslenme KAD'ın düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda diyet bileşenlerinin KAD ve bej adipositlerin gelişimi ve aktivasyonunu destekleyebileceği çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Özellikle sodyum ve D vitaminine odaklanan çalışmalar umut verici olsa da mikro besin bileşenlerini üzerinde yapılan çalışmalar hala yetersizdir (Noriega, Yang ve Wang, 2023).

1.4.1.1.D vitamini

D vitaminin adipoz dokuda depo edilmesi, D vitamini eksikliği ve obezitenin komorbiditesinden sorumlu ana faktörlerden biri olarak kabul edildiğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Özellikle obez bireylerde, D vitamini eksikliğine sıklıkla rastlanmaktadır ve beden kütle indeksi ve total yağ kütlesinin artışı ile negatif korelasyon göstermektedir. Yüksek yağlı diyet ile indüklenen obez fareler üzerinde yapılan çalışmalarda KAD'ta yağ asitlerinin oksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Marcotrichino vd., 2014). D vitaminin lipit metabolizması üzerindeki etkisinin vitamene verilen genomik ve genomik olmayan tepkilerin bir sonucu olduğu görülmektedir (Szymczak-Pajor vd., 2022). Ancak etki mekanizmasının tam olarak ortaya konulamaması neticesinde daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.4.1.2. Sodyum

Vücutta vital rolleri olan sodyumun diyetteki ana kaynağı olan sofr tuzu kullanılarak yapılan çalışmalarda yüksek miktarlardaki tuz alımının KAD'ta UCP-1 ekspresyonunu önemli ölçüde arttırdığı ortaya konulmuştur. Artan tuz alımı ve buna paralel olarak termojenezdeki görülen artış, obeziteye karşı koymak için kullanılıp kullanılmayacağı ve fazla tuz tüketiminin başta kardiyovasküler hastalık riskini arttırması gibi bir dizi olumsuz etkisi nedeniyle potansiyel bir hedef olarak sınırlılığını korumaktadır (Wu, vd., 2023).

1.4.2. Fitokimyasallar

Termojenez, kimyasal enerjiyi ısıya dönüştürme işlemi olarak tanımlanmaktadır. "Titreyen termojenez" ısı üretmek için hızlı kas seğirmelerini kullanırken; Kahverengi Adipoz Doku "titremeyen veya uyarlanabilir termojenez" adı verilen bir süreçte ısı üretmek için özelleşmiştir. Obezitede KAD'ın en belirgin özelliği UCP-1 sayesinde titremesiz termojenez aracılığıyla total enerji harcanmasındaki arttırmasıdır (Azhar vd., 2016).

Yukarıda bahsedilen soğuk uygulama, egzersiz yapmak gibi değişkenlerin yanı sıra, acı biberin önemli bir bileşeni olan "kapseisin ve kapsinoidler", kahvede ve çay da bulunan "kateşin ve kafein", zencefilde bulunan "kurkumin", bitki dokularında bulunan berberin ve çeşitli meyvelerde bulunan "resveratrol" gibi bazı fitokimyasalların Beyaz Adipoz Doku'da kahverengileşmeyi indüklediği gösterilmiştir. Kahverengi Adipoz Doku kütle ve/veya aktivitesindeki artış yanı sıra, enerji ve lipid metabolizmasındaki çeşitli mekanizmalar aracılıhtekin rolleri bilinmektedir. Literatürde ön plana çıkan bu mikro besin bileşenlerinin potansiyel bir anti-obezite ajanı olabilecekleri dikkat çekicidir (Horvath ve Wolfrum, 2020; Suchacki ve Stimson, 2021).

1.4.2.1. Kapseisin ve kapsinoidler

Kapsaisin, "vanilloidler" adı verilen bir grupta tanımlanır; birçok ülke mutfağında ise besin hazırlama sırasında sıklıkla kullanılan acı biberin başlıca keskin maddesinden biri olan doğal bir bileşendir. Bu fitokimyasalın yaygın olarak tanımlanan etki mekanizması, kalsiyum geçirgen Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 1 (TRPV1) kanallarının aktivasyonu üzerinden açıklanmaktadır (Pasierski ve Szulczyk, 2022). Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 1 reseptörünün güçlü bir aktive edicisi olan kapsaisin; termojenik etkinliği nedeniyle obezitenin tıbbi beslenme tedavisinde kullanılabilir. Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 1 ve UCP1'den yoksun farelerde, kapsaisin analoğu olan kapsinoidlerin termojenik etkinliğinin olabileceği bildirilmiştir (Saito vd., 2020). Kapsaisin ve kapsinoidler özellikle de 10mg/gün gibi yüksek dozlarda alındığında bu etkinliklerini insan ve hayvan çalışmalarında gösterebilmektedir (Okla vd., 2017).

Literatürde, “kahverengileşme”nin obezitedegünlük total enerji harcanmasını artırdığı bildirilmiştir (Marlatt ve Ravussin, 2017). Kahverengileşme olayı sonucunda, TRPV1 kanallarının aktivasyonun obeziteye karşı etkili bir strateji olabileceği tahmin edilmektedir (Baskaran vd., 2016). Randomize plasebo kontrollü bir insan çalışmasında (n=18, 20-32 yaş, sağlıklı erkekler), 2 saat süresince 19°C soğuk sıcaklığa maruziyetin, 8F-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET)’e, tabi tutulmuş olup kapsinoidlerin oral yolla alınmasından sonra total enerji harcaması ve vücut sıcaklıkları izlenmiştir. Aynı çalışmada, sıcak koşullar altında (27°C), 2 saat süresince katılımcılar izlenmiş ve çalışmanın sonucunda, KAD pozitif grupta enerji harcaması 1 saatte $15,2 \pm 2,6$ kJ/saat ve BAT-negatif grupta $1,7 \pm 3,8$ kJ/saat arttığı (P < 0,01), bu bağlamda kapsinoid alımının insanlarda KAD aktivasyonu yoluyla enerji harcanmasını arttırabileceği gösterilmiştir (Yoneshiro vd., 2012). Farklı bir çalışmada, oral kapsinoid takviyesinden 2 saat sonra, 19°C’de akut soğuğa maruz kalmanın soğuk kaynaklı total enerji harcamasını artırdığı; yağlı/yağsız kütleden bağımsız olarak KAD aktivitesi ile güçlü bir korelasyon ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, 6 hafta süresince, 17°C’de günde 2 saat soğuğa maruz kalmanın, KAD aktivitesin ve soğuk kaynaklı total enerji harcamasında artışa neden olabileceği, toplam vücut yağ kütlesinin azalabileceği vurgulanmıştır (Yoneshiro vd., 2013). Başka bir çalışmada, oral tek doz kapsinoid alımının, kapsinoid grubunda kızılötesi termografi ile ölçülen servikap-supraklaviküler bölgede enerji harcaması, yağ oksidasyonu ve ısı çıkışında önemli artışlara neden olabileceği gösterilmiştir (Ang vd., 2017). Çapraz tasarımlı bir çalışmada ise 12 mg/gün oral kapsinoid takviyesinin veya ≤ 2 saat soğuk maruziyetin (14,5 °C), KAD üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kapsinoidler ve soğuğa maruz kalmanın total enerji harcamasını arttırdığı önceki çalışmalarla benzer mekanizmalarla açıklanmıştır. Aynı çalışmada, bu uygulamanın total enerji harcamasında 2 kat artışa neden olduğu; kapsinoidlere kıyasla daha yüksek yağ oksidasyonu, insülin duyarlılığı ve HDL-Kolestrolü indüklediği de bildirilmiştir (Sun vd., 2018).

1.4.2.2. Kafein ve kateşinler

Kafein (1,3,7-trimetilksantin) kakao, çay ve kahve gibi besinlerde doğal olarak bulunan bitkisel uyarıcı özellikte alkaloid türevidir. Günümüzde birçok besin bileşeni (uyarıcı etkinliği olan) yiyecek/içeceklere eklenmektedir. Bu besin bileşenleri merkezi sinir sistemini etkileyerek yorgunluğu azaltabilirler, doğru miktarlarda tüketimleri ile potansiyel etkinlikleri görülebilir (Yıldırım, 2023).

Kahve de bulunan fonksiyonel besin bileşeni kafeinin, obez ve/veya obez olmayan bireylerde lipoliz, termojenez ve insülin salgılanmasını indüklediği gösterilmiş olmasına rağmen, insan çalışmalarında vücut ağırlığı ile ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır (Van Schaik vd., 2021). Sağlıklı yetişkin erkeklerde yapılan bir çalışmada, katılımcılara ortalama 375 mg (~5 mg/kg)

kafein içeren kapsül, plasebo ile verilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, kafein takviyesinin takviye sonrasında ilk 30 dakika içerisinde, sağlıklı/aktif genç erkeklerde akut termojenik KAD aktivitesini indüklediği; Kahverengi Adipoz Doku aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (Pérez vd., 2021). Plasebo kontrollü bir başka insan çalışmasında, 65 mg kafein içeren içecek tüketiminin katılımcılarda KAD ile yer alan supraklaviküler bölgenin sıcaklığını arttırdığı vurgulanmış; insanlarda KAD aktivasyonunu artırdığı öne sürülmüştür. Bir başka çalışmada ise kafeinin, iskelet kası irisin üretiminde PGC-1 α 'yı aktive etmek suretiyle adipozitenin azalmasında kritik öneme sahip olduğu da saptanmıştır. Kafein, kastan irisini bahsi geçen süreç ile tetikleyerek BAD'ın kahverengileşmesini teşvik etmiştir (Liu vd., 2023).

Kahverengi Adipoz Doku termojenezini aktive eden bir diğer besin bileşeni grubu ise, yeşil çayda fazla miktarda bulunan “kafein” ve “kateşinler”-dir (Saito vd., 2020). Bir insan çalışmasında, uzun süreli kateşin tüketiminin KAD metabolizmasına etkisini değerlendirmiş vekateşin içeceğinin (615 mg kateşin; 77 mg kafein içeren) tüketimi sonrasında total enerji harcaması ölçülmüştür. Kateşin içeceği tüketimi, metabolik olarak Kahverengi Adipoz Dokusu aktif olan bireylerde (n=9) total enerji harcaması miktarı artmış; total enerji harcanmasında KAD ve kateşin alımı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir ($\beta = 0.496$, $P = 0.003$) (Yoneshiro vd., 2017). Çift kör bir başka çalışmada (n=22, sağlıklı kadın), 12 hafta süresince her gün kateşinden zengin (540mg/gün) içecek veya plasebo içeceği katılımcılara verilmiştir. Bu çalışma sonucunda, belirlenen süre boyunca düzenli olarak kateşin içeceği tüketenlerde BAT yoğunluğu artmış (%18,8); ekstraselüler lipid seviyeleri (%17,4) azalmıştır (Nirengi vd., 2016). Optimal yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda çay kateşin alımının, KAD'da UCP-1 ekspresyonunda artış; BAD kütlelerinde ise azalmaya neden olduğu da bildirilen diğer sonuçlardandır (Chen vd., 2017).

1.4.2.3. Kurkumin

Kurkumin, zerdeçaldan (*Curcuma longa*) ekstrakte edilen aktif bir besin bileşenidir. Bir derlemede antioksidan ve anti-inflamatuar etkinliği nedeniyle kurkiminin romatoid artrit, çeşitli kanser türleri, nörodejeneratif bozukluklar, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi kronik hastalıkların görülme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (Zhao vd., 2021). Bir rat çalışmasında (50 gün, 50 ila 100 mg/kg/gün kurkumin), günlük toplam enerji alım miktarı değiştirilmeden, takviye olarak kurkimin takviyesi yapılmasının toplam vücut ağırlığı ve yağ kütlelerini azalttığı, soğuğa karşı toleransı arttırdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, altta yatan mekanizma ise bej adipositlerin ortaya çıkması ve ingualBAD'da termojenik gen ekspresyonu yanı sıra mitokondriyal biyogenezin artması ile açıklanmıştır (Wang vd., 2015). Bir başka çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen farelere kurkimin takviyesi yapılmasının hafif soğuğa maruz kalmanın ardından enerji harcaması

ve adaptif termojenezde bir artışa neden olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada KAD'ın aktivitesinden sorumlu olan UCP-1 ekspresyonunun arttığı da bildirilmiştir (Song vd., 2018). Literatürde var olan güncel diğer çalışmalarda da benzer şekilde, kurkumin desteğinin UCP-1 gen ekspresyonunu uyardığı; deri altı BAD'da kahverengi benzeri bej adipositlerini önemli derece artırdığı; kahverengileşmeyi sağlayan plazma nörepinefrin seviyelerini yükselttiği saptanmıştır. Bu mekanizmalarla ilişkili olarak, kurkuminin total enerji harcanmasını arttırarak anti-obezite etkinliği gösterebileceği de vurgulanmıştır (Wang vd., 2015; Nishikawa vd., 2018; Zhao vd., 2021).

1.4.2.4. Ön Plana Çıkan Diğer Besin Bileşenleri

Berberin, eskiden bu yana diyare tedavisinde kullanılan, son yıllarda ise çeşitli potansiyel etkinlikleri ile araştırmalara konu olan, *Rhizoma Coptidis*'ten izole edilen aktif bir besin bileşenidir. Kahverengi Adipoz Doku'da termojenez düzenleyebileceği, bu etkisinin AMPK/PGC-1 α 'ya bağımlı olduğunu bildirilmiştir (Zhang vd., 2014). Berberin takviyesi verilen bir grupta, Kahverengi Adipoz Dokuda UCP-1 ekspresyonunun, istatistiksel anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir (Xu vd., 2021). Albino sıçanlarda yapılan bir başka laboratuvar çalışmasında (n=42, erkek), berberinin bej adipositlerin ortaya çıktığı inguinal BAD'ta kahverengileşmeyi teşvik eden biyobelirteçlerin ekspresyonunu indüklediği; yüksek yağlı diyetlerle bozulmuş lipid profilini olumlu yönde etkilediği de bildirilmiştir. Aynı çalışmada, bahsi geçen mekanizmalar üzerindeki olumlu etkinliği nedeniyle berberinin etkili ve güvenli bir anti-obezite ajanı olabileceği de vurgulanmıştır (Abdelrahman vd., 2022; Wu vd., 2020).

Kahverengi adipoz doku üzerinde etkinliği tartışılan bir diğer fonksiyonel besin bileşeni olan "Resveratrol" üzüm gillerinde, meyvelerde ve yer fıstığında zengin olarak bulunan, iki yapısal izomeri bulunan fitoaleksindir. Bir sıçan çalışmasında, resveratrol takviyesinin (30 mg/kg/gün) UCP-1 ekspresyonu ve KAD'ın aktivasyonunda artışı indüklediği, dolayısıyla total enerji harcanmasını arttırdığı bildirilmiştir (Alberdi vd., 2013). Aynı zamanda, fare modellerinde anti-obezite etkinliği olan AMPK α 1'i aktive ederek kahverengi adipojenik belirteçlerin ekspresyonunu teşvik ettiği; inguinal KAD'da kahverengi adiposit oluşumunu desteklediği de bildirilmiştir (Wang vd., 2017).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Son yıllarda yapılan çalışmalar, Kahverengi adipoz doku ve bej adipoz dokunun yaşla ilişkili olarak miktar ve etkinliğinin azaldığına vurgu yapmaktadır. Yukarıda bahsi geçen makro ve mikro besin bileşenleri ve diyet modellerinin toplam enerji harcanmasını artırdığı, dolayısıyla obezite ve komorbiditelerine karşı kullanılabilecek yeni terapötik ajanlar olabileceğini olasıdır. Bu derlemede verilen çalışmaların tüm sonuçları büyük ölçüde benzer nitelikte olup şöyle özetlenebilir; (a) KAD'ın aktivitesi ve/veya kütlelerini arttırabilirler (Martins vd., 2023), (b) KAD'ın aktivitesinin arttırılması ve

BAD'da gerçekleşen “kahverengileşme” olarak isimlendirilen sürecin, toplam enerji harcanması arttırılabileceği, dolayısıyla obezitenin tıbbi beslenme tedavisinde kullanılabileceği unutulmamalıdır (Bargut vd., 2017; Thyagarajan ve Foster, 2017). Öte yandan ise, literatürde bazı çalışmalar oluşabilecek kalıcı “hipermetabolik” ve “katabolik” durumun, kanser kaşeksisi ve ateroskleroz gelişimini indükleyebileceği gibi bir dizi olumsuz olaylara da sebep olabileceğini bildirmektedir (Kir et al. 2014; Randal et al. 2015). İnsan çalışmaları sınırlı olan, “kahverengi adipoz doku transplantasyonu” transplant kaynaklarının hali hazırda sınırlı olması ve bu konu üzerinde KAD mühendisliği devreye girse bile bu progenitör hücrelerin hayatta kalma oranlarının düşük olması nedeniyle hala tartışılan başlıklar arasında yer almaktadır (White, Dewal ve Stanford 2019). Sonuç olarak, Kahve Adipoz Doku ve “kahverengileşme” olayı, pozitif enerji dengesinin tersine çevrilmesinde, bazal metabolizma hızının artırılmasında umut vaat edicidir. Derlemede ele alınan bu konunun obezitenin tıbbi beslenme tedavisinde etkili olarak kullanılabileceği kanısına varmak ve diyet modelleri ve bazı makro ve mikro besin bileşenlerinin Kahverengi Adipoz Doku üzerindeki mekanizmalarının daha net ortaya konulması hususunda insanlar üzerinde daha geniş kapsamlı ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Abdelrahman, R. A., Abdel-monsif, D. A., Farghaly, E. F., Abounazel, M. W., & Zaki, E. I. (2022). The effect of Berberine on obesity through browning of the inguinal white adipose tissue of male rats. *Egyptian Journal of Histology*, 45(4), 1017-1034. <https://doi.org/10.21608/EJH.2021.78368.1494>
- Alberdi, G., Rodríguez, V. M., Miranda, J., Macarulla, M. T., Churrua, I., & Portillo, M. P. (2013). Thermogenesis is involved in the body-fat lowering effects of resveratrol in rats. *Food Chemistry*, 141(2), 1530-1535. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.03.085>
- Altunkaynak, B.Z., Özbek, E., 2006. Obezite: Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. *Van Tıp Dergisi*, 13(4), 138-142.
- Ang, Q. Y., Goh, H. J., Cao, Y., Li, Y., Chan, S. P., Swain, J. L., Henry, C. J., & Leow, M. K. (2017). A New Method of Infrared Thermography for Quantification of Brown Adipose Tissue Activation in Healthy Adults (TACTICAL): A Randomized Trial. *The Journal of Physiological Sciences : JPS*, 67(3), 395-406. <https://doi.org/10.1007/s12576-016-0472-1>
- Atakan, M. M., Koşar, Ş. N., Güzel, Y., Tin, H. T., Yan, X. (2021). The Role of Exercise, Diet, and Cytokines in Preventing Obesity and Improving Adipose Tissue. *Nutrients*, 13(5), 1459. <https://doi.org/10.3390/nu13051459>
- Azhar, Y., Parmar, A., Miller, C. N., Samuels, J. S., & Rayalam, S. (2016). Phytochemicals as novel agents for the induction of browning in white adipose tissue. *Nutrition & Metabolism*, 13(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0150-6>
- Balcı, H., Küçükendirci, H. (2019). Obezite ve Obezite Cerrahisinde Beslenme. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 12(2), 45-50.
- Bargut, T.C.L., Souza-Mello, V., Aguila, M.B., Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2017). Browning of White Adipose Tissue: Lessons From Experimental Models. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 31(1). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0051>
- Baskaran, P., Krishnan, V., Ren, J., Thyagarajan, B. (2016). Capsaicin Induces Browning of White Adipose Tissue and Counters Obesity by Activating TRPV1 Channel-Dependent Mechanisms. *British Journal of Pharmacology*, 173(15), 2369-2389. <https://doi.org/10.1111/bph.13514>
- Chan, M., Lim Y.C., Yang, J., Namwanje, M., Liu, L., Qiang, L. (2019). Identification of a Natural Beige Adipose Depot in Mice. *Journal of Biology and Chemistry*, 294(17), 6751-6761. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006838>
- Chang, E., Kim, Y. (2017). Vitamin D Insufficiency Exacerbates Adipose Tissue Macrophage Infiltration and Decreases AMPK/SIRT1 Activity in Obese Rats. *Nutrients*, 9, 338.
- Chen, L. H., Chien, Y. W., Liang, C. T., Chan, C. H., Fan, M. H., & Huang, H. Y. (2017). Green tea extract induces genes related to browning of white adipose tissue and li-

- mitsweight-gain in highenergydiet-fed rat. *FoodNutritionResearch*. 61,1347480. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1347480>
- Çakmak, B.B., Dönmez, A., 2014. Obeziteye Multidisipliner Yaklaşım. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmaları Dergisi*, 3, 142-149.
- Da Eira, D., Jani, S., Stefanovic, M., Ceddia, R. B. (2023). TheKetogenicDietPromotesTriacylglycerolRecycling in White AdiposeTissueandUncoupledFatOxidation in Brown AdiposeTissue, but does not ReduceAdiposity in Rats. *TheJournal of NutritionalBiochemistry*, 120, 109412. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109412>
- de França, S. A., Dos Santos, M. P., Przygodda, F., Garófalo, M. A. R., Kettelhut, I. C., Magalhães, D. A., Kawashita, N. H. (2016). A Low-Protein, High-CarbohydrateDietStimulatesThermogenesis in the Brown AdiposeTissue of Ratsvia ATF-2. *Lipids*, 51, 303-310.<https://doi.org/10.1007/s11745-016-4119-z>
- de SouzaMarinho, T., Ornellas, F., Aguila, M. B.,Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2020). Browning of theSubcutaneousAdipocytes in Diet-inducedObese Mouse SubmittedtoIntermittentFasting. *Molecularand Cellular Endocrinology*, 513, 110872.<https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110872>
- Din, M. U., Saari, T., Raiko, J., Kudomi, N., Maurer, S. F., Lahesmaa, M., Virtanen, K. A. (2018). PostprandialOxidativeMetabolism of Human Brown FatIndicatesThermogenesis. *Cell Metabolism*, 28(2), 207-216.<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.020>
- El Hadi, H., DiVincenzo, A., Vettor, R., Rossato, M. (2019). Foodingredientsinvolved in white-to-brownadiposetissueconversionand in calorieburning. *Frontiers in Physiology*, 9, 430296.<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01954>
- Fenzl, A., Kiefer, F.W. (2014). Brown AdiposeTissueandThermogenesis. *HormoneMolecularBiologyandClinicalInvestigation*, 19(1), 25-37.<https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0022>
- Hao L., Chen C.-Y., Kang J., Nie Y. (2021). Endogenous Omega-3 PolyunsaturatedFattyAcidsPreservedMorphologyandFunction of Brown FatImpairedby High-Fat-DietFeeding in Mice. *CurentDevelopments inNutrition*, 5,1214. doi: 10.1093/cdn/nzab055_024
- Harms M., Seale P. (2013). Brown andBeigeFat: Development, FunctionandTherapeuticPotential. *Natural Medicine*. 19, 1252–1263. 10.1038/nm.3361
- Harney, D. J., Cielesh, M., Chu, R., Cooke, K. C., James, D. E., Stöckli, J., Larance, M. (2021). Proteomics Analysis of AdiposeDepotsAfterİntermittentFasting-RevealsVisceralFatPreservationMechanisms. *Cell Reports*, 34(9).<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108804>
- Horvath, C., Wolfrum, C. (2020). Feedingbrownfat: dietaryphytochemicalstargeting-non-shiveringthermogenesistocontrol body weight. *Proceedings of theNutritionSociety*, 79(3), 338-356.<https://doi.org/10.1017/S0029665120006928>

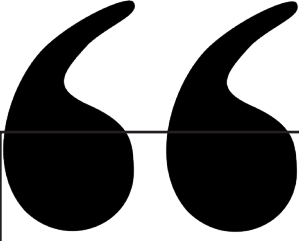
- Huo, C., Song, Z., Yin, J., Zhu, Y., Miao, X., Qian, H., & Zhou, L. (2022). Effect of Acute Cold Exposure on Energy Metabolism and Activity of Brown Adipose Tissue in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Physiology*, 13, 917084. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.917084>
- Jurado-Fasoli, L., Merchan-Ramirez, E., Martinez-Tellez, B., Acosta, F. M., Sanchez-Delgado, G., Amaro-Gahete, F. J., MuñozHernandez, V., Martinez-Avila, W. D., Ortiz-Alvarez, L., Xu, H., AriasTéllez, M. J., Ruiz-López, M. D., Llamas-Elvira, J. M., Gil, Á., Labayen, I., & Ruiz, J. R. (2021). Association Between Dietary Factors and Brown Adipose Tissue Volume/¹⁸F-FDG Uptake in Young Adults. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(4), 1997–2008. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.020>
- Kalkan, İ., (2018). Brown Adipose Tissue and Metabolic Winter Hypothesis: A Key To Solving Obesity?. *Sportmetre*, 16(3), 28-38.
- Kaisanlahti, A., Glumoff, T., (2019). Browning of White Fat: Agents and Implications for Beige Adipose Tissue to Type 2 Diabetes. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 75, 1-10. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0022>
- Kajimura, S., Spiegelman, B.M., Seale, P. (2015). Brown and Beige Fat: Physiological Roles Beyond Heat-Generation. *Healthy & Human Services Public Access*, 22(4), 546-559. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.007>
- Kim, S.H., Plutzky, J. (2016). Brown Fat and Browning for the Treatment of Obesity and Related Metabolic Disorders. *Diabetes & Metabolism Journal*, 40(1), 12-21. <https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.1.12>
- Kir, S., White, J.P., Kleiner, S., Kazak, L., Cohen, P., Baracos, V.E., Spiegelman, B.M. (2014). Tumor-derived PTHrP Triggers Adipose Tissue Browning and Cancer Cachexia. *Nature*, 513(7516), 100–104. <https://doi.org/10.1038/nature13528>.
- Lee, P., Smith, S., Linderman, J., Courville, A. B., Brychta, R. J., Dieckmann, W., & Celi, F. S. (2014). Temperature-Acclimated Brown Adipose Tissue Modulates Insulin-Sensitivity in Humans. *Diabetes*, 63(11), 3686-3698. <https://doi.org/10.2337/db14-0513>
- Liu, C., Li, Y., Song, G., Li, X., Chen, S., Zou, D., & Yan, Y. (2023). Caffeine promotes the production of Irisin in muscles and thus facilitates the browning of white adipose tissue. *Journal of Functional Foods*, 108, 105702. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105702>
- Liu, X., Zhang, Z., Song, Y., Xie, H., Dong, M. (2023). An Update on Brown Adipose Tissue and Obesity Intervention: Function, Regulation and Therapeutic Implications. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1065263. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1065263>
- Luo, L., Liu, M. (2016). Adipose Tissue in Control of Metabolism. *Journal of Endocrinology*, 231(3), 77-99. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0211>
- Madsen, L., Pedersen, L. M., Liaset, B., Ma, T., Petersen, R. K., van den Berg, S., Pan, J., Müller-Decker, K., Dülsner, E. D., Kleemann, R., Kooistra, T., Døskeland, S. O., Kristiansen, K. (2008). cAMP-Dependent Signaling Regulates the Adi-

- pogenicEffectof n-6 PolyunsaturatedFattyAcids. *TheJournal of biologicalchemistry*, 283(11), 7196–7205. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707775200>
- Marcotorchino, J., Tourniaire, F., Astier, J., Karkeni, E., Canault, M., Amiot, M. J., Bendahan, D., Bernard, M., Martin, J. C., Giannesini, B., Landrier, J. F. (2014). Vitamin D ProtectsAgainstDiet-InducedObesitybyEnhancingFattyAcidOxidation. *TheJournal of NutritionalBiochemistry*, 25(10), 1077–1083. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.05.010>
- Marlatt, K. L., Ravussin, E. (2017). Brown AdiposeTissue: An Update on RecentFindings. *CurrentObesityReports*, 6(4), 389–396. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0283-6>
- Martins, B. C., Soares, A. C., Martins, F. F., de Castro Resende, A., Inada, K. O. P., Souza-Mello, V., &Daleprane, J. B. (2023). Coffeconsumptionpreventsobesity-relatedcomorbiditiesandattenuatesbrownadiposetissuewhitening in high-fat-diet-fed mice. *TheJournal of NutritionalBiochemistry*, 117, 109336. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109336>
- Mermer, M., Acar Tek, N. (2017). Adipoz Doku ve Enerji Metabolizması Üzerine Et-kileri. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8(3), 40-46.
- Mulya, A., Kirwan, J.P. (2016). Brown andBeigeAdiposeTissueTherapyforObesityandItsComorbidites?. *EndocrinologyandMetabolismClinics of North America*, 45(3), 605-621.<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.010>
- Nirengi, S., Amagasa, S., Homma, T., Yoneshiro, T., Matsumiya, S., Kurosawa, Y., &Hamaoka, T. (2016). Daily ingestion of catechin-richbeverageincreasesbrownadiposetissuedensityanddecreasesextramyocellularlipids in healthyyoungwomen. *Springerplus*, 5, 1-9. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3029-0>
- Nishikawa, S., Kamiya, M., Aoyama, H., Nomura, M., Hyodo, T., Ozeki, A., &Tsuda, T. (2018). HighlyDispersibleandBioavailableCurcumin but not NativeCurcuminInduces Brown-LikeAdipocyteFormation in Mice. *MolecularNutrition&FoodResearch*, 62(5), 1700731. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700731>
- Noriega, L., Yang, C. Y., Wang, C. H. (2023). Brown FatandNutrition: ImplicationsforNutritionalInterventions. *Nutrients*, 15(18), 4072. <https://doi.org/10.3390/nu1518407>
- Okla, M., Kim, J., Koehler, K., Chung, S. (2017). DietaryFactorsPromoting Brown andBeigeFat Development andThermogenesis. *Advances in Nutrition*, 8(3), 473–483.<https://doi.org/10.3945/an.116.014332>
- Pasierski, M., Szulczyk, B. (2022). BeneficialEffects of Capsaicin in Disorders of the Central NervousSystem. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(8), 2484. <https://doi.org/10.3390/molecules27082484>
- Payab, M., Abedi, M., ForoughiHeravani, N., Hadavandkhani, M., Arabi, M., Tayanloo-Beik, A., Arjmand, B. (2021). Brown AdiposeTissueTransplantation as a NovelAlternativetoObesityTreatment: A SystematicReview. *International Journal of Obesity*, 45(1), 109-121.<https://doi.org/10.1038/s41366-020-0616-5>

- Rahmouni, K. (2004). Hypothalamic P13K and MAPK Differentially Mediate Regional Sympathetic Activation to Insulin. *The Journal of Clinical Investigation*, 114, 625-628. <https://doi.org/10.1172/JCI21737>
- Randall, S. M., Fear, M. W., Wood, F. M., Rea, S., Boyd, J. H., Duke, J. M. (2015). Long-Term Musculoskeletal Morbidity After Adult Burn Injury: A Population-Based Cohort Study. *BMJ Open*, 5(9). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009395>
- Rui, L. (2017). Brown and Beige Adipose Tissue in Health and Disease. *Healty & Human Services Public Access*, 7(4), 1281-1306. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170001>.
- Saito, M., Matsushita, M., Yoneshiro, T., Okamatsu-Ogura, Y. (2020). Brown adipose tissue, diet-induced thermogenesis, and thermogenic food ingredients: from mice to men. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 533838. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00222>
- Shams, S., Amirinejad, M., Amani-Shalamzari, S., Rajabi, H., Suzuki, K. (2023). Swimming in Cold Water Upregulates Genes Involved in Thermogenesis and the Browning of White Adipose Tissues. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 265, 110834. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2023.110834>
- Sheng, Y., Xia, F., Chen, L., Lv, Y., Lv, S., Yu, J., Ding, G. (2021). Differential Responses of White Adipose Tissue and Brown Adipose Tissue to Calorie Restriction During Aging. *The Journals of Gerontology: Series A*, 76(3), 393-399. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa070>
- Soler-Vázquez, M.C., Mera, P., Zagmutt, S., Serra, D., Herrero, L. (2018). New Approaches Targeting Brown Adipose Tissue Transplantation as a Therapy in Obesity. *Biochemical Pharmacology*, 155, 346-355. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.07.022>
- Song, Z., Revelo, X., Shao, W., Tian, L., Zeng, K., Lei, H., & Jin, T. (2018). Dietary curcumin intervention targets mouse white adipose tissue inflammation and brown adipose tissue UCP1 expression. *Obesity*, 26(3), 547-558. <https://doi.org/10.1002/oby.22110>
- Song, D. K., Kim, Y. W. (2023). Beneficial Effects of Intermittent Fasting: A Narrative Review. *Journal of Yeungnam Medical Science*, 40(1), 4-11. <https://doi.org/10.12701/jyms.2022.00010>
- Soran, Z., Öney, B. (2022). Aralıklı Orucun Obezite Üzerine Etkisi. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 5(3), 27-39.
- Srivastava, S., Baxa, U., Niu, G., Chen, X., Veech, R. L. (2013). A Ketogenic Diet Increases Brown Adipose Tissue Mitochondrial Proteins and UCP1 Levels in Mice. *IU-BMB Life*, 65(1), 58-66. <https://doi.org/10.1002/iub.1102>
- Straub, L., Wolfrum, C. (2015). FGF21, Energy Expenditure and Weight Loss- How Much Brown Fat Do You Need?. *Molecular Metabolism*, 4(9), 605-609. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.06.008>

- Suchacki, K.J., Stimson, R.H. (2021). Nutritional Regulation of Human Brown Adipose Tissue. *Nutrients*, 13(6): 1748. <https://doi.org/10.3390/nu13061748>
- Sun, L., Camps, S. G., Goh, H. J., Govindharajulu, P., Schaefferkoetter, J. D., Townsend, D. W., Verma, S. K., Velan, S. S., Sun, L., Sze, S. K., Lim, S. C., Boehm, B. O., Henry, C. J., & Leow, M. K. (2018). Capsinoids Activate Brown Adipose Tissue (BAT) With Increased Energy Expenditure Associated with Subthreshold 18-fluorine Fluorodeoxyglucose Uptake in BAT-Positive Humans Confirmed by Positron Emission Tomography Scan. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 107(1), 62–70. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx025>
- Szymczak-Pajor, I., Miazek, K., Selmi, A., Balcerczyk, A., Śliwińska, A. (2022). The Action of Vitamin D in Adipose Tissue: Is There the Link between Vitamin D Deficiency and Adipose Tissue-Related Metabolic Disorders?. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 956. <https://doi.org/10.3390/ijms23020956>
- Thyagarajan, B., Foster, M. T. (2017). Beiging of White Adipose Tissue as a Therapeutic Strategy for Weight Loss in Humans. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 31(2), 20170016. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0016>
- Van Schaik, L., Kettle, C., Green, R., Irving, H. R., Rathner, J. A. (2021). Effects of caffeine on brown adipose tissue thermogenesis and metabolic homeostasis: a review. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 621356. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.621356>
- Verma, N., Thakkar, N., Phillips, J., Ealey, K., Sung, H. K. (2020). Dynamic Remodeling of White Adipose Tissue by Intermittent Fasting. *Current Opinion in Food Science*, 34, 21-29.
- Virtue, S., Vidal-Puig, A. (2013). Assessment of Brown Adipose Tissue Function. *Frontiers in Physiology*, 4(4), 128. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00128>
- Vo, N., Zhang, Q., Sung, H. K. (2024). From Fasting to Fat Reshaping: Exploring the Molecular Pathways of Intermittent Fasting-Induced Adipose Tissue Remodeling. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 27. <https://doi.org/10.3389/jpps.2024.13062>
- Yıldırım, U. C. (2023). Kafein ve Sportif Performans. *Egzersiz ve Spor Bilimleri Araştırmaları Dergisi*, 3(1), 1-13.
- Yoneshiro, T., Aita, S., Kawai, Y., Iwanaga, T., Saito, M. (2012). Nonpungent Capsaicin Analogs (Capsinoids) Increase Energy Expenditure Through the Activation of Brown Adipose Tissue in Humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(4), 845–850. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.018606>
- Yoneshiro, T., Aita, S., Matsushita, M., Kayahara, T., Kameya, T., Kawai, Y., & Saito, M. (2013). Recruited Brown Adipose Tissue as an Antiobesity Agent in Humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(8), 3404-3408. <https://doi.org/10.1172/JCI67803>
- Yoneshiro, T., Matsushita, M., Hibi, M., Tone, H., Takeshita, M., Yasunaga, K., Saito, M. (2017). Teacatechin and caffeine activate brown adipose tissue and increase cold-induced thermogenic capacity in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(4), 873-881. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.144972>

- Yusuf, F.B., 2017. Obezitede Diyetin Düzenlenmesi. *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi*, 5(5), 1-4.
- Zhao, D., Pan, Y., Yu, N., Bai, Y., Ma, R., Mo, F., &Gao, S. (2021). Curcuminimprovesadipocytesbrowningandmitochondrialfunction in 3T3-L1 cellsandobeserodent model. *RoyalSociety Open Science*, 8(3), 200974. <https://doi.org/10.1098/rsos.200974>
- Zhang, Z., Zhang, H., Li, B., Meng, X., Wang, J., Zhang, Y.,&Ning, G. (2014). Berberine activatesthermogenesis in whiteandbrownadiposetissue. *Nature Communications*, 5(1), 5493. <https://doi.org/10.1038/ncomms6493>
- Wang, S., Wang, X., Ye, Z., Xu, C., Zhang, M., Ruan, B., & Lu, Z. (2015). Curcuminpromotesbrowning of whiteadiposetissue in a norepinephrine-dependentway. *BiochemicalandBiophysicalResearchCommunications*, 466(2), 247-253.<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.09.018>
- Wang, W., Seale, P. (2016). Control of Brown andBeigeFat Development. *Healthy& Human Services Public Access*, 17(11), 691-702.<https://doi.org/10.1038/nrm.2016.96>
- Wang, S., Liang, X., Yang, Q., Fu, X., Zhu, M., Rodgers, B. D.,&Du, M. (2017). Resveratrolenhancesbrownadipocyteformationandfunctionbyactivating AMP-activated protein kinase (AMPK) $\alpha 1$ in mice fed high-fatdiet. *MolecularNutrition&FoodResearch*, 61(4), 1600746. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600746>
- White, J.D., Dewal, R.S., Stanford, K.I. (2019.)TheBeneficialEffects of Brown AdiposeTissueTransplantation. *MolecularAspects of Medicine*, 68, 74-81.<https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.06.004>
- Wu, D., Bang, I. H., Park, B. H., Bae, E. J. (2021). Loss of Sirt6 in AdipocytesImpairstheAbility of AdiposeTissueetoAdapttoIntermittentFasting. *Experimental&MolecularMedicine*, 53(9), 1298-1306.<https://doi.org/10.1038/s12276-021-00664-1>
- Wu, F., Yang, X., Hu, M., Shao, Q., Fang, K., Li, J., & Chen, G. (2020). Wu-Mei-Wanprevents high-fatdiet-inducedobesitybyreducingwhiteadiposetissueandenhancingbrownadiposetissuefunction. *Phytomedicine*, 76, 153258. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153258>
- Wu, Q., Burley, G., Li, L. C., Lin, S., Shi, Y. C. (2023). TheRole of Dietary Salt in MetabolismandEnergyBalance: InsightsBeyond CardiovascularDisease. *Diabetes, Obesity&Metabolism*, 25(5), 1147–1161. <https://doi.org/10.1111/dom.14980>
- Xu, Y., Yu, T., Ma, G., Zheng, L., Jiang, X., Yang, F., Wang, Z., Li, N., He, Z., Song, X., Wen, D., Kong, J., Yu, Y., &Cao, L. (2021). Berberine modulatesdeacetylation of PPAR γ topromoteadiposetissuere modelingandthermogenesisvia AMPK/SIRT1 pathway. *International Journal ofBiologicalSciences*, 17(12), 3173–3187. <https://doi.org/10.7150/ijbs.62556>
- Quesada-López, T., Cereijo, R., Turatsinze, J. V., Planavila, A., Cairó, M., Gavalda-Navarro, A., Peyrou, M., Moure, R., Iglesias, R., Giralto, M., Eizirik, D. L., Villarroya, F. (2016). TheLipid Sensor GPR120 PromotesBrown FatActivationand FGF21 ReleasefromAdipocytes. *Nature Communications*, 7, 13479. <https://doi.org/10.1038/ncomms13479>.



Bölüm 5

ENFEKSİYON HASTALIKLARI DERSİ ALAN VE ALMAYAN ÖĞRENCİLERİN COVID-19 HASTALIĞI FARKINDALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Selma ARSLANTAŞ¹

¹ Öğr. Gör. Dr. Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Çankırı/Türkiye, Orcid: 0000-0003-2514-6834, sarslantas@karatekin.edu.tr

Giriş

Dünyada tarih boyunca mikroorganizmalardan kaynaklanan enfeksiyon hastalıkları görülmüştür. Enfeksiyon hastalıkları kişiden kişiye bulaşma özelliği, onların yayılmalarını sağlayarak önemli bir halk sağlığı tehditi oluşturur. Enfeksiyon hastalıkları dünyada genelinde ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almakta ve bu nedenle halk sağlığı için büyük önem taşımaktadır (DSÖ, 2012). Yüzyıllar boyunca, dünya birçok salgınla mücadele etmek zorunda kalmış ve bu süreçte SARS, kuş gribi, ve domuz gribi, MERS, Kolera, ebola ve zika virüsü gibi çeşitli enfeksiyon hastalıkları ortaya çıkmıştır (DSÖ, 2000).

Günümüzde ise halen devam eden SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu Koronavirüs (COVID-19) pandemisi ile mücadele edilmektedir. COVID-19, ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde endemik olarak görülmesinin ardından hızla diğer bölgelere yayılmış ve kısa sürede küresel bir tehdit olarak dünyayı etkisi altına almıştır. Hem damlacık hem de direkt hasta ile temasla bulaşabilen bu hastalık, kişide ağır solunum yetmezliği tablosu ile kendini gösterir ve ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir. Bilinen spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte, COVID-19, diğer Corona virüs ailesinden olan SARS, MERS gibi enfeksiyon hastalıklarının yeni bir varyantı olarak ortaya çıkmıştır. Virüs, başlangıçta 2019-nCoV olarak tanımlanmış ve daha sonra resmi olarak SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. COVID-19'un hızlı bulaşması ve ciddi etkileri, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 30 Ocak 2020 tarihinde salgını "Uluslararası Endişe Halk Sağlığı Acil Durumu" olarak sınıflandırmasına, 11 Mart'ta bir "Pandemi" olarak ilan etmesine yol açmıştır (DSÖ, 2020).

COVID-19'un yayılmasını önlemek ve salgını kontrol altına almak amacıyla enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanı sıra hem hastalığı anlayabilmek hem de hastalığa çare olmak amaçlı bilimsel çalışmalar devam etmektedir. Bu süreçte sağlık meslek mensuplarına büyük yük düşmektedir. Özellikle çok sayıda hastanın kısa sürede enfekte olması ve hatta bir kısmının hastanelerde bakımına gereksinim duyulması "sağlık bakım" kavramını daha önemli hale getirmiştir (Hachisu & Suzuki, 2018). COVID-19'un bulaşma yolları ve korunma yöntemleri hakkında birçok yanlış bilginin mevcut olması (Smith & ark., 2020; Wen & ark., 2020), geleceğin sağlık meslek mensuplarının eğitiminin daha da önemli hale gelmesine neden olmaktadır. Sağlık çalışanları, pandemi gibi olağanüstü durumlarda yalnızca bakım hizmeti sunmakla kalmayıp, aynı zamanda danışmanlık ve eğitim gibi roller de üstlenmektedir (Wen & ark., 2020; Choi & ark., 2020). Bu çalışma, enfeksiyon dersi alan ve almayan öğrencilerin COVID-19 konusundaki farkındalıklarını incelemeyi amaçlamaktadır.

1.Kavramsal Çerçeve

Enfeksiyon hastalıkları toplumun neredeyse her kesimini etkileyen ve ağır sonuçlar doğuran bir halk sağlığı sorunudur. Bu hastalıklar, mikroorganizmaların doğrudan veya dolaylı yolla kişiden kişiye bulaşması sonucu

kişide hastalık belirtilerinin ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır. Mikroorganizmaların hastalık yapabilmesi için hem etkene hem de konakçının belirli özelliklere sahip olması gerekmektedir. Örneğin enfeksiyon etkeni, uygun yaşam koşullarını bulduğu yerde yerleşip çoğalır ve böylece enfeksiyon oluşturabilmektedir. Konakçıya ait özelliklerde ise kişinin immun sisteminin zayıf olması, etkenin vücuda daha hızlı bir şekilde vücuda yerleşip hastalığa neden olmasını sağlayacaktır. Ayrıca enfeksiyon etkeni, kişinin vücudunda rezerve halde bulunarak uygun koşullar oluştuğunda hastalığa yol açabilir veya ilk defa vücuda girdiğinde hastalığa neden olabilir (Kurt & ark., 2013).

Enfeksiyon hastalıklarının yayılması, epidemik ve pandemik olarak iki şekilde olabilmektedir. Epidemiler, belirli bir bölgede enfeksiyon hastalığının beklenenden daha fazla kişiyi etkilemesi durumunu ifade ederken, daha geniş çapta küresel olarak yayılması ise pandemi olarak adlandırılmaktadır. Salgınlar, enfeksiyon hastalıklarının bir toplumda, yerde ve iklim koşulunda olası hastalık yapma oranından daha fazla kişiyi etkilemesi olarak tanımlanmaktadır (Hacımustafaoğlu, 2018). Epidemik durumlarda bölgesel olarak hastalıkla mücadele edilmesi söz konusuysa pandemilerde küresel düzeyde mücadele gösterilmektedir. Pandemilerde özellikle erken veya etkili müdahalelerin eksikliği, toplumda sosyal ve ekonomik bozulmalara yol açabilmektedir. Bununla birlikte temel hizmetlerin sürekliliği, düşük üretim düzeyleri, eksiklikler ve dağıtım zorlukları gibi bir takım sıkıntılarla karşılaşmak da mümkündür. COVID-19 gibi bulaşıcı hastalıkların salgınlar şeklinde ortaya çıkması, küreselleşen dünyada kaçınılmaz hale gelmiştir. COVID-19'un yüksek bulaşma oranı ve belirsizliği, birçok hastada hızlı bir şekilde ciddi solunum yetmezliğine yol açarak ölüm oranlarının artmasına neden olmaktadır. Bu bağlamda karantina önlemlerini tek başına yeterli olmayacağı anlaşılmaktadır ve bu viral enfeksiyonun küresel etkisi artan bir endişe kaynağı olmuştur (DSÖ, 2020).

Enfeksiyon hastalıkları dersi, toplumda görülmesi olası ve salgına sebebiyet verecek enfeksiyon etkenleri, hastalıkların nedenleri, belirtileri ve tedavi yollarının öğrenilmesi amaçlanmaktadır. Sağlık hizmetlerinde görev alacak kişilerin enfeksiyon hastalıkları eğitimi alması, hastalıklardan korunma ve önleme açısından büyük öneme sahiptir. Sağlık çalışanları, kendilerini ve hizmet verdikleri hastaları enfeksiyon hastalıklarına karşı korumak için, bu hastalıkların oluşumu, bulaşma yollarını, tanı, tedavi ve korunma yolları hakkında bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Bu amaç doğrultusunda gelecekte sağlık mesleği mensubu olacak öğrencilerin enfeksiyon hastalıkları konusunda bilgi ve beceri düzeylerini arttırmak için ders müfredatlarında enfeksiyon hastalıkları dersleri de eklenmektedir. Türkiye'deki sağlık öğrencilerinin COVID-19'a karşı bilgi düzeyleri, algı ve tutumlarının ölçüldüğü çalışmalar yer almaktadır (Taneri, 2020; Yüksekol & ark., 2021; Kara & ark., 2020; Kıssal, 2020; Arslan & Filiz, 2020; Okuyan & ark., 2020; Ekiz & ark.,

2020). Ancak bu çalışmalarda COVID-19 eğitiminin algı düzeyleri üzerindeki etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışma, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulunda okuyan öğrencilerin COVID-19' a yönelik genel algı ve tutum düzeylerini belirlenmeyi, enfeksiyon hastalıkları dersi alan ve almayan öğrenciler arasındaki algı ve tutum farklılıklarının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Bu bağlamda aşağıdaki şu sorulara yanıt aranmaktadır:

-Enfeksiyon hastalıkları dersi alan ve almayan öğrencilerin; COVID-19 salgınına yönelik hastalıkla ilgili genel algı, nedenler, kontrol ve kaçınma algı ve tutumları ne düzeydedir?

-Hastalıkla ilgili genel algı, nedenler, kontrol ve kaçınma algı ve tutumları arasında farklılık var mıdır?

-Hastalıkla ilgili genel algı, nedenler, kontrol ve kaçınma algı ve tutumlarıyla sosyo-demografik özellikleri arasında bir ilişki var mıdır?

2. Yöntem

2.1. Araştırma Modeli

Bu çalışmada ilişkisel tarama modeli kullanılmıştır. İlişkisel tarama modeli, iki veya daha fazla etkenin arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan korelasyon tipi bir araştırmadır. Bu model, belirli değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla kullanılmıştır. Araştırmanın amacı, öğrencilerin COVID-19 salgınına yönelik algı ve tutumları ile demografik özellikleri arasındaki ilişkileri belirlemektir.

İlişkisel tarama modeli, değişkenler arasında doğrudan bir nedensellik ilişkisi kurmadan, var olan ilişkilerin keşfedilmesine odaklanır. Bu bağlamda, çalışmada kullanılan istatistiksel testler, katılımcıların demografik özellikleri ile COVID-19 algısı arasındaki farklılıkları ortaya koymayı hedeflemektedir.

2.2. Örneklem

Araştırma evrenini bir üniversitenin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümünde okuyan toplam 246 öğrenci oluşturmaktadır. Araştırmaya katılmayı kabul eden 226 öğrenciye ölçek uygulanmıştır. Bu öğrencilerin 125'i enfeksiyon hastalıkları dersini almıştır. Enfeksiyon hastalıkları dersi, öğrencilere 14 haftalık bir eğitim süresince haftada 3 saat verilmiştir. COVID-19 ile ilgili eğitim, toplamda 6 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. Uzaktan eğitim yöntemiyle yapılan derslerde konu anlatımı, tartışmalar, soru-cevap etkinlikleri ve görsel materyallerden yararlanılmıştır. Araştırma verileri, derslerin tamamlanmasının ardından (15.09.2021-22.01.2022) çevrimiçi gönderilen formlar aracılığıyla toplanmıştır.

2.3. Veri Toplama Araçları ve Süreçleri

Bu araştırmada, öğrencilerin kişisel özelliklerine ilişkin verileri belirlemek amacıyla “Kişisel Bilgi Formu” ve COVID-19 hastalığı algılarına ilişkin verileri elde etmek için “COVID-19 Salgınına Yönelik Algı ve Tutumları Değerlendirme Ölçeği” kullanılmıştır.

Kişisel Bilgi Formu: Araştırmacı tarafından hazırlanan form öğrencilerin kişisel özelliklerini belirlemek amacıyla oluşturulmuştur. Form, katılımcıların farklı demografik özelliklerini belirleyebilmek için 6 sorudan oluşmaktadır. Bu sorular, yaş, cinsiyet, bölüm, kaçınıcı sınıfta okudukları ve kronik hastalıkları olup olmadığını içermektedir.

COVID-19 Salgınına Yönelik Algı ve Tutumları Değerlendirme Ölçeği: Bu ölçek, Artan ve arkadaşları (2020) tarafından geliştirilmiştir. Ölçek, hastalık ile ilgili genel algı, nedenler algısı, kontrol algısı ve kaçınma davranışları olmak üzere dört alt ölçeği ayrı ayrı değerlendirmektedir. COVID-19 ölçeğinin maddeleri 5’li likert (“1” Kesinlikle Katılmıyorum, “2” Katılmıyorum, “3” Kararsızım, “4” Katılıyorum, “5” Kesinlikle Katılıyorum) şeklindedir ve bu maddeler üzerinde geçerlik ve güvenirlik analizleri yapılmıştır (Artan & ark., 2020).

Araştırmada kullanılan ölçeğin geçerlik ve güvenirliğini değerlendirmek amacıyla Açıklayıcı Faktör Analizinden (AFA) faydalanılmıştır. Ölçeklerin güvenirliğini ölçmek için Cronbach Alpha katsayıları hesaplanmıştır. Güvenirlik çalışmasında, iç tutarlılık katsayıları şu şekilde bulunmuştur; hastalık genel algısı için 0,637, nedenler algısı için 0,897, kontrol algısı için 0,733, kaçınma davranışları için 0,898.

2.4.Verilerin Analizi

Araştırma kapsamında öğrencilerden toplanan anketlerin verileri SPSS 24 paket programına aktarılmıştır. İlk olarak, verilerin temel istatistik analizleri (yüzdelik dağılım, ortalama, standart sapma) yapılmıştır. Ayrıca, gruplar arasındaki farkları belirlemek amacıyla Ki-kare testi ve bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır.

Alt problemler doğrultusunda verilerin çözümlerine yönelik olarak Büyüköztürk ve arkadaşlarının (2012) önerdiği istatistik yöntemler kullanılmıştır (Büyüköztürk & ark., 2012). Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için normallik testleri yapılmış, bu testlerde Skewness ve Kurtosis değerleri incelenmiştir. Normallik testleri sonucunda verilerin normal dağılım göstermediği tespit edilmiştir. Bu nedenle iki veya daha fazla bağımsız grubun sıralı verileri arasındaki farklılıkları değerlendirmek için nonparametrik bir test olan Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Ayrıca, bağımsız gruplar arasındaki sıralama ortalamalarının karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Araştırmada, öğrencilerin algı ve tutum düzeyleri arasındaki farklılıklar bu testler aracılığıyla analiz edilecektir.

2.5. Etik İlkeler

Bu çalışmanın uygunluğu bir üniversitenin Fen, Matematik ve Sosyal Bilimler Etik Kurulu tarafından 10/02/2021 tarih ve 19 numaralı toplantı ile kabul edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen öğrencilerden verilerin toplanması aşamasında sözlü izin ve yazılı onam alınmıştır. Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi Prensipleri' ne uyulmuştur.

3. Bulgular

Araştırmada, kişisel bilgi formunda yer alan değişkenlerden elde edilen sayı ve yüzde değerlerine göre öğrencilerin cinsiyet dağılımı incelendiğinde, toplam 226 öğrenciden %65'inin kız ve %35'inin erkek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 1'deki öğrencilerin yaş dağılımı incelendiğinde öğrencilerin %78.8' i 18-21 yaş aralığında olduğu görülmektedir. Katılımcıların % 75.2' si evde hasta bakımı programında eğitim görmekte, %55.3' ü birinci sınıfta, %83.2'i çalışmamaktadır ve %92' sinin ise herhangi bir kronik hastalığı bulunmamaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Öğrencilerin Özelliklerine Göre Dağılımı (n=226)

Öğrencilerin Özellikleri	Sayı	%	Öğrencilerin Özellikleri	Sayı	%
Cinsiyet (n=226)			Çalışma Durumu (n=226)		
Kız	147	65	Sağlık çalışanı	11	49
Erkek	79	35	Sağlık dışı alanda çalışan	27	11.9
Yaş (n=226)			Çalışmıyor	188	83.2
18-21	180	78.8	Kronik hastalık durumu (n=226)		
22-25	42	18.6	Yok	208	92
26 yaş ve üzeri	4	1.6	Astım	8	3.6
Program (n=226)			Kalp	6	2.8
Evde Hasta Bakımı	170	75.2	Epilepsi	1	0.4
Yaşlı Bakımı	56	24.8	Hipertansiyon	1	0.4
Sınıf (n=226)			Diyabet	1	0.4
Birinci Sınıf	101	44.7	Migren	1	0.4
İkinci Sınıf	125	55.3			

?: yüzde

Öğrencilerin yaşlarına göre COVID-19 algı ve tutumları incelenmiştir. COVID-19 salgını kontrol algısı ile yaş değişkeni arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p=0.02<0.05$). Analiz sonuçlarına göre, kontrol algısı açısından 26 yaş ve üzeri öğrenciler, diğer yaş gruplarına kıyasla en yüksek sıra ortalamasına sahip grup olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, yaşın COVID-19 kontrol algısını etkileyen önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Yaş Değişkenine Göre COVID-19 Algı ve Tutumları: Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları

Değişkenler	Öğrencilerin Özellikleri			X ²	p
	Yaş	Sayı	Sıra ortalaması		
Hastalıklar Algısı	18-20	180	114.38	1.43	0.16
	22-25	42	104.80		
	26 ve üzeri	4	108.70		
Nedenler Algısı	18-21	180	113.81	1.43	0.16
	22-25	42	109.12		
	26 ve üzeri	4	107.32		
Kontrol Algısı	18-21	180	81.65	2.10	0.02
	22-25	42	86.25		
	26 ve üzeri	4	118.25		
Kaçınma Davranışları	18-21	180	114.55	1.01	0.43
	22-25	42	112.25		
	26 ve üzeri	4	87.24		

$p < 0.05$

Öğrencilerin okudukları programlara göre COVID-19 algı ve tutum düzeyleri incelenmiştir. Hastalıklar algısı, nedenler algısı ve kontrol algısı bakımından öğrencilerin okuduğu programlar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ancak, okunan program ile kaçınma davranışları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p = 0,03 < 0,05$). Bu bulgular, Yaşlı Bakım programındaki öğrencilerin kaçınma davranışlarının, Evde Hasta Bakımı programındaki öğrencilere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Program Değişkenine Göre COVID-19 Algı ve Tutumları: Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları

Değişkenler	Öğrencilerin Özellikleri			X ²	P
	Okuduğu Program	N	Sıra ortalaması		
Hastalıklar Algısı	Evde Hasta Bakımı	170	115.82	870	0.35
	Yaşlı Bakımı	56	106.46		
Nedenler Algısı	Evde Hasta Bakımı	170	110.10	1.853	0.17
	Yaşlı Bakımı	56	123.81		
Kontrol Algısı	Evde Hasta Bakımı	170	112.46	0.17	0.06
	Yaşlı Bakımı	56	116.65		
Kaçınma Davranışları	Evde Hasta Bakımı	170	108.17	4.58	0.03
	Yaşlı Bakımı	56	129.69		

$p < 0.05$

Öğrencilerin sınıf değişkeni ile COVID-19 algı ve tutumları incelenmiştir. Analiz sonuçları, sınıf düzeyine göre anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir. Özellikle, nedenler algısı ($p = 0,00$) ve kontrol algısı ($p = 0,00$) arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur ($p < 0,05$). Birinci sınıfta okuyan öğrencilerin nedenler algı düzeyleri daha yüksekken, ikinci sınıfta okuyan öğrencilerin kontrol algı düzeyleri belirgin bir şekilde daha yüksektir (Tablo 4).

Tablo 4. Sınıf Değişkenine Göre COVID-19 Algı ve Tutumları: Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları

Değişkenler	Öğrencilerin Özellikleri			X ²	P
	Sınıf	N	Sıra ortalaması		
Hastalıklar Algısı	Birinci sınıf	101	118.84	1.36	0.24
	İkinci sınıf	125	109.19		
Nedenler Algısı	Birinci sınıf	101	113.15	13.75	0.00
	İkinci sınıf	125	113.78		
Kontrol Algısı	Birinci sınıf	101	109.90	1.21	0.00
	İkinci sınıf	125	116.41		
Kaçınma Davranışı	Birinci sınıf	101	119.94	13.91	0.16
	İkinci sınıf	125	108.30		

$p < 0.05$

Öğrencilerin çalışma durumu değişkeni ile COVID-19 algı ve tutumları incelenmiştir. Analiz sonuçları, kontrol algısı ile çalışma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0,02 < 0,05$). Çalışmayan öğrencilerin kontrol algı düzeyleri ($X = 118.22$) daha yüksek bulunurken, sağlık alanında çalışan öğrencilerin kontrol algı düzeyleri (sıra ortalaması = 84.29) en düşük düzeyde tespit edilmiştir. Bu sonuç, çalışma durumunun kontrol algısını etkileyen bir faktör olduğunu göstermektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma Durumu Değişkenine Göre COVID-19 Algı ve Tutumları: Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları

Değişkenler	Öğrencilerin Özellikleri			χ^2	p
	Çalışma Durumu	Sayı	Sıra ortalaması		
Hastalıklar Algısı	Sağlık çalışanı	11	08.73	0.54	0.76
	Sağlık alanı dışında çalışıyor	27	04.85		
	Çalışmıyor	188	14.38		
Nedenler Algısı	Sağlık çalışanı	11	5.59	0.88	0.65
	Sağlık alanı dışında çalışıyor	27	16.29		
	Çalışmıyor	88	13.56		
Kontrol Algısı	Sağlık çalışanı	11	1.68	7.25	0.02
	Sağlık alanı dışında çalışıyor	27	4.29		
	Çalışmıyor	188	18.22		
Kaçınma Davranışı	Sağlık çalışanı	11	108.32	0.18	0.91
	Sağlık alanı dışında çalışıyor	27	09.13		
	Çalışmıyor	188	13.81		

$p < 0.05$

Kronik hastalık durumu ile COVID-19 algı ve tutumları arasındaki ilişkiler incelendiğinde, nedenler algısı ($p = 0,27$), hastalıklar algısı ($p = 0,49$), kontrol algısı ($p = 0,39$) ve kaçınma davranışları ($p = 0,30$) açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. (Tablo 6).

Tablo 6. *Kronik Hastalık Durumu Değişkenine Göre COVID-19 Algı ve Tutumları: Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları*

Değişkenler	Öğrencilerin Özellikleri			x ²	p
	Kronik hastalık durumu	Sayı	Sıra Ortalaması		
Hastalıklar Algısı	Yok	208	112.71	5.43	0.49
	Astım	8	130.31		
	Kalp	6	81.25		
	Epilepsi	1	60.00		
	Hipertansiyon	1	148.00		
	Diyabet	1	148.00		
	Migren	1	208.50		
Nedenler Algısı	Yok	208	112.26	14.26	0.27
	Astım	8	165.19		
	Kalp	6	58.92		
	Epilepsi	1	19.00		
	Hiper tansiyon	1	216.00		
	Diyabet	1	148.00		
	Migren	1	128.50		
Kontrol Algısı	Yok	208	110.42	6.33	0.39
	Astım	8	128.69		
	Kalp	6	142.08		
	Epilepsi	1	154.00		
	Hiper tansiyon	1	216.00		
	Diyabet	1	189.50		
	Migren	1	12.50		
Kaçınma Davranışları	Yok	208	113.08	12.56	0.30
	Astım	8	132.00		
	Kalp	6	111.75		
	Epilepsi	1	31.00		
	Hiper tansiyon	1	128.50		
	Diyabet	1	88.00		
	Migren	1	42.50		

$p < 0.05$

Tablo 7’ de öğrencilerin COVID-19 salgınına yönelik algı ve tutumlarının karşılaştırılması amacıyla Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Enfeksiyon hastalıkları dersini alan öğrenciler ile bu dersi almayan öğrenciler arasında kontrol algısı ve nedenler algısı ortalamalarında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Ancak, COVID-19 salgınına yönelik genel hastalık algısı ve kaçınma davranışları ortalamalarında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($p > 0,05$).

Hastalık algısı boyutunun 4. maddesi olan “Koronavirüs tedavisi olan bir hastalıktır.” ve 5. maddesi olan “Koronavirüs ölümcül bir hastalıktır.” ifadelerine verilen cevaplar, enfeksiyon hastalıkları dersi almayan öğrencilerde daha yüksek düzeyde bulunmuştur; bu öğrenciler, bu ifadelere daha fazla katılım göstermiştir.

Kontrol algısı boyutunun 6. maddesi olan “Beslenmeme dikkat edersem koronavirüs bana bulaşmaz.” ifadesine enfeksiyon hastalıkları dersi alan öğrencilerde daha yüksek katılım göstermiştir. Bununla birlikte, kontrol algısının 11. maddesi olan “Görmediğin bir virüsten kaçınmak mümkün değildir.”, 12. maddesi “Ne kadar önlem alınırsa alınsın hastalığın bulaşmasının engelleyemeyebiliriz.”, 13. maddesi “Alacağım kişisel tedbirler hastalıktan korunmam için yetersiz kalır.” ifadelerine dersi almayan öğrenciler daha yüksek katılım göstermiştir.

Kaçınma davranışlarının 1. maddesi “Hastalıkla ilgili haberlere maruz kaldığınızda dikkati başka yere çevirmek.”, 2. maddesi “Hastalıkla ilgili konulardan söz edilirken başka şeyler düşünmek.”, 3. maddesi “Salgınla ilgili gazete haberlerinin okumamak.”, 4. maddesi “TV’de hastalıkla ilgili haberler çıktığında kanalı değiştirmek.”, 5. maddesi “Hastalıkla ilgili konuşmaları sonlandırmak için konuyu değiştirmek.” ve 6. maddesi “Çevrenizde hastalıkla ilgili konuşmalar olduğunda ortamdan uzaklaşmak.” ifadelerine yüksek katılım dersi almayan öğrencilerde tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, COVID-19 salgınına yönelik algı ve tutum ölçeğinin alt boyutları arasında; hastalık algısı boyutunun 4 ve 5. maddeleri, kontrol algısı boyutunun 6, 11, 12, 13. maddeleri ile kaçınma davranışı boyutunun 1, 2, 3, 4, 5 ve 6. maddeleri arasında dersi alan ve dersi almayan öğrenciler arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar, Enfeksiyon Hastalıkları Dersi alan öğrencilerin COVID-19 algı ve tutumlarının, ders almayanlara göre bazı alanlarda farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle hastalık algısı ve kontrol algısı açısından bazı ifadelerde anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir. Bu bulgular, eğitim süreçlerinin öğrencilerin sağlık algılarını ve davranışlarını olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

Tablo 7. *Enfeksiyon Hastalıkları Dersi Alan ve Almayan Öğrencilerin COVID-19 Salgınına Yönelik Algı ve Tutumlarının Karşılaştırılması (n=226): Mann-Whitney U Testi*

Değişken	Maddeler	Ders Durumu	N	Sıra ortalaması	X ²	P
Hastalık algısı	1.Bu hastalık söylendiği kadar tehlikeli değil.	Dersi alan	125	111.64	0.28	0.60
		Dersi almayan	101	115.80		
	2.Medya koronavirüs salgını abartıyor.	Dersi alan	125	116.48	0.65	0.42
		Dersi almayan	101	109.81		
	3.Sağlık çalışanları koronavirüs salgını abartıyor.	Dersi alan	125	111.76	0.28	0.60
		Dersi almayan	101	115.65		
	4.Koronavirüs tedavisi olan bir hastalıktır.	Dersi alan	125	104.50	4.52	0.03
		Dersi almayan	101	122.42		
	5.Koronavirüs ölümcül bir hastalıktır.	Dersi alan	125	102.72	6.06	0.01
		Dersi almayan	101	123.41		
	6.Koronavirüs herkese bulaşabilir.	Dersi alan	125	110.97	0.17	0.68
		Dersi almayan	101	117.03		
	7.Kolay bulaşan bir hastalıktır.	Dersi alan	125	110.64	0.58	0.44
		Dersi almayan	101	114.37		
	8.Koronavirüsün kadınlara ve erkeklere bulaşma olasılığı eşittir.	Dersi alan	125	108.82	0.95	0.33
		Dersi almayan	101	117.07		

Nedenler algısı	1.Bu hastalık gelişmiş ülkelerin ortaya koyduğu politik bir oyundur.	Dersi alan	125	111.74	2.15	0.64
		Dersi almayan	101	115.68		
	2.Bu salgının nedeni gelişmiş ülkelerin ilaç ve aşı satma çabasıdır.	Dersi alan	125	106.63	2.46	0.12
		Dersi almayan	101	119.91		
	3.Bu virüs ekonomik sisteme katkı sağlamak için bilinçli olarak yayıldı.	Dersi alan	125	108.30	1.27	0.26
		Dersi almayan	101	117.80		
	4.Koronavirüs biyolojik bir silah olarak üretildi.	Dersi alan	125	114.42	0.06	0.81
		Dersi almayan	101	112.36		
	5.Bu salgın koronavirüs ile ilgili büyük bir deneyin parçasıdır.	Dersi alan	125	111.18	0.23	0.63
		Dersi almayan	101	115.28		
	6.Bu hastalığın nedeni ekonomik krizdir.	Dersi alan	125	112.20	0.12	0.73
		Dersi almayan	101	115.11		
	7.Çevre kirliliği hastalığın önemli nedenlerinden biridir.	Dersi alan	125	112.40	0.08	0.77
		Dersi almayan	101	114.87		
	8.Salgının nedenlerinden biri su kaynaklarının kirlenmesidir.	Dersi alan	125	108.27	1.57	0.21
		Dersi almayan	101	118.92		
	9.Bu salgın sağlıksız beslenme nedeniyle ortaya çıktı.	Dersi alan	125	114.83	0.12	0.73
		Dersi almayan	101	111.86		
	10.Sebze ve meyvelerdeki hormonlar koronavirüse neden oluyor.	Dersi alan	125	115.65	0.33	0.57
		Dersi almayan	101	110.84		
	11.Katkı maddeli yiyecekler koronavirüsün yayılmasını sağladı.	Dersi alan	125	113.24	0.01	0.95
		Dersi almayan	101	113.82		
	12.Bu hastalık sağlıksız yaşam tarzının bir sonucudur.	Dersi alan	125	117.35	1.02	0.31
		Dersi almayan	101	108.74		
	13.Küresel ısınma salgının nedenlerinden bir tanesidir.	Dersi alan	125	113.50	0.02	0.89
		Dersi almayan	101	112.38		
	14.Bu tür salgınlar tabiatın dengesini kurması çabasıdır.	Dersi alan	125	113.17	0.00	0.96
		Dersi almayan	101	112.80.		
	15.Bu tür salgınlar toplumun dinden uzaklaşmasına karşı Tanrının verdiği bir cezadır.	Dersi alan	125	113.62	0.03	0.87
		Dersi almayan	101	112.23		
	16.Bu salgın toplumsal bozulmaya karşı Tanrının bir gazabıdır.	Dersi alan	125	114.32	0.39	0.53
		Dersi almayan	101	109.09		
	17.Bu salgın kaderimizde var.	Dersi alan	125	113.73	0.10	0.75
		Dersi almayan	101	110.98		
	18.Yarasa eti tüketimi koronavirüse neden olur.	Dersi alan	125	112.76	0.04	0.84
		Dersi almayan	101	114.42		

Kontrol algısı	1.Türkiye'deki önleyici çalışmalar yeterlidir.	Dersi alan	125	110.97	0.44	0.50
		Dersi almayan	101	116.63		
	2.Hastalığın yayılmasını durdurmak için yapılanlar yeterlidir.	Dersi alan	125	115.06	0.17	0.68
		Dersi almayan	101	111.57		
	3.Hastalıkla mücadele için sağlık kurumlarının yaptığı çalışmalar yeterlidir.	Dersi alan	125	114.34	0.37	0.54
		Dersi almayan	101	109.17		
	4.Dünyadaki önleyici çalışmalar yeterlidir.	Dersi alan	125	114.82	0.12	0.72
		Dersi almayan	101	111.86		
	5.Kişisel temizliğime dikkat edersem koronavirüs bana bulaşmaz.	Dersi alan	125	119.35	2.77	0.10
		Dersi almayan	101	105.20		
	6.Beslenmeme dikkat edersem bu hastalık beni etkilemez.	Dersi alan	125	125.36	10.56	0.00
		Dersi almayan	101	97.82		
	7.Koronavirüs salgınından kişisel tedbirler olarak korunmak mümkündür.	Dersi alan	125	115.75	0.36	0.55
		Dersi almayan	101	110.71		
	8.Salgını durdurmak için herkesin ellerini sıkça yıkaması yeterli olur.	Dersi alan	125	119.63	3.03	0.08
		Dersi almayan	101	104.86		
	9.Bu hastalığa yakalanmamak için aldığım kişisel tedbirler yeterlidir.	Dersi alan	125	116.76	0.73	0.39
		Dersi almayan	101	109.46		
	10.Hastalığa yakalanmak kişinin kendi elinde değildir.	Dersi alan	125	111.68	0.23	0.63
		Dersi almayan	101	115.76		
	11.Görmediğin bir virüsten kaçınmak mümkün değildir.	Dersi alan	125	103.52	6.97	0.01
		Dersi almayan	101	125.86		
	12.Ne kadar önlem alınırsa alınsın hastalığın bulaşmasını engelleyemeyebiliriz.	Dersi alan	125	103.48	6.21	0.01
		Dersi almayan	101	124.69		
	13.Alacağım kişisel tedbirler hastalıktan korunmam için yetersiz kalır.	Dersi alan	125	102.89	5.81	0.01
		Dersi almayan	101	123.20		

Kaçınma davranışları	1.Hastalıkla ilgili haberlere maruz kaldığınızda dikkatinizi başka yere çevirmek	Dersi alan	125	104.99	5.19	0.02
		Dersi almayan	101	124.03		
	2.Hastalıkla ilgili konulardan söz edilirken başka şeyler düşünmek	Dersi alan	125	104.52	5.74	0.02
		Dersi almayan	101	124.61		
	3.Salgınla ilgili gazete haberlerini okumamak	Dersi alan	125	104.09	6.37	0.01
		Dersi almayan	101	125.14		
	4.TV’de hastalıkla ilgili haberler çıktığında kanalı değiştirmek	Dersi alan	125	102.33	8.21	0.00
		Dersi almayan	101	126.09		
	5.Hastalıkla ilgili konuşmaları sonlandırmak için konuyu değiştirmek	Dersi alan	125	102.86	8.26	0.00
		Dersi almayan	101	126.67		
	6.Çevrenizde hastalıkla ilgili konuşmalar olduğunda ortamdan uzaklaşmak	Dersi alan	125	104.27	6.10	0.01
		Dersi almayan	101	124.92		
	7.Koronavirüse yakalanmamak için hastane veya doktora gitmemek.	Dersi alan	125	111.25	0.21	0.64
		Dersi almayan	101	115.19		
	8.Koronavirüse yakalanmamak için alışveriş merkezlerine gitmemek.	Dersi alan	125	114.48	0.27	0.60
		Dersi almayan	101	110.08		
	9.Koronavirüse yakalanmamak için sosyal etkinliklere katılmamak (sinema, tiyatro vs.).	Dersi alan	125	109.15	1.03	0.31
		Dersi almayan	101	117.73		
	10.Koronavirüse yakalanmamak için işe/okula gitmemek.	Dersi alan	125	108.88	1.46	0.23
		Dersi almayan	101	119.22		
	11.Koronavirüse yakalanmamak için toplu taşıma araçlarına binmemek.	Dersi alan	125	109.54	0.60	0.44
		Dersi almayan	101	116.10		
	12.Koronavirüse yakalanmamak için tanıdığınız insanlarla selamlaşırken onları öpmemek	Dersi alan	125	111.52	0.28	0.57
		Dersi almayan	101	115.95		
	13.Koronavirüse yakalanmamak için tanıdığınız insanlarla selamlaşırken ellerini sıkmamak	Dersi alan	125	110.07	0.61	0.44
		Dersi almayan	101	116.59		
	14.Koronavirüse yakalanmamak için umumi tuvaletleri kullanmamak	Dersi alan	125	110.00	0.64	0.42
		Dersi almayan	101	116.68		

4. Tartışma

Bu çalışma, enfeksiyon hastalıkları dersini alan öğrencilerin COVID-19 salgınına yönelik algı ve tutumlarını belirlemeyi amaçlamakta; öğrencilerin hastalığı genel algısı, nedenler, kontrol ve kaçınma davranışları algı düzeyleri karşılaştırılmaktadır. Yapılan çalışma sonucunda öğrencilerin demografik özellikleri ile COVID-19 salgını algıları arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Özellikle öğrencilerin yaş, okuduğu bölüm, çalışma durumu ve kronik hastalık durumunun, COVID-19 algı ve tutum düzeylerini etkilediği tespit edilmiştir. Ancak cinsiyetin COVID-19 algı ve tutum düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Öğrencilerin yaş faktörü incelendiğinde yaşın artmasıyla COVID-19 kontrol algı düzeylerinin de arttığı saptanmıştır. Bu durum yaş ilerledikçe öğrencilerin kontrol etme duygusunun artmasıyla ilişkilendirilebilir. Ayrıca çalışmayan öğrencilerin, çalışan öğrencilere kıyasla COVID-19 kontrol algı düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Çalışan öğrencilerde düşük kontrol algısının, sağlık kurumları ve çoğu işletmede COVID-19’a yönelik alınan koruyucu tedbirlerin, bireylerin kendilerini daha güvende hissetmelerine yol açmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. COVID-19 salgınına yönelik önlemler,

çoğu iş yerinde uyulması gereken kurallar olarak yer almıştır.

Ekiz ve arkadaşlarının (2020) çalışmalarında, COVID-19 salgını kontrol algısı ile sosyo-demografik faktörler arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Bu çalışmalarda yaş ve eğitim durumu değişkeni ile COVID-19 kontrol algısı arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, COVID-19 salgının alt faktörlerinden kontrol algısının erkeklerde daha düşük olduğu görülmüştür. Arslan ve Filiz (2020) tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise erkek öğrencilerin hastalığın kasıtlı olarak yayıldığını düşündükleri, kız öğrencilerin ise hastalığın yayılmasında kasıt olup olmadığına dair kararsız kaldıkları tespit edilmiştir (Arslan & Filiz, 2020). Ayrıca salgın hastalıklarla ilgili yapılan araştırmalar, kadınların salgın hastalıkları daha ölümcül ve bulaşıcı olarak algıladıkları, bunun da kaygı düzeyini arttırdığı tespit edilmiştir (Leung & ark., 2005). Ancak bu çalışmada öğrencilerin COVID-19 salgını algılarını cinsiyetin etkilemediği görülmüştür. Cinsiyetin COVID-19 salgını algıları üzerinde belirleyici bir değişken olmadığı sonucuna varılmıştır.

Öğrencilerin COVID-19 algı ve tutumları karşılaştırıldığında enfeksiyon hastalıkları dersi alan öğrencilerin nedenler ve kontrol algı düzeylerinin, dersi almayan öğrencilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu ders kapsamında verilen COVID-19 eğitimi, hastalığın nedenleri, tedavi yöntemleri ve korunma yolları hakkında bilgi sumaktadır. Eğitim sonucuna göre nedenler ve kontrol algı düzeyinin yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur.

Enfeksiyon hastalıkları dersi alan öğrenciler ile dersi almayan öğrenciler arasında yapılan karşılaştırmalarda, dersi alan öğrencilerde COVID-19 salgınına dair yanlış ifadelere katılım oranlarının daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Arslan ve Filiz (2020)'in sağlık öğrencileri ile yapmış oldukları çalışmalarında, öğrencilerin COVID-19 salgını ile ilgili devletin aldığı önlemlere olumlu baktıkları, medyadaki haberlere güvendikleri, kişisel önlemlere duyarlı oldukları ve hastalığın bulaşmasını engellemeye dair alınacak önlemler hakkında bilgi sahibi oldukları belirlenmiştir (Arslan & Filiz, 2020). Kıssal (2020) çalışmasında, COVID-19 salgını hakkında verilen bilgilerin, bireylerin hastalığa karşı tutumlarında ve davranışlarında olumlu sonuçlar doğurduğunu göstermiştir. Çalışmada ayrıca COVID-19 salgınına olumlu tutum geliştiren bireylerin sağlık alanında eğitim gören öğrencilerden oluştuğu belirlenmiştir (Kıssal, 2020). Başka bir çalışmada, diğer öğrencilere göre daha fazla bilgi sahibi olan son sınıf öğrencilerinin, COVID-19'a karşı bilim insanları ve sağlık uzmanlarının etkili çözümler bulacağına dair daha fazla güven duydukları belirlenmiştir. Koruyucu davranışların artmasıyla birlikte COVID-19 salgınına karşı riskin azalacağı sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda olumlu tutumlar da koruyucu davranışları pozitif yönde etkilediği görülmektedir (Leung & ark., 2005). Kara ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında eczacıların ve eczacılık okuyan öğrencilerin COVID-19 hakkındaki bilgi ve tutumları incelenmiştir. Çalışma bulgularına göre verilen eğitimin COVID-19'

un yayılma yolları ve hangi grupları daha çok etkilediği konusundaki yanlış görüşleri azalttığı ortaya konmuştur (Kara & ark., 2020). Bu durum, eğitimin önemini vurgulamak açısından anlamlı bir bulgu teşkil etmektedir.

Dersi almayan öğrencilerde kaçınma davranışları daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kaçınma davranışlarının alt boyutlarına bakıldığında, bilişsel kaçınma algısındaki puanların yüksek olduğu belirlenmiştir. Eğitim almayanlar öğrencilerde COVID-19' a karşı bilişsel kaçınma geliştiği için bu hastalığa yönelik haberlerden, sosyal ortamlardan ve sohbetlerden uzaklaşmalarına neden olduğu tespit edilmiştir. COVID-19 salgınının kontrol algısına yönelik bulguları değerlendirildiğinde en yüksek puan kaçınılmazlık algılarında olduğu görülmüştür. Ekiz ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında katılımcıların kontrol algısının kişisel kontrol algısı alt boyutuna daha yüksek katılım gösterdiği gözlemlenmiştir (Ekiz & ark., 2020). Okuyan ve arkadaşları (2020) tarafından hemşirelik öğrencilerinin COVID-19 salgınına karşı kaygı ve tutumları üzerine yapılan çalışmalarında COVID-19 salgının öğrencilerin evde kalmalarına neden olduğu, endişe ve sıkıntılarının arttığı ve bu durumun sağlık anksiyetesi ile arasında anlamlı ilişkiler kurduğu tespit edilmiştir (Okuyan & ark., 2020). Yapılan birçok çalışmada yapılan etkinliklerin kişilerde psikolojik gerginliği ve stres semptomlarını azalttığı ve hatta önlediği sonucuna varılmıştır (Stockwell & ark., 2021; Neville & ark., 2022; Daniels & ark., 2022; Carek, 2023). Bu sonuç, ders almayan öğrencilerin bilinmeyen bir durumdan kaçınmayı savunma mekanizması olarak tercih ettiklerini göstermektedir. Dolayısıyla COVID-19 ile ilgili haberler ve sosyal ortamlardan kaçarak, bu durumla başa çıkma yöntemini kullanmış oldukları söylenebilir.

Enfeksiyon hastalıkları dersi alan ve almayanların genel hastalık algısına verdikleri cevaplara bakıldığında “Koronavirüs ölümcül bir hastalıktır.” ifadesine dersi almayanların daha yüksek puan verdikleri görülmüştür. Kara ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında öğrencilere verilen eğitim sonrasında, bu hastalıktan aşı ile korunmanın ve bazı ilaçlarla tedavi olmanın mümkün olduğu ve Türkiye’ de bu hastalığın tanısını konulması için mevcut olanakların varlığına dair öğrencilerin görüşlerinde bir artış olmuştur (Kara & ark., 2020). Türkiye’ de laboratuvar onaylı COVID-19 hastaları içindeki ölüm hızı %2,6 olarak açıklanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID_19 Haftalık Durum Raporu, 2020). Dersi alan öğrencilerin bilişsel farkındalıklarının yüksek olması, gelişmeleri takip etmelerine ve bu nedenle algılarının daha sağlıklı olmasına bağlanmaktadır.

Enfeksiyon hastalıkları dersi alan öğrencilerin beslenmeye dikkat etme ile hastalığa yakalanma ilişkisine verdikleri cevaplar ise yüksek bulunmuştur. Yasar ve Aytekin (2021) çalışmalarında, COVID-19 ile beslenme arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve beslenmenin COVID-19 hastalığını önlediği ve tedavi ettiğine dair bilimsel bir bulgulara ulaşamamıştır. Ancak aynı çalışmada yeterli ve dengeli beslenmenin ölümcül virüslere karşı önleyici “ön rehabili-

tasyon” etkisinin olabileceği sonucuna varılmıştır. Enfeksiyon hastalıklarında beslenmenin, bağışıklık sisteminin güçlenmesine ve hastalıktan iyileşme sürecini pozitif yönde etkilemesine katkı sağladığı vurgulanmaktadır. Çoğu enfeksiyon hastalığının tedavisinde beslenmenin önemli bir rolü olduğu belirtilmektedir (Yasar & Aytakin, 2021).Yüksekol ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında, üniversite öğrencilerine yöneltilen “Beslenmeme her zamankinden fazla dikkat ettim” ifadesine verilen evet ve hayır cevabı ile bölüm tercihi arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Öğrencilerin yaklaşık % 25’ inin multi vitamin desteği kullandığı tespit edilmiştir (Yüksekol & ark., 2021). Alpat ve Ersoy (2020), yaptıkları çalışmada, yoğun bakımda yatan COVID-19’ lu hastalara uygulanacak beslenme tedavisinin, bu hastalara verilecek bakım ve tedavi yönetiminde ayrılmaz bir parça olarak görülmesi gerektiğini vurgulamışlardır (Alpat & Ersoy, 2020).

5. Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmanın sonuçları, hastalık ile ilgili bilgi ve farkındalık düzeyinin yüksek olmasının, öğrencilerin hastalığa yönelik algı ve tutumlarında pozitif yönde bir değişiklik yarattığını göstermektedir. Öğrencilerin hastalıktan kaçınma davranışları sergilemesi ve buna bağlı psikolojik sıkıntıların önlenmesi için çeşitli girişimlerde bulunulması önerilmektedir. Bu amaçla öğrencilere yönelik eğitimler verilebilir ve meşguliyet terapilerinin uygulanması önerilebilir. COVID-19 salgını ve diğer salgın hastalıklar konusundaki eğitimlerin sadece sağlık eğitimi alan öğrencilere değil, toplumun her kesimlerine ulaşması gerektiği vurgulanmalıdır. Ayrıca salgınlara yönelik yanlış bilgi ve olumsuzlukların önüne geçilmesi açısından eğitimin önemi büyüktür. Bu eğitimlerin artırılması için etkileşimli ve uygulamalı eğitim yöntemlerinin kullanılması gereklidir. Öğrencilere yönelik gerçek yaşam senaryoları kurgulanması, toplumsal farkındalığı arttıracak kampanyalar düzenlenmesi önerilmektedir. Özellikle salgın dönemlerinde psikolojik destek faaliyetlerinin artırılması bireylerin ruh sağlığını korumada etkili bir rol oynayacaktır.

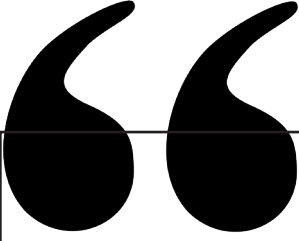
Bu çalışmada, enfeksiyon hastalıkları dersi alan öğrencilerin COVID-19 enfeksiyonuna yönelik farkındalık düzeylerinin, dersi almayan öğrencilere göre daha yüksek olması beklenmektedir. Ancak, farkındalığı etkileyebilecek değişkenler (örneğin, COVID-19 enfeksiyonu geçirme durumu, yakınlarda bu enfeksiyona bağlı ölüm durumu ve sağlık profesyoneli yakınlarının varlığı gibi) çalışmada belirtilmemiştir. Gelecek çalışmalarda, bu değişkenlerin göz önünde bulundurulması ve dersi alan öğrenciler ile almayan öğrenciler arasındaki benzerliklerin belirlenmesi açısından önemli olacaktır. Araştırmanın sadece bir üniversitede ve bir bölümündeki ve çevrimiçi eğitim gören öğrencilere yapılması ve sağlık alanında öğrenim gören öğrencilerden oluşması diğer sınırlılıklardır.

KAYNAKLAR

- Alpat, İ., & Ersoy, G. (2020). Sars-cov-2 enfeksiyonlu bireylerin beslenme yönetimi için espen uzman görüşleri ve rehberi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 24(2), 157-169. <https://dergipark.org.tr/en/pub/ybhd/issue/56840/740017>.
- Arslan, R., & Filiz, M. (2020). Sağlık eğitimi alan öğrencilerin covid-19 salgınına yönelik algılarının değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 21(2), 1-18. <https://doi: 10.37880/cumuiibf.745861>.
- Artan, T., Karaman, M., Arslan, İ., & Cebeci, F. (2020). COVID-19 salgınına yönelik algı ve tutumları değerlendirme ölçeği' nin değerlendirilmesi. *Sosyal Çalışma Dergisi*, 4(2), 33-39. <https://dergipark.org.tr/en/pub/scd/issue/58064/820242>.
- Büyüköztürk, Ş., Çokluk, Ö., & Köklü, N. (2012). Sosyal Bilimler İçin İstatistik, Ankara: Pegem Akademi.
- Carek, S. (2023). From covid to couch potato: the importance of physical activity promotion and education. *Family Medicine*, 55 (2), 72-74. <https://doi: 10.22454/FamMed.2023.255834>.
- Choi, K. R., Skrine Jeffers, K., & Logsdon, M. C. (2020). Nursing and the novel coronavirus: Risks and responsibilities in a global outbreak. *Journal of Advanced Nursing*, Epub ahead, 1-2. <https://doi.org/10.1111/jan.14369>.
- Daniels NF, Burrin C, Chan T, Fusco F. (2022). A systematic review of the impact of the first year of covid-19 on obesity risk factors: a pandemic fueling a pandemic? *Current Developments in Nutrition*, 6 (4), nzac011. <https://doi:10.1093/cdn/nzac011>.
- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (2000). The world health report 2000: health systems: improving performance. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42281>. Erişim Tarihi: 20.05.2021.
- DSÖ (2012). Global Immunization Data. 2012; 1-4. (20/05/2021 tarihinde http://www.who.int/immunization_monitoring/Global_Immunization_Data.pdf7 adresinden ulaşılmıştır.)
- DSÖ (2020). WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. World Health Organization, Geneva, Switzerland. (21/05/2021 tarihinde <https://covid19.who.int/>. Accessed, 5 adresinden ulaşılmıştır.)
- Ekiz, T., İlman, E., & Dönmez, E. (2020). Bireylerin sağlık anksiyetesi düzeyleri ile covid-19 salgını kontrol algısının karşılaştırılması. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, 6(1), 139-154. <https://dergipark.org.tr/en/pub/usaysad/issue/54067/729076>.
- Hachisu, T., & Suzuki, K. (2018). Tactile apparent motion through human-human physical touch. In *Haptics: Science, Technology, and Applications*, 163-174. https://doi: 10.1007/978-3-319-93445-7_15.

- Hacımustafaoğlu, M., & Önürmen, Ö. (2018). Enfeksiyon hastalıkları pratiğinde salgın tanımlanması. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 12(4), 172-173. <https://doi.org/10.5578/ced.201852>.
- Kara, E., Demirkan, K., & Ünal, S. (2020). Covid-19 hakkında eczacıların ve eczacılık öğrencilerinin bilgi ve tutumları. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 8(3), 763-778. <https://doi.org/10.33715/inonusaglik.747766>.
- Kıssal, A. (2020). Sağlık bilimleri öğrencilerinin COVID-19 hakkındaki bilgi, tutum ve davranışları: derleme çalışması. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi*, 10(3), 391-403. <https://doi.org/10.5961/jhes.2020.399>.
- Kurt, H., Gündes, S. & Gevik, F.M. (2013). *Enfeksiyon hastalıkları*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.
- Leung, G. M., Ho, L. M., Chan, S. K., Ho, S. Y., Bacon-Shone, J., Choy, R. Y., Hedley, A. J., Lam, T. H. & Fielding, R. (2005). Longitudinal assessment of community psychobehavioral responses during and after the 2003 outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Clinical Infectious Diseases*, 40, 1713-1720. <https://doi.org/10.1086/429923>.
- Neville RD, Lakes KD, Hopkins WG, et al. (2022). Global changes in child and adolescent physical activity during the covid-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 176 (9),886-894. <http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.2313>.
- Okuyan, C. B., Karasu, F. & Polat, F. (2020). Hemşirelik öğrencilerinin Covid-19'a maruz kalma korkularının sağlık kaygısı düzeyleri üzerine etkisi: Bir üniversite örneği. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13 (COVID-19 Özel Sayı), 45-52. <https://dergipark.org.tr/en/pub/vansaglik/issue/56982/745441>
- Smith, G. D., Ng, F., & Ho Cheung Li, W. (2020). COVID-19: Emerging compassion, courage and resilience in the face of misinformation and adversity. *Journal of Clinical Nursing*, (9-10),1425-1428. <http://doi.org/10.1111/jocn.15231>.
- Stockwell S, Trott M, Tully M, & et al. (2021). Changes in physical activity and sedentary behaviours from before to during the COVID-19 pandemic lockdown: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 7(1):e000960. <http://doi.org/10.1136/bmjsem-2020-000960>.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). COVID-19 Haftalık Durum Raporu. (08/05/2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37778/0/covid-19-durum-raporu-pdf.pdf>? adresinden ulaşılmıştır.)
- Taneri, P. E. (2020). Salgının başlangıç döneminde İstanbul'da bir Tıp Fakültesi öğrencilerinin COVID-19 hakkında bilgi ve görüşlerinin değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Public Health*, 18 (COVID-19 Special), 78-85. <https://doi.org/10.20518/tjph.727723>.
- Wen, J., Aston, J., Liu, X., & Ying, T. (202). Effects of misleading media coverage on public health crisis: a case of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *Anatolia*, (Ahead of print), 1-6. <https://doi.org/10.1080/13032917.2020.1730621>.

- Yasar, R. K., & Aytekin, Ö. Ü. (2021). Covid-19 ve beslenme arasındaki ilişkiye güncel bir bakış. *Akademik Gıda*, 19 (1), 108-115. <https://doi.org/10.24323/akademik-gida.927735>.
- Yüksekol, Ö. D., Orhan, İ., & Yılmaz, A. N. (2021). Ebelik ve hemşirelik öğrencilerinin Covid-19 salgını hakkındaki bilgileri ve korunmaya yönelik aldıkları önlemler. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12 (2), 487-495. <https://doi.org/10.31067/acusaglik.85193.7>.



Bölüm 6

KRONİK BÖBREK HASTALIKLARININ YÖNETİMİNDE TAMAMLAYICI VE BÜTÜNLEŞTİRİCİ YÖNTEMLER

Dilan AKTEPE COŞAR¹

¹ Dilan AKTEPE COŞAR. Öğr. Gör. Gümüşhane Üniversitesi, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Görüntüleme Programı, Gümüşhane, Türkiye. Orcid ID: 0000-0002-3567-6057.

1. KRONİK BÖBREK HASTALIKLARININ TANIMI VE ÖNEMİ

Böbrek hastalığı ve buna bağlı komplikasyonlar önemli bir küresel halk sağlığı sorunu haline geldi (Zhu vd., 2023). Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), kişinin böbreğinde geri dönüşü olmayan hasar verilene kadar uykuda kalan ve insanları etkileyen daha büyük bir hastalık olan en yaygın ve ölümcül hastalıklardan biridir (Sawhney vd., 2023). Hastalığın kendisi dışında hastalığa bağlı gelişen kardiyovasküler hastalıklar, mineral ve kemik bozuklukları, fiziksel, zihinsel ve gelişme gerilik, bilişsel bozukluklar gibi ciddi komplikasyonlar ile beraber sağlık sorunlarına neden olarak hastaların yaşam kalitesinde olumsuz etkilemektedir (Gülleroğlu, 2023). BH, özellikle tespit edilmezse, geri dönüşü olmayan böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Böbrek yetmezliği olan kişilerin yaşamak için diyalize veya böbrek nakline ihtiyaçları vardır (NIDDK, 2024).

Kronik böbrek hastalığı esas olarak su ve elektrik ortamının ve asit-baz dengesinin bozulması, anormal endokrin fonksiyonu, metabolitlerin tutulması vb. şeklinde kendini gösterir. Kronik Böbrek Hastalığı kaçınılmaz ve geri döndürülebilir patogenezi, daha sonraki aşamada, böbrek nakli veya yaşam desteği için böbrek replasman tedavisi gerektiren, yüksek harcamalara ve çoklu komplikasyonlara yol açan kasvetli prognozla üremiye ilerleyen bir tabloya dönüşür (Xie vd., 2023).

2. KRONİK BÖBREK HASTALIKLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanan morbidite ve mortaliteye önemli nedenleri arasında yer alan ve dünya çapında halk sağlığı üzerinde ağır bir yük oluşturan bir durumdur (Moraes & Siqueira, 2023; Song vd., 2024). Kronik böbrek hastalığı, dünya genelinde yaklaşık olarak 800 milyon kişiye etkilemiş ve genel popülasyonun %10'unu fazlasına ulaştırmıştır (Kovesdy, 2022). Dünya genelinde KBY'nin Latin Amerika ve Karayipler'de en yüksek prevalansı görülürmekle beraber, Avrupa'da da yüksek prevalansa sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca Afrikalı Amerikalılar, Amerikalılar, Hispanik ve Amerikan Kızılderilileri ve Alaska Yerlileri, KBH ve böbrek yetmezliğinin yüksek prevalans eğilimindedir (NIDDK, 2024).

Ülkemizde 2022 yılı sonu itibarıyla böbrek replasman tedavisi (BRT) uygulanan prevalan hastaların 86.665 kişi Replasman Tedaviler (RRT) almaktadır (Türk Nefroloji Derneği, 2024). 2018-2023 yılları arasında böbrek hastalıkları Replasman Tedaviler (RRT) hasta sayısı yıllık ortalama %4.12 ile %4.64 arasında bir artış ön görülmekte ve RRT görececek olan hasta sayısının 2023 yılında yaklaşık 104.000 düzeylerine ulaşacağı tahmin edilmektedir. Yapılan bir çalışmada 30 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde KBH prevalansının 2030 yılında %16,7 yükseleceği tahmin edilmiştir (Hoerger vd., 2015). Yıllık insidans erkeklerde nüfus başına 190,6 milyon kadınlardan 131,2 milyon daha

yüksek olup, yaş ilerledikçe artmaktadır (Türk Nefroloji Derneği, 2024). Bu nedenle insidansı gittikçe artma eğilimi gösteren KBH'nın önlenmesi, topluma ve devlete sosyoekonomik yükünün azaltılması için etkili önlemler alınması gerekmektedir (Şahin ve Ocak, 2021).

KBH'nın birçok çeşitli hastalık bağlı, aylar ve ya yıllar içinde nefronlarda yapısını ve fonksiyonun progresif ve geri dönüşümsüz olarak kaybetmesi ile karakterize ile gelişen bir sendromdur (Milik ve Hryniewicz, 2011; Webster vd., 2017). Kronik böbrek hastalığı gelişmesinde böbreği olumsuz etkileyen çeşitli sistemik hastalıklar ve böbreklere ait genetik ve edinsel faktörler rol oynamaktadır (Webster vd., 2017). Ayrıca dünya genelinde KBH'nın etiyolojik nedenleri arasında ırksal farklılık, sosyoekonomik ve coğrafik etmenler yer alır (Hannan vd., 2021). Altta yatan etyolojiye bağlı olarak nefronların ilerleyici kaybı sonucu nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında azalma ile KBH sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerler (Tanrıverdi ve Karadağ, 2023). KBH birçok sebebe bağlı gelişebilir fakat dünya genelinde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde diyabet ve hipertansiyon ana nedeni olarak kabul edilmiştir (Webster vd., 2017; Hannan vd., 2021). KDIGO klavuzun da (2012) KBH nedenlerine göre sınıflandırılması yapılmıştır. Bu sınıflandırma böbrekte tuttuğu anatomik lokalizasyonuna ve sistemik hastalık durumuna göre yapılmıştır (Milik ve Hryniewicz, 2011). (Tablo 1)

Table 1. KBH nedenlerinin sınıflandırılması

	Primer böbrek hastalıkları	Sistemik hastalıklar
Glomerüler hastalıklar	Diffüz, fokal veya kresentik, proliferatif GN Fokal ve segmental glomerüloskleroz Membranöz nefropati Minimal değişiklik hastalığı	Diyabet Sistemik otoimmün hastalıklar Sistemik enfeksiyonlar İlaçlar Neoplazi
Tubulointerstisyel hastalıklar	İdrar yolu enfeksiyonları Taş Mekanik tıkanıklık	Sistemik enfeksiyonlar Sarkoidoz İlaçlar urat, çevresel toksinler (kurşun) Neoplazi (miyelom)
Vasküler hastalıklar	ANCA ile ilişkili vaskülit Fibromusküler displazi	Ateroskleroz Hipertansiyon İskemi Kolesterol emboli Sistemik vaskülit Trombotik mikroangiopati Sistemik skleroz
Kistik ve konjenital hastalıklar	Böbrek displazisi Medüller kistik hastalık	Polikistik böbrek hastalığı Alport sendromu Fabry hastalığı

Ayrıca böbrek hastaları da hastalık yükünün önde gelen nedeni olan bir olan kardiyovasküler hastalıklar içinde risk faktörü olarak da kabul edilmektedir (Song vd., 2024). Hastanın kan basıncı zamanında ve doğru şekilde

kontrol edilip tedavi edilmemesi sonucu hayatı organlar gibi böbreklere giden kanın yetersizliği nefron fonksiyonlarının bozulmasına ve kronik böbrek yetmezliğinin oluşmasına neden olur (Zhu, 2023).

3. KRONİK BÖBREK HASTALIKLARININ RİSK FAKTÖRLERİ

KBH gelişimine neden olan ve olumsuz sonuçlara doğuran durumlar risk faktörleri vardır. KBH'nın özellikle erken evrelerde belirti vermemesinden dolayı ile risk faktörlerini belirlemek erken teşhis ve tedavi için önemlidir. Hastalığın erken teşhisi ile ilk evrelerde tanımlanarak hem ilerlemesinin önüne geçilip hemde olası komplikasyonların azaltılması sağlanarak yönetilebilir (Ürk, 2023). Kronik böbrek hastalığına neden olan risk faktörlerini değiştirilebilen ve değiştirilemeyen faktörleri olmak üzeri ikiye ayrılmaktadır (Vaidya ve Aeddula, 2021). KBH'de obezite, fazla ve kontrolsüz ilaç kullanımı, sigara kullanım öyküsü, sağlıklı beslenme alışkanlığı gibi yaşam tarzı alışkanlıkları, hipertansiyon, diyabetes mellitus, proteinüri, glomerülonefrit, üriner enfeksiyon, kistik böbrek, otoimmün hastalıklar, ateroskleroz gibi kronik hastalıkları değiştirilebilen faktörler arasındadır. Bunun dışında obezite gibi risk faktörleri de hastalığa olan yatkınlığı arttırabilmektedir (Karaman, 2022). Değiştirilemeyen bireysel faktörleri ırk, düşük doğum ağırlığında olma, prematüre doğum, ailede KBH öyküsü, yaşın ileri olması yer alır (USRDS, 2020; Luttrupp vd., 2009).

4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ BELİRTİ VE BULGULARI

Kronik hastalılarının kanda bulunan atık maddelerin artış sonucu bütün birçok sistemler etkilenir ve etkilediği sistemlere ilişkin belirti ve bulgular ortaya çıkar. Kronik böbrek yetmezliğinin böbrek fonksiyonlarının azalması ile beraber prognozunun kötüleşmesi vücutta biriken üremik toksinler, hastada olumsuz fizyolojik etkiler oluşmasına neden olmaktadır (Webster vd., 2017). Bu belirti ve bulgular;

Kardiyovasküler Sisteme Belirtiler: Hipertansiyon, perikardit, kardiyomyopati, konjestif kalp yetersizliği, ödem, ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı, boyun venlerinde dolgunluk yer alır (Akdemir, 2020; Enç, 2021; Yürüngen ve Kavurmacı, 2023).

Böbrek hastalığı, sekonder hipertansiyonun en yaygın nedenlerinden biridir ve hipertansiyon da böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırabilir. Bu durumlar birbirini tetikleyerek, hem hipertansiyonun hem de böbrek hastalığının kötüleşmesine yol açabilir (Henrich. 2005).

Pulmoner Sistem Belirtiler: Solunum bozukluğu, dispne, cheyne-stokes ve/veya kussmual solunumu, pulmoner ödem, Plevral sıvı, üremik akciğer, plevra efüzyonu, akciğer konjestiyonu, reaktivasyon tüberkülozu, azalmış göğüs ekspansiyonu, viral ve fungal pnömoni yer alır (Akdemir, 2020; Enç, 2021; Yürüngen ve Kavurmacı, 2023).

Sıvı-Elektrolit Dengesizlikleri Belirtileri: Hipovolemi, hiponatremi, hipokalemi, hiperkalemi, hipervolemi, hipernatremi, hiperfosfatemi, hiper-magnezemi ve metabolik asidoz yer alır (Akdemir, 2020; Enç, 2021; Yürügen ve Kavurmaci, 2023).

Son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY), böbreklerin sodyum (Na+) tutulum ve atılım işlevleri bozulur, bu da vücutta su ve sodyum birikimine ve hipervolemiye neden olur. Hipervolemi, akciğer ödemi ve nefes darlığı gibi semptomlara yol açabilir ve hareket kısıtlılığına sebep olabilir. Ayrıca, SDBY hastalarında sıkça görülen hiperpotasemi, hayatı tehdit eden sıvı ve elektrolit dengesizliklerine yol açarak ciddi kardiyak problemler yaratabilir. Kalsiyum, fosfor ve D vitamini metabolizmasındaki bozukluklar, hiperfosfatemi ve hipokalsemi gibi sorunlara neden olur. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma, hidrojen iyonlarının atılımını etkileyerek metabolik asidozun gelişmesine neden olabilir (Karadakovan ve Aslan,2022).

Gastrointestinal Sistem Belirtileri: İştahsızlık, anoreksiya, hıçkırık, bulantı, kusma, diyare, gastrointestinal kanama, stomatit, asit, kronik hepatit, tat almada bozukluk, hıçkırık yer alır (Akdemir, 2020; Enç, 2021; Yürügen ve Kavurmaci, 2023). Gastrointestinal sorunlar, hastaların yaşam kalitesini etkileyerek dengeli ve yeterli beslenmelerini zorlaştırabilir. Araştırmalar, bu sorunların bulantı oranının %34 ve kusma oranının ise %23 olduğunu ortaya koymaktadır (Tuna vd.,2018).

Metabolik-Endokrin Belirtiler: Glikoz intoleransı, hiperparatiroidi, hiperlipidemi, hiperürisemi, malnütrisyon, büyümede geçikme, impotans, libidoda azalma yer alır (Akdemir, 2020; Enç, 2021; Yürügen ve Kavurmaci, 2023). Ayrıca kronik böbrek hastalığı (KBH), endokrin sistemin işlevlerini etkileyerek çeşitli sorunlara yol açar. Bu etkiler arasında böbreklerde üretilen hormonların salgılanmasında bozulma (örneğin, eritropoietin ve renin), periferik hormon metabolizmasında değişiklikler, proteinlerle bağlanma bozuklukları, hormon inhibitörlerinin birikimi ve hedef organların anormal duyarlılığı bulunur (Haspolat vd.,2020).

Hematoloji-İmmünoloji Belirtileri: Lenfopeni, anemi, enfeksiyonlara yatkınlık, kanama yer alır (Akdemir, 2020; Enç, 2021; Yürügen ve Kavurmaci, 2023). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında enfeksiyon, mortalite ve morbidite nedenleri arasında önemli bir yer tutar ve kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci en sık ölüm nedenidir. SDBY nedeniyle hemodiyaliz (HD) tedavisi gören hastalar, hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlara karşı yüksek risk altındadır (Haspolat vd.,2020).

Nörolojik Sistem Belirtileri: Baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, stupor, koma, konsantrasyon, uyku ve konuşma bozuklukları, yorgunluk hissi, titreme, demans, konvülsiyon, ter fonksiyonlarının bozulma, kramp, huzursuz bacak sendromu, ruhsal bozukluklar yer alır (Akdemir, 2020; Enç, 2021;

Yürügen ve Kavurmaci, 2023). Ayrıca Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), hem merkezi hem de periferik sinir sistemi üzerinde çeşitli etkiler gösterir. Merkezi sinir sistemi komplikasyonları şunları içerir: üremik ensefalopati, diyaliz disequilibrium sendromu, diyaliz demansı ve serebrovasküler hastalıklar. Periferik sinir sistemi komplikasyonları ise şunlardır: üremik nöropati, mononöropatiler (karpal tünel sendromu, iskemik monomelik nöropati, kompresif nöropatiler), otonom ve kraniyal nöropatiler, myopati ve huzursuz bacak sendromu (Akgül, 2011).

Cilt (Dermatolojik) Belirtileri: Kaşıntı, üremik döküntü, ülserasyon, yara iyileşmesinde gecikme, soluk cilt, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, nekroz yer alır (Akdemir, 2020; Enç, 2021; Yürügen ve Kavurmaci, 2023). Öte yandan böbrekler tarafından atılamayan üre kristalleri deride birikir ve bu birikim, derinin gri-bronz renkte görünmesine ve parlaklık kazanmasına neden olur (Karadakovan ve Aslan, 2022).

Kalsiyum-Fosfor Dengesizliğinde Değişiklik: D vitamin metabolizması bozuklukları, üremik kemik hastalığı, artritis, amiloidoz yer alır (Akdemir, 2020; Enç, 2021; Yürügen ve Kavurmaci, 2023). Öte yandan son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY), böbreklerin işlev kaybı D vitamini ve kalsiyum emilimini bozar, bu da kandaki kalsiyum seviyelerinin düşmesine neden olur. Kalsiyum eksikliği, paratiroid hormonunun salgılanmasını artırır. Artan paratiroid hormonu, kemiklerden kalsiyum ve fosforun salınmasına yol açar, bu da serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde yükselmeye neden olur ve doku kalsifikasyonlarına sebep olabilir (Enç 2017).

Diğer: Kiloda azalma Noktürü, hipotermi, susuzluk hissi, üremik fetor, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, karpal tünel sendromu (Akdemir, 2020; Enç, 2021; Yürügen ve Kavurmaci, 2023).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ EVRELENMESİ

KBH tanımı ve sınıflandırması zaman içinde gelişmiştir, ancak mevcut uluslararası kılavuzlar bu durumu, en az 3 ay sebat eden GFR'nin 1,73 m²'de 60 mL/dk'dan daha az veya belirtilerle gösterilen azalmış böbrek fonksiyonu olarak tanımlamaktadır (Webster vd., 2017). Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) grubu tarafından hazırlanan 2012 yılı Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Sınıflama Kılavuzu'na göre; GFR'nin azalmasına bağlı evrelendirme oluşturulmuştur (Topbaş, 2015). (Tablo 2)

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

Evre	Tanım	GFH (ml/dak/1,73m ²)
Ever 0	Risk faktörü var	≥ 90
G1 evre	Böbrek hasarı var, GFH normal	≥ 90
G2 evre	Böbrek hasarı ve GFH hafif derecede azalma	60-89
G3a evre	GFH’ında orta hafif derecede azalma	45-59
G3b evre	GFH’ında orta şiddetli derecede azalma	30 - 44
G4 evre	GFH’ında ciddi derecede azalma	15-29
G5 evre	Böbrek Yetmezliği (Diyaliz/Transplantasyon)	< 15

(Kaynak: *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012) kılavuzuna göre glomerüler filtrasyon hızı (GFH)*)

5. KRONİK BÖBREK HASTALIKLARININ TANILAMA VE DEĞERLENDİRME

Uluslararası kılavuzlara göre KBH kriterleri en az 3 ay boyunca aşağıdaki iki kriterden biri veya her ikisi:

- GFR <60 mL/dak/1.73m²
- Böbrek hasarı belirteçleri (1 veya daha fazla)
- Albüminüri (albümin: kreatinin oranı [ACR] ≥30mg/g)
- İdrar sedimenti anormalliği
- Tübüler bozukluğa bağlı elektrolit veya diğer anormallikler
- Histolojideki anormallikler
- Görüntülemeyle tespit edilen yapısal anormallikler
- Böbrek naklinin tarihçesi (Webster vd., 2017).

6. KRONİK BÖBREK HASTALIKLARININ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Böbrek hastalıklarının tedavisi genellikle böbrek fonksiyonunu korumaya odanmış sağlık uzmanlarından oluşan profesyonel bir ekip tarafından yapılır. Böbrek yetmezliğinin çok büyük morbidite ve mortalitesi vardır ve sağlık sistemine her yıl milyarlarca dolara mal olur. Böbrek fonksiyonlarının bozulmadığından emin olmak için bu hastaların yakın takibi gerekir. Son olarak hastaya sağlıklı beslenme, egzersiz yapma, tütünü bırakma ve alkolden uzak durma konusunda tavsiyelerde bulunulması gerekir. Böbrek hastalığı iyi yönetilmezse diyaliz gerektiren tam böbrek yetmezliğine yol açabilir (Bindroo vd., 2023).

Kronik böbrek hastalığı tedavisinde temel amaç böbrek fonksiyonlarını ve homeostasinin sürdürülmesi komplikasyonların oluşumunu önüne geçmektir (Birol ve Çınar Pakyüz, 2020). Kronik böbrek hastalığına bağlı nefron

fonksiyonları yerine getirememesi sonucu bozulan fizyolojik denge kritik bir tablo oluşmasına neden olur. Nefron fonksiyon kaybının sebep olduğu sorunları azaltmak için farklı farmakolojik ve diyet tedavileri her evresinde önemli bir yer tutmaktadır (Birol ve Çınar Pakyüz, 2020). Ayrıca böbrek fonksiyonlarını korumak ve kontrol altında tutmak için aşağıdaki önlemler önerilir:

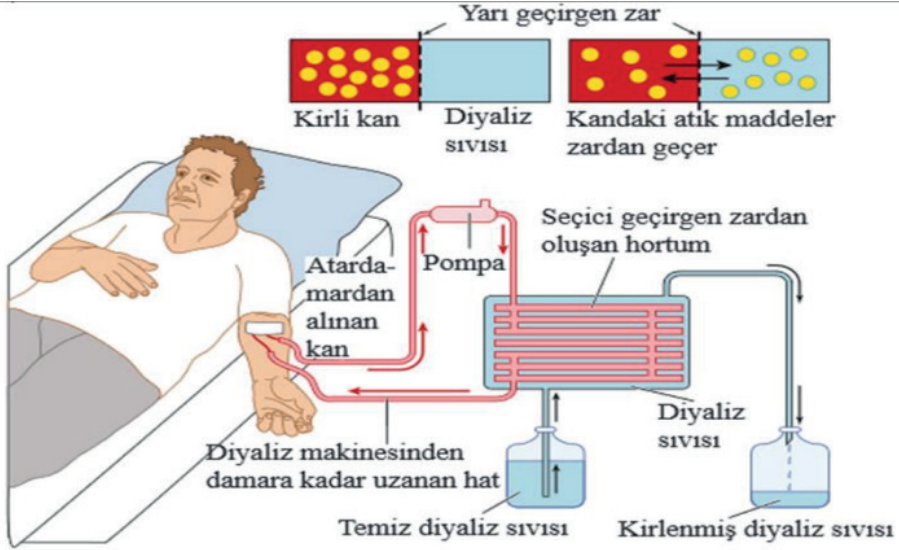
- **Kan Basıncının Düzenlenmesi:** Kan basıncının normal seviyelerde tutulması böbreklerin sağlıklı çalışmasını destekler.
- **Kan Şekeri Kontrolü:** Şeker hastalığı (diyabet) böbreklerde hasara yol açabileceğinden, kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesi önemlidir.
- **Tuz Tüketiminin Azaltılması:** Fazla tuz, böbreklerde aşırı yüklenmeye yol açabilir, bu nedenle tuz alımının sınırlandırılması gereklidir.
- **Yeterli Sıvı Alımı:** Yeterli miktarda sıvı tüketimi böbreklerin sağlıklı çalışmasını sağlar.
- **Kolesterol Kontrolü:** Yüksek kolesterol seviyeleri böbrek hastalıklarına katkıda bulunabilir, bu yüzden kolesterolün kontrol altında tutulması önemlidir.
- **Aneminin Tedavisi:** Anemi varsa, tedavi edilmesi gerekmektedir çünkü anemi böbrek fonksiyonlarını etkileyebilir.
- **Sıvı ve Elektrolit Dengesinin Sağlanması:** Vücutta sıvı ve elektrolit dengesinin korunması böbrek (Toprak ve Cirit, 2005).

Öte yandan kronik böbrek hastalığının önlemeye yönelik uygun girişimlerin yanı sıra böbrek fonksiyonlarını kısmen de olsa yerine getirebilen renal replansman tedavisi kullanılmaktadır. RRT'sinde periton diyalizi, hemodiyaliz ve renal transplanstasyon uygulamaları yer alır. Bu üç tedavide de amaç hastaların azalmış böbrek fonksiyonlarını düzeltmekte ve sağ kalış süresini uzatmaktadır.

Diyaliz tedavisi; bazı hastalıkların neden olabileceği üre ve kreatinin gibi protein metabolizması ürünlerini kandan uzaklaştırmak, böbrek yetmezliği durumlarında veya ilaçların toksik maddelerinin oluşturduğu artık ürünleri vücuttan uzaklaştırmak, sıvı ve elektrolit dengesini düzenlemek ve korumak, bikarbonat tampon sistemini ve asidozu düzeltmek amacıyla uygulanır. Diyaliz, iki sıvı ortam (kan ve “diyalizat” olarak tanımlanan diyaliz sıvısı) arasında yer alan “semi permeable” bir zar (yarı geçirgen) ile partiküllerin ve suyun diffüzyon yöntemiyle konsantrasyonun yüksek olduğu taraftan düşük olduğu tarafa doğru geçmesidir. Her iki sıvı ortamda da yoğunluk eşitleninceye kadar diyaliz devam eder (Hall,2021).

Hemodiyaliz (HD), kronik böbrek hastalığından (KBH) etkilenen hastalar için en çok kullanılan tedavi yöntemidir. Dünya çapında yaklaşık dört milyon kişi renal replasman tedavisi görüyor ve bunların %69'u hemodiyalitik

tedavi görüyor (Ellis, 2023). HD, uygun bir damar yolu aracılığı ile hastadan alınan kanın, dışarda bir cihaz yardımıyla sıvı elektrolit ve toksik maddelerin filtrasyonundan sonra tekrar hastaya geri verilmesi işlemidir (Hintistan ve Deniz, 2018). **(Resim 1.)**



Resim 1. Hemodiyaliz işlemi (Heaf vd.,2002)

Ülkemizde hemodiyaliz en sık uygulanan RRT yöntemidir (Seyah vd., 2019). Hemodiyalizin birincil amacı, normal böbrek işlevinin sağladığı hücre içi ve hücre dışı sıvı dengesini yeniden sağlamak olup, bu işlem kandan üre gibi atık maddelerin diyalizata geçişi ve diyalizattan kana bikarbonat gibi yararlı maddelerin geçişi yoluyla gerçekleştirilir (Shafi vd., 2019). Hemodiyaliz her seans üç ila dört saat sürer ve haftada üç kez yapılan bir tedavi yöntemidir (Ellis, 2023).

Hemodiyaliz başlatılması endikasyonları;

- Üremik ensefalopati
- Akut böbrek hasarı
- Perikardit
- Yaşamı tehdit eden hiperkalemi
- Refrakter asidoz
- Hipervolemi, uç organ komplikasyonlarına (örneğin, akciğer ödemi) neden olur
- Gelişememe ve yetersiz beslenme

- Periferik nöropati
- İnatçı gastrointestinal semptomlar
- GFR'si 5 ila 9 mL/dak/1,73 m² olan asemptomatik hastalar
- Herhangi bir toksik madde yutulması (Lameire ve Van Biesen, 2010).

Günümüzde zor damar erişimi, iğne fobisi, kalp yetmezliği, koagülopati gibi durumlar kontrendikasyon arasında yer alır (Karadakovan ve Aslan,2022).

Periton diyalizi (PD),

Periton diyalizi, diyaliz için kullanılan yöntemlerden biridir. PD'nin HD'ye göre birçok avantajı vardır. PD kullanan hastaların diyaliz için her gün evden çıkmalarına gerek kalmaz, bunun yerine vücutlarından toksinleri atmak için çok basit bir prensip kullanarak tedavilerini evde gerçekleştirirler (Morelle vd., 2018).

PD'de toksin gideriminin PD solüsyonlarının bir kateter ile periton boşluğuna verilen diyaliz solüsyonu vasıtasıyla üremik toksinlerin periton zarından periton sıvısına kandan difüzyonudur ve bu daha sonra periton boşluğunda belirli bir süre kaldıktan sonra atılır (Andreoli ve Totoli, 2020; Morelle vd., 2018). Solüsyonun periton boşluğuna infüzyonu ve drenajı iki şekilde gerçekleştirilebilir: hastanın genellikle gün boyunca dört solüsyon değişikliğinden geçtiği manuel (sürekli ayaktan PD) veya makine destekli PD (otomatik PD) olarak. (Andreoli ve Totoli, 2020). Manuel (sürekli ayaktan PD) değişimler, sıvının hasta tarafından yerleştirilmesini ve boşaltılmasını gerektirir ve toksinlerin gerekli şekilde temizlenmesini sağlamak için işlem gün içinde birkaç kez tekrarlanır. Makine destekli PD (otomatik PD) süreci, periton diyaliz sıvısı torbalarına takılan basit bir makine kullanılarak otomatikleştirilebilir. Makine, önceden belirlenmiş sıvı hacmini periton boşluğuna enjekte etmek, sıvıyı belirli bir süre periton boşluğunda tutmak ve sıvıyı otomatik olarak boşaltmak üzere programlanmıştır. Döngüler, hastanın ihtiyaçlarına ve periton zarı difüzyon özelliklerine göre birkaç kez tekrarlanır (Sachdeva vd.,2024).

PD'nin reçetelenmesi ve takibi, peritoneal nakil tipinin karakterize edilmesini ve önerilen diyaliz dozunun (solüt klerensi) değerlendirilmesinin yanı sıra yonteme bağlı olası komplikasyonların (bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan) teşhis edilmesini ve tedavi edilmesini içerir (Andreoli ve Totoli, 2020).

Böbrek transplantasyonu

Böbrek transplantasyonu, son dönem böbrek yetmezliği yaşayan hastalara, canlı bir bağışçıdan veya kadavradan alınan sağlıklı bir böbreğin cerrahi olarak aktarılması işlemidir

(Eknoyan, vd., 2013). Son Dönem Böbrek Hastalığı olan hastalar için böb-

rek transplantasyonu, hem yaşam kalitesinde hem de sağ kalım oranlarında iyileşmeler göstererek diyaliz tedavilerine kıyasla daha iyi hasta sonuçları olan böbrek replasman tedavisinin tercih edilen yöntemidir (Alotaibi , 2024; Viecei vd.,2024). Böbrek transplantasyonu, hastaların hemodiyaliz bağımlılığını sona erdirerek yaşam kalitelerini artırır. Bu iyileşme, yaşam süresinin uzamasını, greft fonksiyonlarının korunmasını ve rejeksiyon gibi olası komplikasyonların önlenmesini amaçlar; bu da hastaların tedavi ve bakım süreçlerinin temel hedeflerindendir (Vidan vd., 2011).

Kronik böbrek yetmezliği tanısı alan hasta sayısındaki artışa paralel olarak küresel çapta ve Türkiye’ de böbrek yetmezliği için en etkili müdahale olan böbrek nakilleri yapılan hasta sayısı da her geçen gün artmaktadır (Garcia-Garcia vd.,2012). Türkiye’de gerçekleştirilen böbrek transplantasyonları yıllar içerisinde giderek artmaktadır. Sağlık Bakanlığının 2019 yılı verilerine göre 3842 hastaya 3858 böbrek nakli yapıldı, 1 ve 6 hastaya 2019 yılı içerisinde birden fazla böbrek nakli yapılmıştır (Seyahi vd., 2019).

7. TAMAMLAYICI VE BÜTÜNLEŞTİRİCİ YÖNTEMLER

Sağlık hizmeti alanı, yaşam beklentisi, teknolojik gelişmeler, politika değişiklikleri ve hasta ihtiyaçları ve beklentilerindeki değişimler tarafından şekillendirilen sürekli gelişen bir varlıktır. Uzmanış ortalama yaşam beklentisi, hastaları çeşitli akut ve kronik hastalıkların neden olduğu rahatsızlıkla ve tedavinin yan etkileriyle yüzleşmeye zorlamış ve tamamlayıcı terapilerin ana akım sağlık hizmetine kademeli olarak kabul edilmesine ve entegre edilmesine yol açmıştır. Birçok hasta geleneksel tıbbi tedavilere uysa da aynı anda hem fiziksel hem de ruhsal rahatsızlığı hafifletmede tamamlayıcı terapilerin etkinliğini savunan birçok mesaj veya reklama maruz kalmaktadır (Nguyen ve LAVretsky, 2020).

“Alternatif”, “tamamlayıcı” ve “bütünleyici” terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da Ulusal Tamamlayıcı ve Bütünleyici Sağlık Merkezi (NC-CIH) bu terimleri şu şekilde tanımlıyor: “Alternatif” tıp, yeterli kanıt temeli olmayan ve geleneksel tıp yerine kullanılan bir dizi tıp uygulamasını (örneğin geleneksel, oryantal, zihin-beden vb.) ifade ederken, “tamamlayıcı” tıp, geleneksel tıp ile birlikte kullanılan, ana akım olmayan uygulamaları ifade eder (Nguyen ve LAVretsky, 2020). “Bütünleyici” tıp, geleneksel ve tamamlayıcı yaklaşımların koordinasyonudur ve böylece bütünsel bakım/tedavi etrafında merkezlenen sağlık yaklaşımlarının kombinasyonlarını geliştirmek için çok modlu müdahalelerin kullanımını vurgular (Ng, Kochhar ve Cramer, 2024). Bütünleştirici sağlık bakımı yaklaşımları genellikle konvansiyonel tıbbın yanı sıra hastanın kendi iyileşmesindeki rolünü kabul eden aktif öz bakım terapilerini de içerir (Crawford, Lee ve Freilich, 2014).

Tamamlayıcı ve bütünleştirici yaklaşımları aramak son zamanlarda neredeyse bir trend haline geldi ve birçok hastayı geleneksel tıbbi (ortodoks tıp

olarak da bilinir) reddedip başka bir tıbbi sağlık bakım sistemleri, hizmetleri ve ürünleri olan tamamlayıcı ve alternatif tıp tercih etmeye yöneltti (Raposo, 2019; Health NIO, 2021). NCCIH, tamamlayıcı ve bütünleştirici yaklaşımlar için üç kategori belirlemiştir:

(a) doğal ürünler (bitkisel ilaçlar, botanikler, vitaminler, mineraller, probiyotikler ve diğer besin takviyeleri);

(b) zihin ve beden uygulamaları: masaj terapisi, namaz, meditasyon, farkındalık, hareket terapileri (örneğin yoga, tai chi), akupunktur, kayropratik/osteopatik, hipnoterapi, qigong, şifalı dokunuş ve gevşeme egzersizleri), manipülatif terapiler (örneğin akupresür), beslenme yaklaşımları (örneğin diyet takviyeleri, özel diyetler) ve yaratıcı terapiler (örneğin müzik terapisi, sanat terapisi, günlük tutma)

(c) diğer tamamlayıcı yaklaşımlar (yerel şifa uygulamaları, Çin tıbbi, Ayurvedik tıp, homeopati, Ayurvedik tıp ve naturopati) (Romeiser vd., 2024; Raposo, 2019; Tsai vd., 2024).

Geleneksel, tamamlayıcı ve bütünleştirici tıp sağlık hizmetlerine bütünsel bir yaklaşımdan yararlanarak, geleneksel tıbbi tedavileri tamamlayıcı ve alternatif terapilerle birleştirerek, çeşitli yöntemlerle tüm kişiyi tedavi ederek refahı teşvik eder ve sadece fiziksel iyilik hallerini değil aynı zamanda zihinsel, duygusal ve ruhsal boyutlarını da hesaba katarak hastaların bütünsel tedavisine önemli bir vurgu yapar (Moise vd., 2024; Kalariya vd.,2023).

8. KRONİK BÖBREK HASTALIKLARININ YÖNETİMİNDE TAMAMLAYICI VE BÜTÜNLEŞTİRİCİ YÖNTEMLER

Böbrek rahatsızlıklarının küresel görülme sıklığı artışta olup, hasta bakımı için yeni ve kapsamlı stratejilerin uygulanmasını gerektirmektedir. Mevcut çalışma böbrek sağlığının önemini göstermekte, böbrek fizyolojisinin kapsamlı bir anlayışını ve artan böbrek hastalıkları yükünü sunmaktadır. Böbrek hastalıklarını kontrol etmenin önemi, farmasötik müdahaleleri, diyaliz ve transplantasyonu kapsayan geleneksel tedavilerin kapsamlı bir incelemesiyle vurgulanmaktadır (Kalariya vd.,2023). Geleneksel tedaviler sıklıkla böbrek sağlığının belirli yönlerine odaklanır ve bu da bireylerin genel refahı ve yaşam kalitesiyle ilgilenmede eksikliğe neden olur. Böbrek rahatsızlıkları sıklıkla ağrı, yorgunluk, anksiyete ve depresyonu kapsayan çeşitli fiziksel ve psikolojik semptomlar gösterir ve geleneksel tedaviler bunları tek başına kapsamlı bir şekilde hafifletemeyebilir (Sampaio, Motta, & Caldas, 2019). Bu bağlamda kronik böbrek hastalıklarının yönetiminde tamamlayıcı ve bütünleştirici yöntemlere ihticaç duyulur. Hastaların öyküleri dikkate alınarak bitkisel ilaç, akupunktur, diyet takviyeleri ve zihin-beden aktiviteleri gibi çeşitli tamamlayıcı terapilere yönlendirilir (Kalariya vd.,2023). Tamamlayıcı ve bütünleştirici alternatif tedaviler böbrek bakımına entegre edilmesi ilgi çekici

ve olası öneme sahip bir konudur (Ghorbani vd., 2021).

Tamamlayıcı ve bütünleştirici yaklaşımlar arasında doğal ürünler ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; böbrek taşına bağlı ağrı çeken hastaların en çok limon suyu, kızılıçık suyu, elma sirkesi ve yeşil çay gibi bitkisel içecekleri tercih ettiklerini ortaya koymuştur (Joshi vd., 2021). Başka bir çalışmada ise yeşil, ıhlamur çayı, kaplıca-kaynak sularının tercih edildiği bulunmuştur (Bektaş Akpınar vd.,2024). Yapılan bir çalışmada tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanıcılarının %79,7'si besin takviyeleri kullandığını ve bunların çoğu sıklıkla vitamin ve minerallere, luteine, balık yağına, glukozamin, kalsiyuma vb. olduğunu bildirmiştir. Kronik böbrek hastaları vitamin eksikliği, hipertansiyon, hiperfosfatem, anoreksiya ve ayrıca protein-enerji kaybı yaşayabilirler. Kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesini geciktirmek ve yetersiz beslenmeyi ve kaybı önlemek ve/veya tedavi etmek için tıbbi beslenme tedavisi önerilmektedir (Tsai vd., 2024). Bitkisel ilaçlarla kronik böbrek hastalığı esas olarak antioksidan, antiinflamatuvar, antifibrotik ve antiapoptotik etkilerle, böbrek fonksiyonunu iyileştirdikleri bulunmuştur (Baradaran Rahimi & Askari, 2024).

Tamamlayıcı ve bütünleştirici yaklaşımlar arasında zihin ve beden uygulamaları ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Yapılan bir çalışmada akupresür masajı kronik böbrek hastalarında hemodiyaliz (HD) ile ilişkili bulantı ve kusmayı önemli ölçüde hafifletebileceğini (Li vd., 2019), HD'den sonra yorgunluktan kurtulma süresini kısalttığı buldular (Liu vd., 2021). Tek kör bir klinik çalışmaya göre, HD'den 15 dakika önce akupunktur uygulamasının kas kramplarının sıklığını ve şiddetini azaltabildiği kanıtlanmıştır. (Mohammedi vd.,2016). Akupunktur böbrek fonksiyonunu iyileştirdiği ve semptomları hafifletmek için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu vurgulanmıştır (Liu vd., 2023). Yapılan bir çalışmalarda yoga ve meditasyon uygulamalarının diyaliz yeterliliğinin iyileştirilmesi, yorgunluk ve uykusuzluğun azaltılması, daha iyi lipid profilleri, oksidatif stresin azaltılması, böbrek fonksiyonunun iyileştirilmesi, kan basıncının düşürülmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi gibi sağlık sonuçları üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir (Puji Astuti vd., 2024; Gautam & Kiran, 2024; Kumar vd.,2023; Romeyke vd.,2018).

Yapılan bir çalışmalar da *kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda solunum ve hareket aralığı egzersiz müdahaleleri anksiyete ve yorgunluk düzeyini azaltmada etkili olduğu bulunmuştur* (Alfikrie vd., 2020; Hamed & Aziz, 2022; Parahita & Hudiyawati,2024). 32 deney ve 33 kontrol grubunda oluşan hemodiyaliz hastalarına kanülasyon sırasında akan su sesinin dinletimi yapılmış, ağrı ve anksiyete düzeylerinin düştüğü saptanmıştır (Sayılan vd., 2024).

Tamamlayıcı ve bütünleştirici yaklaşımlar arasında diğer tamamlayıcı yaklaşımlar ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; diyaliz tedavisi sırasında

hayvan destekli terapi programına katılan hastaların serotonin ve oksitosin düzeylerinde artışı belirtilmiştir (O'Haire vd., 2014). Hayvan destekli bakım çalışmalarında kronik hastalıklarda semptom yönetimi, fiziksel yükün hafifletilmesi, hayat kalitesini iyileştirdiği veya yükselttiği; hemşirelerinde içinde bulunduğu sağlık profesyonelleri tarafından kullanılan farmakolojik tedaviye alternatif olarak tamamlayıcı ve bütünleştirici yöntemlerden biridir (Eryiğit ve Ozkaraman, 2023). Yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında depresyon, anksiyete ve stres parametrelerinin kronik böbrek hastalığının seyrini olumsuz yönde etkileyebilmesi nedeniyle, depresyon, anksiyete ve stres seviyelerinin azaltılmasında kahkaha terapisinin etkinliği kanıtlanmıştır (Eraydın, 2023).

Sonuç olarak, tamamlayıcı ve bütünleştirici yaklaşımlar, kronik böbrek hastalıklarının yönetiminde önemli bir destek sunabilir. Ancak, bu yaklaşımlar tıbbın yerini almamalı, aksine tamamlayıcı bir unsur olarak kullanılmalıdır. Herhangi bir tamamlayıcı tedavi yöntemi, doktor veya sağlık uzmanı gözetiminde uygulanmalı ve hastanın genel tedavi planına entegre edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Andreoli, M. C. C., & Totoli, C. (2020). Peritoneal Dialysis. *Revista da Associação Medica Brasileira* (1992), 66Suppl 1(Suppl 1), s37-s44. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.37>
- Bindroo, S., Quintanilla Rodriguez, B. S., & Challa, H. J. (2023). Renal Failure (Archived). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Birol, L., & Çınar Pakyüz, S. (2020). Böbrek hastalıkları ve hemşirelik bakımı. In N. Akdemir (Ed.), *İç hastalıkları ve hemşirelik bakımı* (Güncellenmiş 6. baskı, pp. 758-768). Ankara: Akademisyen Kitabevi.
- Garcia-Garcia, G., Harden, P., & Chapman, J. (2012). The global role of kidney transplantation. *Indian journal of nephrology*, 22(2), 77-82. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.97101>
- Gülleroğlu, K. S. (2023). Kronik böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesinde kompleman reseptörlerinin gen polimorfizmlerine bağlı işlevsel farklılıkların rolü. Doktora tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı. Ankara.
- Hall JE, 2021. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Yeğen, B.Ç., Alican, İ., ve Solakoğlu, Z., (Editörler). Güneş Tıp Kitabevi 14. Baskı 400-230.
- Hannan, M., Ansari, S., Meza, N., Anderson, A. H., Srivastava, A., Waikar, S., Charleston, J., Weir, M. R., Taliencio, J., Horwitz, E., Saunders, M. R., Wolfrum, K., Feldman, H. I., Lash, J. P., Ricardo, A. C., CRIC Study Investigators, & Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators (2021). Risk Factors for CKD Progression: Overview of Findings from the CRIC Study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 16(4), 648-659. <https://doi.org/10.2215/CJN.07830520>
- Hintistan, S., & Deniz, A. (2018). Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastalarda Semptom Değerlendirmesi. *Bezmialem Science*, 6(2).
- Hoerger, T. J., Simpson, S. A., Yarnoff, B. O., Pavkov, M. E., Ríos Burrows, N., Saydah, S. H., Williams, D. E., & Zhuo, X. (2015). The future burden of CKD in the United States: a simulation model for the CDC CKD Initiative. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 65(3), 403-411. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.09.023>
- Karaman, O. (2022). Sağlık & Bilim. In *Medikal Araştırmalar II* (1. baskı, p. 43). Efe Akademi.
- Kovesdy C. P. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney international supplements*, 12(1), 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
- Luttrupp, K., Lindholm, B., Carrero, J. J., Glorieux, G., Schepers, E., Vanholder, R., Schalling, M., Stenvinkel, P., & Nordfors, L. (2009). Genetics/Genomics in chronic kidney disease--towards personalized medicine?. *Seminars in dialysis*,

22(4), 417–422. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2009.00592.x>

Milik, A., & Hryniewicz, E. (2011). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), 5-14. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.77>.

Moraes, B. P. L., and de Siqueira, F. S. A., 2023. Percepção da população de São José dos Campos sobre a doença renal crônica. *Research, Society and Development*, 12(12), e73121243946-e73121243946.

National Kidney Foundation (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 39(2 Suppl 1), S1–S266.

NIDDK. (2024). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/research-areas/kidney-disease>. Erişim tarihi: 04 Ocak 2024.

Shafi, T., Coresh, J., Himmelfarb, J. ve Ikizler, TA (2019). Kronik böbrek hastalığı, diyaliz ve transplantasyon.

Sawhney, R., Aabha, M., Sharma, S., & Narayan, V. (2023). A comparative assessment of artificial intelligence models used for early prediction and evaluation of chronic kidney disease. *Decision Analytics Journal*, 6, 100169.

Seyahi, N., Ateş, K., & Süleymanlar, G. (2021). Current status of renal replacement therapy in Turkey: a summary of the 2019 Turkish Society of Nephrology registry report. *Turkish Journal of Nephrology*, 30, 105-11.

Song, J., Pan, T., Xu, Z., Yi, W., Pan, R., Cheng, J., ... & Su, H. (2024). A systematic analysis of chronic kidney disease burden attributable to lead exposure based on the global burden of disease study 2019. *Science of the Total Environment*, 908, 168189.

Şahin, T., & Ocak, S. (2021). Türkiye genelinde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyacak olan hasta sayısının GM (1, 1) ve OGM (1, 1) ile tahmin edilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(1), 35-43.

Tanrıverdi, M. H., & Karadağ, A. (2023). Kronik böbrek yetmezliği. *Konuralp Medical Journal*, 2(2), 27-32. <https://www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr>. Erişim tarihi: 23 Mayıs 2023.

Topbaş, E. (2015). Kronik böbrek hastalığının önemi, evreleri ve evrelere özgü bakımı. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 10(1), 53-59.

Türk Nefroloji Derneği. (2024). Registry 2022. https://nefroloji.org.tr/uploads/pdf/REGISTRY2022_web.pdf (Erişim tarihi: 4 Ocak 2024)

Ürk, A. (2023). Orta-ileri evre kronik böbrek hastalarında zaman kısıtlamalı beslenmenin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkisi (Unpublished master's thesis). Uzmanlı tezi. Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir.

Vaidya, S. R., & Aeddula, N. R. (2021). Chronic renal failure. In *StatPearls* (online). StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>

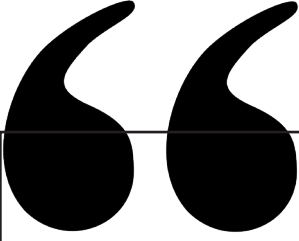
- Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic kidney disease. *The Lancet*, 389(10075), 1238-1252.
- Xie, F., Zhang, T., Zhang, P., Qu, X., Li, M., & Lan, W. (2023). Shenkang injection combined with alprostadil for chronic renal failure: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 10, 982016.
- Yürügen, B., & Kavurmacı, M. (2023). Kronik böbrek hastalığı ve bakımı. In Tüm yönleriyle nefrolojik hastalıklar ve bakım (pp. 69-79). İstanbul Tıp Kitabevi.
- Zhu, M., Wang, Z., Zhu, Z., Zhang, C., & Wu, F. (2023). Exploration of the Mechanism of Valsartan Treatment in Chronic Renal Failure: Network Pharmacology and Experimental Validation. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2023(1), 4837743.
- Alfikrie, F., Purnomo, A. ve Selly, R. (2020). Hemodiyaliz Gören Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Derin Nefesle Gevşemenin Kaygı Üzerindeki Etkisi. *Borneo Hemşirelik Dergisi (BNJ)*, 2 (2), 1-8.
- Puji Astuti, R., Sukarmin, Y., & Intan Arovah, N. (2024). Yoga for Promoting Physical and Mental Health in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Traditional and Integrative Medicine*.
- Baradaran Rahimi, V., & Askari, V. R. (2024). The role of herbal medicines in the treatment of chronic kidney disease. In *The Role of Herbal Medicines: Management of Lifestyle Diseases* (pp. 293-312). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Bektaş Akpınar, N., Akpınar, Ç., & Özcan Yüce, U. (2024). Böbrek ve Üreter Taşı Olan Hastaların Ağrı Düzeyi ile Tamamlayıcı ve Bütünleyici Tedavi Kullanımı Arasındaki İlişki: Tanımlayıcı Bir Çalışma. *Journal of Traditional Medical Complementary Therapies*, 7(1).
- Crawford, C., Lee, C., & Freilich, D. (2014). Effectiveness of active self-care complementary and integrative medicine therapies: Options for managing chronic pain symptoms. *Pain Medicine*, 15(S1), S86-S95. <https://doi.org/10.1111/pme.12383>
- Eraydın, C. (2023). Kahkaha Terapisinin Hemodiyaliz Hastaları Üzerindeki Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışma (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).
- Eryiğit, T., & Ozkaraman, A. (2023). Kronik Hastalıklarda Hayvan Destekli Bakım Uygulamaları. *Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi*, 7(2), 65-71.
- Gautam, S., & Kiran, U. V. (2024). Clinical effects of yoga and meditation practices on the holistic health of patients with chronic kidney disease: A systematic review. *Cureus*, 16(4).
- Ghorbani, M., Mohammadi, E., Aghabozorgi, R. ve Ramezani, M. (2021). Hemşirelikte manevi bakım müdahaleleri: bütünleştirici bir literatür taraması. *Kanserde Destekleyici Bakım*, 29, 1165-1181.
- Hamed, L. A., & Aziz, T. M. A. (2022). Derin nefes egzersizi eğitiminin bakım hemodiyaliz hastaları arasında yorgunluk seviyesi üzerindeki etkisi: Rastgele yarı

deneysel çalışma. Giriş: Ekim.

- National Institutes of Health (NIH). (2021). Complementary, alternative, or integrative health: What's in a name? Health Information. U.S. Department of Health and Human Services. Retrieved from <https://www.nccih.nih.gov/>
- Joshi, A., Tallman, J.E., Calvert, J.K., Brewer, T., Miller, N.L., Yang, L.S., Asplin, J.R., & Hsi, R.S. (2021). Complementary and Alternative Medicine Use in First-time and Recurrent Kidney Stone Formers. *Urology*.
- Kalariya, Y., Kumar, A., Ullah, A., Umair, A., Neha, FNU, Madhurita, FNU, ... & Khatri, M. (2023). Bütünleştirici tıp yaklaşımları: geleneksel ve renal tamamlayıcı tedaviler arasındaki boşluğu kapatmak. *Cureus*, 15 (9).
- Kumar, J., Patel, T., Sugandh, F., Dev, J., Kumar, U., Adeeb, M., Kachhadia, M. P., Puri, P., Prachi, F., Zaman, M. U., Kumar, S., Varrassi, G., & Syed, A. R. S. (2023). Innovative Approaches and Therapies to Enhance Neuroplasticity and Promote Recovery in Patients With Neurological Disorders: A Narrative Review. *Cureus*, 15(7), e41914. <https://doi.org/10.7759/cureus.41914>
- Li, H., Liu, Y., Luo, D., Ma, Y., Zhang, J., Li, M., ... & Yang, K. (2019). Sağlık bakımı için zencefil: Sistematik incelemelere genel bakış. *Tıpta tamamlayıcı tedaviler*, 45, 114-123.
- Liu, S., Zhang, F., Bai, Y., Huang, L., Zhong, Y. ve Li, Y. (2024). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek fonksiyonu ve yaygın semptomlar için akupunktur tedavisinin terapötik etkileri: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Böbrek Yetmezliği*, 46 (1), 2301504.
- Liu, YW, Hsu, YT, Lee, WC ve Tsai, MY (2021). Hemodiyalizle İlgili Yaygın Komplikasyonlar İçin Geleneksel Çin İlaçlarının İncelenmesi: Kanıta Dayalı Bir Bakış Açısı. *Kanıta Dayalı Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp*, 2021 (1), 9953986.
- Mohmadi, K., Shahgholian, N., Valiani, M., & Mardanparvar, H. (2016). Hemodiyalize giren hastalarda akupresürün kas krampları üzerindeki etkisi. *İran Hemşirelik ve Ebelik Araştırmaları Dergisi*, 21, 557 - 561.
- Moise, R., Chery, M., Wyrick, M., Zizi, F., Seixas, A., & Jean-Louis, G. (2024). Photovoice for leveraging traditional, complementary, and integrative medicine among black adults to improve sleep health and overall health. *Frontiers in public health*, 12, 1359096.
- Ng, J. Y., Kochhar, J., & Cramer, H. (2024). Perceptions of complementary, alternative, and integrative medicine among oncology researchers and clinicians: An international, cross-sectional survey. *Supportive Care in Cancer*, 32(9), 615. <https://doi.org/10.1007/s00520-023-07534-9>
- Nguyen, S. A., & Lavretsky, H. (2020). Emerging complementary and integrative therapies for geriatric mental health. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 7(4), 447-470. <https://doi.org/10.1007/s40501-020-00212-4>
- O'Haire, M. E., McKenzie, S. J., McCune, S., & Slaughter, V. (2014). Effects of classroom animal-assisted activities on social functioning in children with autism

- spectrum disorder. *Journal of alternative and complementary medicine* (New York, N.Y.), 20(3), 162–168. <https://doi.org/10.1089/acm.2013.0165>
- Parahita, R., & Hudiawati, D. (2024). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında yorgunluk müdahalesi olarak nefes alma ve hareket aralığı egzersizleri: Bir vaka çalışması. *Uluslararası Sağlık ve Tıp Dergisi*, 1(4), 63-71.
- Raposo, V. L. (2019). Complementary and alternative medicine, medical liability, and the standard of care. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 35, 183-188.
- Romeiser, J. L., Chen, Z., Nanavati, K., & Williams, A. A. (2024). Correlates and patterns of complementary health approach use among individuals with recent and longer-term cancer diagnoses: A U.S. national cross-sectional study. *Journal of Cancer Survivorship*, 1-10.
- Romeyke, T., Noehammer, E., Scheuer, H. C., & Stummer, H. (2018). Levels of Patient Satisfaction on Integrative Medicine Before and After Implementation of Diagnosis-related Groups. *Global advances in health and medicine*, 7, 2164956118759256. <https://doi.org/10.1177/2164956118759256>
- Sampaio, S. G. D. S. M., Motta, L. B. D., & Caldas, C. P. (2019). Value-based medicine and palliative care: how do they converge?. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 19(5), 509–515. <https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1651645>
- Sayılan, S., Aydın Sayılan, A., Temiz, Z. ve Kandemir, D. (2024). Hemodiyaliz hastalarında kanülasyon sırasında yaşanan ağrı ve anksiyete üzerine akan su sesini dinlemenin etkisi: Randomize, kontrollü, açık etiketli bir çalışma. *Terapötik Aferez ve Diyaliz*.
- Tsai, M. Y., Huang, Y. C., Cheng, B. C., Chin, C. Y., Hsu, Y. T., & Lee, W. C. (2024). Prevalence and types of complementary and alternative medicine use among individuals with pre-dialysis chronic kidney disease in Taiwan: A cross-sectional investigator analysis. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 24(1), 11.
- Ellis, P. (2023). An overview of haemodialysis. *British Journal of Nursing*, 32(8), 356-360.v
- Morelle, J., Sow, A., Fustin, C. A., Fillée, C., Garcia-Lopez, E., Lindholm, B., ... & Devuyst, O. (2018). Mechanisms of crystalloid versus colloid osmosis across the peritoneal membrane. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(7), 1875-1886.
- Viecelli, AK, Gately, R., Barday, Z., Shojai, S., Arruebo, S., Caskey, FJ, ... & Johnson, DW (2024). Böbrek nakli hizmetleri için dünya çapında organizasyon ve yapılar. *Nefroloji Diyaliz Nakli*, 39 (Ek_2), ii26-ii34.
- Lameire, N., Van Biesen, W. (2010). Böbrek replasman tedavisinin başlatılması - tam zamanında teslimat. *N Engl J Med*, 12; 363 (7):678-80
- Alotaibi, NE (2024). Böbrek nakli sonrası enfeksiyonların görülme sıklığı ve risk faktörleri. *Enfeksiyon ve Halk Sağlığı Dergisi*, 17 (8), 102491.

- Sachdeva, B., Zülfişkar, H., Aeddula N.R.(2024). **Peritoneal Dialysis**. StatPearls Yayın-cılık.
- Vicdan, A. K., Peker, S., ve Üçer, B. (2011). Akşehir Sağlık Yüksekokulu öğren-cilerinin organ bağışı ile ilgili tutumlarının belirlenmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin, 10(2).
- Heaf, J. G., Løkkegaard, H., and Madsen, M. (2002). Initial survival advanta-ge of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. Nephrology Dialysis Transplantation, 17(1), 112-117.
- Eknoyan, G., Lameire, N., Eckardt, K., Kasiske, B., Wheeler, D., Levin, A., ... & Coresh, J. J. K. I. (2013). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney int*, 3(1), 5-14.
- Toprak, O. ve Cirit, M. (2005). Kontrast nefropati çalışmalarından önce hacim duru-munun araştırılması. *Nefroloji Diyaliz Transplantasyonu* , 20 (2), 464-464.
- Henrich, WL. Diyaliz Prensipleri ve Uygulaması, Ülker,T.(Çeviri Editörü) 3. baskı,dü-zey matbaacılık;2006,(1-45),(556-569).
- Karadakovan, A., & Aslan, F. E. (Eds.). (2022). *Dahili ve cerrahi hastalıklarda bakım*. Akademisyen Tıp Kitabevi.
- Tuna, D., Ovayolu, N., & Kes, D. (2018). Hemodiyaliz hastalarında sık karşılaşılan problemler ve çözüm önerileri. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 13(1), 17-25.
- Akgül, G. P. (2011). Hemodiyaliz hastalarında kognitif fonksiyonların ve üremik poli-nöropatinin değerlendirilmesi.
- Haspolat, Y. K., Orbak, Z., Akçay, T., & Yayinlari, O. (2020). Kronik Hastalıklar Ve Endokrin Sistem.
- Heinrich**, WL. 2006. Diyaliz Prensipleri ve Uygulaması, Ülker,T.(Çeviri Editörü) 3. baskı,düzey matbaacılık, (1-45),(556-569).
- Enç, N. 2017. İç Hastalıkları Hemşireliği, 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri,240.



Bölüm 7

PARKINSON HASTALIĞINDA KLİNİKTE UYGULANAN DENGİ EGZERSİZ TÜRLERİ

Mustafa Kemal DOĞAN¹

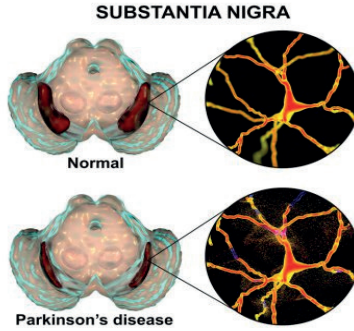
Kevser GÜRSAN²

¹ Mustafa Kemal Doğan Orcid: 0000-0002-5375-0978

² Kevser Gürsan Orcid: 0000-0002-0304-9913

Parkinson Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Parkinson hastalığı (PH) başta substantia nigra pars compactada görülmek üzere putamen, globus pallidus ve nucleus caudatusdaki nöronların dejenerasyonuna bağlı olarak dopamin salınımında azalmayla karakterize olan motor ve non-motor semptomların görüldüğü nörodejeneratif bir hastalıktır (Surmeier ve ark., 2017; Bouquiaux ve ark., 2022) (Şekil 1). Alzheimer hastalığını takiben en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalık, Parkinson hastalığıdır (Tolosa ve ark., 2021). Yaşlanmayla birlikte insidans ve prevalansı hızla artmaktayken 50 yaşından önce nadir görülmektedir (Elbaz ve ark., 2016). Prevalans hesaplaması yapılan bir meta-analiz çalışması sonucunda 50-59 yaş aralığındaki 100.000 kişide 107, 70-79 yaş aralığındaki 100.000 kişide 1.087'ye kadar yükseldiği bulunmuştur (Pringsheim ve ark., 2014).



Şekil 1. Parkinson Hastalığında Substantia Nigra (Şen ve Demir, 2022)

PH, genel itibarıyla primer (idiyopatik) parkinsonizm, sekonder parkinsonizm, parkinson-plus sendromlar ve heredodejeneratif parkinsonizm olmak üzere dört sınıfa ayrılmaktadır ve bu grubun çoğunu primer (idiyopatik) parkinsonizm oluşturmaktadır (Gasser, 2001). Parkinsonda semptomlar, yavaş şekilde başlamakta fakat ilerleyici olmaktadır. İlk semptom olarak genellikle tremor gözlenirken ilerleyen dönemde bradikinezi, rijidite ve postüral instabilite görülmektedir. Böylece hastalarda yaşam kalitesi ciddi düzeyde etkilenmektedir (Zafar ve Yaddanapudi, 2022).

Egzersiz, parkinson hastalarının yaşam kalitesini yükseltmek için uygulanan non-farmakolojik yöntemlerden biridir. Egzersizin; semptomları iyileştirebileceği, hastalığın progresyonunu yavaşlatabileceği, beynin yapısal ve fizyolojik fonksiyonlarını artırabileceği literatürde bildirilmiştir (Ramazzina ve ark., 2017).

Parkinsonlu bireylerde postürün genellikle fleksiyon yönünde değişmesi, yürüyüşe başlamadan önce veya yürüyüş sırasında donma görülmesi, öne

doğru hızlı adımlarla ilerlemesi ve düşme gibi klinik problemler sık görülmektedir. Bu hastalarda adım uzunluğunda azalma, adım sürelerinde artma, ayakta duruş fazında uzama, sallanma fazında azalma ve yürüyüş esnasında kol salınımlarının zamanlaması bozulmaktadır (Jankovic ve Tolosa, 2007). Parkinson hastalarında görülen bu değişimler sonucu düşme riski ciddi düzeyde artmaktadır. Parkinson hastalarında düşme riski diğer nörolojik problemi olan hastalara göre iki kat daha fazladır (Stolze ve ark., 2004).

Parkinson Hastalığında Semptomlar

PH, dopaminerjik nöronlarda kayıp, nöroinflamasyon ve substantia nigra pars compactada nörotransmitter değişiklikler ile karakterize, motor defisitlerin görüldüğü nörodejeneratif bir hastalıktır. Dopamin eksikliği ve nörotransmitter düzeylerdeki değişiklik sonucu motor ve motor olmayan belirtiler meydana gelmektedir (Kaur ve ark., 2019). Bu belirtiler aşağıda bildirilmiştir (Pfeiffer ve ark., 2005; Jankovic, 2008) (Şekil 2).

- Bradikinezi
- Tremor
- Rijidite
- Postüral İnstabilite
- Torakal Kifoz
- Demans
- Uyku Bozuklukları
- Depresyon
- Anksiyete
- Yorgunluk
- Kognitif Bozukluk
- Koku Alma Bozukluğu
- Otonomik Bozukluklar (Ortostatik hipotansiyon, ürogenital disfonksiyon, kabızlık vb.)



Şekil 2. Parkinson Hastalığı Semptomları (Şen ve Demir, 2022)

Parkinson Hastalığında Tanılama Yöntemleri: Güncel Yöntemler ve Uygulamalar

1-Klinik Değerlendirme

PH'nin tanısı ilk evrelerde gözlem yolu ve hasta öyküsü ile konulmaktadır. Hasta öyküsü alınırken hastanın motor ve motor dışı semptomları değerlendirilir. Motor semptomlar arasında istirahat halinde titreme, rijidite, bradikinezi ve denge bozukluğu sayılabilir (Goetz ve ark., 2008). Motor dışı semptomlar ise depresyon, anksiyete, koku alma bozukluğu, uyku problemleri ve bilişsel bozukluklar görülebilir (Chaudhuri ve ark., 2006). Bahsedilen belirtiler tanı hakkında bir fikir verse de çoğu zaman yeterli değildir. Çünkü PH'nin tanı süreci karmaşıktır. Çeşitli nörolojik tanılama yöntemlerinin kullanılması doğru teşhis için önemlidir.

PH'nin tanısında sık olarak kullanılan kriterler, Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği ve Hareket Bozuklukları Derneği tarafından geliştirilen özelleşmiş kriterlerdir (Goetz ve ark., 2008). Bu özelleşmiş kriterler, Parkinson hastalarının motor semptomlarını, günlük yaşam aktivitelerini ve tedavi yanıtlarını değerlendirmektedir. Bununla birlikte, semptomlar Multipl Sistem Atrofisi veya Progresif Supranükleer Felç gibi hastalıklarla karışma ihtimalinden dolayı doğru bir tanı için diğer ek yöntemlerle desteklenmesi ve doğrulanması gerekmektedir (Postuma ve ark., 2015).

Nörogörüntüleme Yöntemleri

Nörogörüntüleme yöntemleri, PH tanısında önemli bir rol oynamaktadır. Günümüzde kullanılan temel nörogörüntüleme yöntemleri arasında Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Dopamin Taşıyıcı Görüntüleme (DaT-SPECT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulunmaktadır (Brooks, 2010).

Pozitron Emisyon Tomografisi: PET taramaları, dopamin reseptörlerinin ve enzimlerin yoğunluğunu ölçmek için kullanılır. Dopaminerjik nöron kaybını daha ayrıntılı gösterdiği için, özellikle PH'nin erken evrelerinde tanıya yardımcı olabilir (Brooks, 2010).

Dopamin Taşıyıcı Görüntüleme (DaT-SPECT): Bu yöntem, dopamin taşıyıcılarının konsantrasyonunu ölçer. Dopamin taşıyıcılarının konsantrasyonunun düşmesi veya dopaminerjik nöron kaybının görüntülenmesi, Parkinson hastalığının diğer hastalıklardan ayırt edilmesini sağlamaktadır (Jennings ve ark., 2004).

Manyetik Rezonans Görüntüleme: PH'de MRG genellikle beyin yapısındaki değişiklikleri araştırmak ve diğer nörodejeneratif hastalıkları dışlamak için kullanılır. MRG bulguları, PH'ye özgü değildir ancak hastalığın ilerleyen evrelerinde beyin hacminde azalma görülebilir (Schwarz ve ark., 2018).

Biyobelirteçler ve Klinik Laboratuvar Testleri

PH'nin tanısında kullanılabilecek güvenilir bir biyobelirteç henüz yoktur (Cova ve Priori, 2018). Fakat hastalığa neden olan biyomoleküller ve biyokimyasal farklılıklar araştırılmaktadır. Özellikle alfa-sinüklein, tau proteini ve ürik asit seviyelerinin PH ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Shi ve ark., 2019). Serebrospinal sıvı analizleri, hastalarda bahsedilen proteinlerin düzeylerini saptamak için kullanılır. PH ile diğer nörodejeneratif hastalıkları ayırt etmede etkili olabilir (Mollenhauer ve ark., 2014).

Bunun yanı sıra, kandaki inflamatuvar durumlarda artan C-reaktif protein testi ve LRRK2, PARK7 gibi genetik testler, PH'ye eğilimi ölçmek için kullanılır. Ancak, inflamatuvar ve genetik testlerin kullanımı yaygın değildir ve daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (Nalls ve ark., 2014).

Parkinson Tanısında Yeni Yöntemler

PH'nin erken tanısı ve hastalığın progresyonunu izlemek için yeni yöntemler geliştirilmektedir. Giyilebilir sensörler ve akıllı telefon uygulamaları gibi dijital izleme cihazları ile hastaların motor semptomları sürekli olarak ev ortamında takip edebilmektedir (Fereshtehnejad ve Postuma, 2017).

Ayrıca, yapay zekâ kullanımı ve makine öğrenme algoritmaları, PH'nin tanısal güvenilirliğini artırmak için nörogörüntüleme yöntemlerini ve biyobelirteç verilerini analiz etmek üzere kullanılır (Ravindra ve ark., 2021). Bu teknolojiler, PH'nin ilk dönemlerinde tanıyı kolaylaştırabilir. İlerleyen dö-

nemlerde uygun biyobelirteçlerin ve dijital teknolojilerin klinik kullanıma girmesiyle tanı belirlemede daha geçerli ve güvenilir yöntemlerin geliştirilmesi öngörülmür.

Denge Egzersizlerinin Önemi

Yaşlanmayla birlikte dengenin azalmasına bağlı olarak düşme riskinin arttığı literatürde bildirilmiştir (Ahn ve Kim, 2015). PH’de denge problemi oldukça sık görülmekte ve bu yüzden hastaların yaşam kalitesi düşmektedir (Van der Kolk ve King, 2013). Hastalarda, yapılan egzersizlerin PH’de var olan dopaminerjik hücrelerin dopamin üretimini artırdığı ve buna bağlı olarak semptomların şiddetinde azalma görüldüğü bildirilmiştir (Marques ve ark., 2021). Bu yüzden egzersiz sonrası, nörokimyasal ve nöroplastik değişimlerin olduğu birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (Van der Kolk ve King, 2013).

Egzersiz tedavisine rağmen parkinson hastaları çok sık düşmektedir ve fonksiyonel kayıplar görülmektedir. Bu hastaların yaklaşık %66’sında yılda en az bir kez düşme görülürken %46’sında ise tekrarlayan düşmeler yaşanmaktadır (Wood ve ark., 2002).

Parkinson hastalarının günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilmeleeri için vücut dengesinin sağlanması gerekmektedir. Bu hastalarda postüral stabilitenin azalması ve rijiditenin artmasından dolayı denge egzersizlerinin yapılması hasta rehabilitasyonunda önerilir (Wang ve ark., 2023). Parkinson hastalarında dengeyi artırmak için ağırlık aktarma, ayakta durma, ileriye, geriye ve yanlara doğru yürüme gibi farklı denge egzersizleri vizüel, duyuusal ve somatosensöriyel uyaranlar yardımıyla da yapılabilir. Ek olarak tahta bloklar yardımıyla veya yere çekilmiş şeritler üzerinde tandem yürüyüşüyle ve kol salınımının artırılmasıyla egzersizler çeşitlendirilebilir (Hirsch ve ark., 2003).

Farklı çalışmalar, denge eğitiminin yalnızca dengeyi değil, aynı zamanda kas gücünü, koordinasyonu ve yürüyüş paternlerini de iyileştirdiğini bildirmektedir (Avelar ve ark., 2016). Denge eğitiminde kullanılan egzersiz türleri olarak Tai Chi, propriosepsiyon denge eğitimi, dans terapisi, yürüme bandı eğitimleri sayılabilir.

Denge Eğitiminde Kullanılan Egzersiz Türleri

1. Tai Chi

Tai Chi, başlangıçta savunma amacıyla yapılan bir dövüş sanatı olmasına rağmen, günümüzde daha çok sağlık amacıyla kullanılır. Tai Chi hareketleri, muskuloskeletal sistemi ve dengeyi geliştirmek için yavaş, akıcı ve ritmik hareketleri içerir. Bu egzersiz yöntemiyle nefes kontrolü ve bilişsel odaklanma sağlanırken vücut ağırlığının yavaşça bir ayaktan diğerine aktarılması sağ-

lanır. Tai Chi egzersizlerinin temel ilkeleri arasında yavaş hareket etme, yerçekimi merkezini koruma ve zihinsel odaklanma yer alır. Tai Chi, Parkinson hastalarında postüral dengeyi geliştirmek için yaygın olarak kullanılan bir egzersiz yöntemidir (Aras ve ark., 2024). Tai Chi egzersizleri, yavaş ve kontrollü hareketlerin yanı sıra, vücut ağırlığının sürekli yer değiştirmesini içerir.

Tai Chi'nin Parkinson hastalarında postüral instabiliteyi ve motor semptomları iyileştirdiği pek çok çalışmada rapor edilmiştir (Yu ve ark., 2021). Bu çalışmalarda, Tai Chi uygulanan Parkinson hastalarında denge, kas gücü, düşme riskinin azalması, esneklik ve yürüyüş hızında iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca, bu egzersiz ile düşme sıklığının ve düşme korkusunun azaldığı görülmüştür (Liu ve ark., 2019).

2. Propriyoseptif Denge Eğitimi

Propriyosepsiyon, vücudun boşluktaki pozisyonu, konumu ve hareketi hakkında farkındalığı ifade eden bir kavramdır. Propriyoseptif denge eğitimi, vücut pozisyonunu, eklem hareketliliğini ve kas-iskelet sisteminin stabilitesini geliştirmek amacıyla yapılan spesifik egzersizleri içerir (Yılmaz ve ark., 2024). Bu egzersizler, dengeyi ve koordinasyonu artırarak postüral stabiliteyi destekler. Propriyoseptif denge eğitiminde kullanılan yöntemler arasında denge tahtası, BOSU topu, köpük yastık, dengesiz zemin üzerinde yapılan egzersizler ve gözün kapalı olarak yapılan denge çalışmaları yer almaktadır.

Parkinson hastalarında propriyoseptif sistemin bozulması, hastaların düşme riskini artıran önemli bir faktördür (Bekkers ve ark., 2014). Bu bozulma, genellikle eklem ve kas reseptörlerinden gelen sinyallerin işleme kapasitesindeki azalma ile ilişkilidir. Propriyoseptif eğitim, bu sinirsel bağlantıları güçlendirmeyi ve vücut farkındalığını artırmayı amaçlar. Bu eğitim, hastaların yalnızca denge performansını değil, aynı zamanda fonksiyonel hareketlerini ve günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığını da iyileştirebilir (Winter ve ark., 2022).

Güven ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir çalışmada, propriyoseptif eğitimle Parkinson hastalarının statik ve dinamik denge performansında önemli iyileşmeler sağlandığı gösterilmiştir. Çalışmada, Parkinson hastaları denge tahtası üzerinde yapılan propriyoseptif egzersizlerle eğitilmiştir. Sekiz haftalık eğitimin sonunda postüral stabilitelerinde %20 oranında bir artış gözlenmiştir.

Düşme riski, Parkinson hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (Contreras ve Grandas, 2012). Düşmeler, kemik kırıkları ve diğer yaralanmalara yol açabilir. Bu da hastaların bağımsızlığını ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Propriyoseptif eğitimle eklem reseptörleri ve kas lifleri uyarılarak, hastaların denge kaybı anında daha hızlı tepki vermeleri sağlanmaktadır (Freire ve Seixas, 2024).

Zhang ve arkadaşlarının (2018) yaptığı bir çalışma, propriyoseptif denge eğitiminin düşme riskini %35 oranında azalttığı ve hastaların denge bozukluğu algısını önemli ölçüde iyileştirdiğini rapor etmiştir. Yapılan araştırmalar sonucu propriyoseptif denge eğitimi ile denge kontrolü, kas gücü ve motor koordinasyonu üzerinde olumlu etkiler görüldüğü açıklanmıştır (Yılmaz ve ark., 2024). Parkinson hastalarında, propriyoseptif eğitimin düzenli ve doğru bir şekilde uygulanması, günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığı artırabilir ve yaşam kalitesini iyileştirebilir. Bu tür egzersizler uzman bir fizyoterapist gözetiminde yapılmalı ve hastanın beklentilerine ve ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmelidir.

3. Dans Terapisi

Dans, Parkinson hastalarında koordinasyonu, ritmik hareketleri ve dengeyi geliştiren bir başka alternatif egzersizdir. Hackney ve Bennett'in (2014) yaptığı bir araştırmada, dans eğitiminin yalnızca fiziksel kazanımlar sağlamakla kalmadığı, aynı zamanda hastaların motivasyonunu ve sosyal katılımını da artırdığı ortaya konulmuştur. Özellikle tango dansının, Parkinson hastalarında denge kontrolü ve postüral stabiliteyi artırdığı gösterilmiştir (Hackney ve Earhart, 2010).

Dans eğitimi, Parkinson hastalarında motor ve motor olmayan semptomlar üzerinde birçok olumlu etki yaratabilir. Dans eğitimi, Parkinson hastalarında hem fiziksel hem de psikososyal semptomların yönetiminde etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (Earhart, 2009). Denge, yürüme paternleri ve postüral stabilitenin geliştirilmesinin yanı sıra, dans eğitimi hastaların depresyon ve anksiyete seviyelerini azaltabilir, sosyal etkileşimi artırabilir ve yaşam kalitesini iyileştirebilir (Koch ve ark., 2019). Dansın müzikle olan ritmik yapısı, Parkinson hastalarında motor kontrolü destekleyerek, hareketlerin daha akıcı ve uyumlu hale gelmesini sağlayabilir. Ancak, bu tür eğitimlerin uzman eğitmenler ve fizyoterapistler tarafından denetlenmesi ve hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre uyarlanması gerekmektedir.

4. Yürüme Bandı Eğitimi

Yürüme bandı eğitimi, hastaların kontrollü bir ortamda normal yürüyüş paternlerini sağlayan bir rehabilitasyon yöntemidir. Yürüyüş eğitimi, sabit veya değişen hızda yapılan yürüyüş egzersizlerini içerebilir. Genellikle bu eğitimlerin içeriğinde dengeyi, adım uzunluğunu, yürüme hızını ve alt ekstremiteler kas gücünü geliştirmeye odaklanır (Stotz ve ark., 2023).

Yürüme bandı eğitimi, hastaların adımlarını daha ritmik ve dengeli bir şekilde atmalarına yardımcı olur (Mehrholtz ve ark., 2015). Ayrıca, görsel ve işitsel uyaranlar kullanılarak hastaların yürüyüş kalıpları üzerinde daha bilinçli şekilde çalışmalar sağlanabilir. Yürüme bandı eğitimi sırasında denge ve postür kontrolünü geliştirmek amacıyla denge tahtası veya dengesiz zemin gibi ek ve farklı materyaller de kullanılabilir.

Yang ve arkadaşlarının (2016) Parkinson hastalarında yaptığı bir çalışmada, yürüyüş bandı eğitiminin motor semptomlar üzerinde olumlu etkiler yarattığı ve günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme sağladığı belirtilmiştir.

Ding ve arkadaşlarının (2022) yaptığı bir çalışmada, Parkinson hastalarının 6 hafta boyunca treadmillde yürüyüş eğitimi vermişlerdir. Çalışmanın sonucuna göre bu eğitimin beyin aktivitesi üzerindeki potansiyel terapötik etkisinin, serebellar interregional bağlantısının telafi edici modülasyonundaki değişiklikler yoluyla kolaylaştırılabileceğini düşündürmektedir.

Parkinson hastalarında yürüme sırasında sıkça karşılaşılan bir motor semptom ise donma epizodlarıdır. Parkinson hastalarında donma epizodları genellikle ani durma veya dönme sırasında ortaya çıkar. Donma epizodları, düşme riskini artıran önemli bir faktördür. Yürüme bandı eğitimi, düzenli yürüyüş pratiği ve tekrarlanan hareketlerle bu tür motor engellerin azalmasına yardımcı olabilir (Earhart ve Williams, 2012).

Bello ve arkadaşlarının (2014) yaptığı bir çalışma da, yürüme bandı eğitiminin donma epizodlarının sıklığını %30 oranında azalttığı ve hastaların ani duruş anlarındaki motor performansını iyileştirdiği bildirmiştir. Dias ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir çalışmada, yürüme bandı eğitiminin hastaların alt ekstremita kas gücünü ve dayanıklılığını artırdığı ve bu sayede daha uzun mesafelerde yürüme kapasitelerinde önemli bir artış sağlandığı bulunmuştur. Literatürde yapılan çalışmalardan da anlaşılacağı üzere Parkinsonlu hastalarda hastalara özgü, doğru planlanmış ve hedefe yönelik denge egzersizleri büyük yarar sağlayabilmektedir.

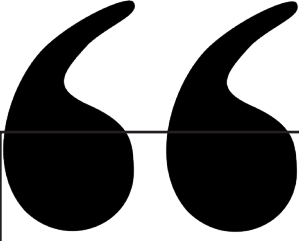
KAYNAKLAR

- Ahn, N., Kim, K. (2015). Effects of an elastic band resistance exercise program on lower extremity muscle strength and gait ability in patients with Alzheimer's disease. *Journal of physical therapy science*, 27(6), 1953-1955.
- Aras, B., Seyyar, G. K., Fidan, O., Colak, E. (2022). The effect of Tai Chi on functional mobility, balance and falls in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of systematic reviews. *Explore*, 18(4), 402-410.
- Avelar, B. P., Costa, J. N., Safons, M. P., Dutra, M. T., Bottaro, M., Gobbi, S., Tiedemann, A., de David, A. C., Lima, R. M. (2016). Balance Exercises Circuit improves muscle strength, balance, and functional performance in older women. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 38(1), 14.
- Bekkers, E. M., Dockx, K., Heremans, E., Vercruysse, S., Verschueren, S. M., Mirelman, A., Nieuwboer, A. (2014). The contribution of proprioceptive information to postural control in elderly and patients with Parkinson's disease with a history of falls. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 939.
- Bello, O., Sanchez, J. A., Fernandez-Del-Olmo, M. (2014). Treadmill walking in Parkinson's disease patients: Adaptation and generalization effect. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 51(5), 755-760.
- Bouquiaux, O., Thibaut, A., Beudart, C., Dorban, G., Bertrand, S., Yildiz, E., Kaux, J. F. (2022). Dance training and performance in patients with Parkinson disease: Effects on motor functions and patients' well-being. *Science & Sports*, 37(1), 45-50.
- Brooks, D. J. (2010). Imaging approaches to Parkinson disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(4), 596-609.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235-245.
- Contreras, A., Grandas, F. (2012). Risk of falls in Parkinson's disease: a cross-sectional study of 160 patients. *Parkinson's disease*, 2012, 362572.
- Cova, I., Priori, A. (2018). Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we?. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 125(10), 1417-1432.
- Dias, T. R., Lim, I., Dibble, L. (2016). Efficacy of treadmill training on physical and cognitive function in Parkinson disease. *Journal of the American Physical Therapy Association*, 96(11), 1869-1883.
- Ding, H., Droby, A., Anwar, A. R., Bange, M., Hausdorff, J. M., Nasserolelami, B., ... Muthuraman, M. (2022). Treadmill training in Parkinson's disease is underpinned by the interregional connectivity in cortical-subcortical network. *npj Parkinson's Disease*, 8(1), 153.
- Earhart G. M. (2009). Dance as therapy for individuals with Parkinson disease. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 45(2), 231-238.

- Earhart, G. M., Williams, A. J. (2012). Treadmill training for individuals with Parkinson disease. *Physical therapy*, 92(7).
- Elbaz, A., Carcaillon, L., Kab, S. Moisan, F. (2016). Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue Neurologique*, 172(1), 14–26.
- Fereshtehnejad, S. M., Postuma, R. B. (2017). Subtypes of Parkinson's Disease: What Do They Tell Us About Disease Progression?. *Current neurology and neuroscience reports*, 17(4), 34.
- Freire, I., Seixas, A. (2024). Effectiveness of a sensorimotor exercise program on proprioception, balance, muscle strength, functional mobility and risk of falls in older people. *Frontiers in physiology*, 15, 1309161.
- Gasser T. (2001) Genetics of Parkinson's disease. *J. Neurol.* 248: 833-840.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., ... LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129-2170.
- Güven, Z., Aksoy, D., Kaya, Z. (2016). Proprioceptive training for improving balance in Parkinson's disease: A randomized controlled study. *Journal of Neurological Sciences*, 361(1-2), 18-24.
- Hackney, M. E., Bennett, C. G. (2014). Dance therapy for individuals with Parkinson's disease: improving quality of life. *Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome*, 17-25.
- Hackney, M. E., Earhart, G. M. (2010). Effects of dance on gait and balance in Parkinson's disease: a comparison of partnered and nonpartnered dance movement. *Neurorehabilitation and neural repair*, 24(4), 384–392.
- Hirsch, E. C., Breidert, T., Rousselet, E., Hunot, S., Hartmann, A., Michel, P. P. (2003). The role of glial reaction and inflammation in Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 991(1), 214-228.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 79(4), 368-376.
- Jankovic, J., Tolosa, E. (Eds.). (2007). *Parkinson's disease and movement disorders*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Jennings, D. L., Seibyl, J. P., Oakes, D., Marek, K. (2004). (123I) β -CIT and single-photon emission computed tomographic imaging differentiate Parkinson's disease from essential tremor. *Movement Disorders*, 19(12), 1598-1605.
- Kaur, R., Mehan, S. Singh, S. (2019). Understanding multifactorial architecture of Parkinson's disease: pathophysiology to management. *Neurol Sci*, 40, 13–23.
- Koch, S. C., Riege, R. F. F., Tisborn, K., Biondo, J., Martin, L., Beelmann, A. (2019). Effects of Dance Movement Therapy and Dance on Health-Related Psychological Outcomes. A Meta-Analysis Update. *Frontiers in psychology*, 10, 1806.

- Liu, H. H., Yeh, N. C., Wu, Y. F., Yang, Y. R., Wang, R. Y., Cheng, F. Y. (2019). Effects of Tai Chi Exercise on Reducing Falls and Improving Balance Performance in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Parkinson's disease*, 2019, 9626934.
- Marques, A., Marconcin, P., Werneck, A. O., Ferrari, G., Gouveia, É. R., Kliegel, M., Peralta, M., Ihle, A. (2021). Bidirectional Association between Physical Activity and Dopamine Across Adulthood-A Systematic Review. *Brain sciences*, 11(7), 829.
- Mehrholz, J., Kugler, J., Storch, A., Pohl, M., Hirsch, K., Elsner, B. (2015). Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(9), CD007830.
- Mollenhauer, B., Parnetti, L., Rektorova, I., Kramberger, M. G., Taylor, P. (2014). Cerebrospinal fluid biomarkers in PD: An overview. *Neurobiology of Disease*, 72, 213-222.
- Nalls, M. A., Pankratz, N., Lill, C. M., Do, C. B., Hernandez, D. G., Saad, M., DeStefano, A. L., Kara, E., Bras, J., Sharma, M., Schulte, C., Keller, M. F., Arepalli, S., Letson, C., Edsall, C., Stefansson, H., Liu, X., Pliner, H., Lee, J. H., Cheng, R., ... Singleton, A. B. (2014). Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nature genetics*, 46(9), 989-993.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., ... Siderowf, A. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591-1601.
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T. D. L. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 29(13), 1583-1590.
- Ramazzina, I., Bernazzoli, B. Costantino, C. (2017). Systematic review on strength training in Parkinson's disease: an unsolved question. *Clinical interventions in aging*, 12, 619-628.
- Ravindra, V., Rotte, R., Nidhi, S., Sood, S. (2021). Machine learning approaches for diagnosis of Parkinson's disease: A review. *Neurocomputing*, 452, 131-142.
- Schwarz, S. T., Afzal, M., Morgan, P. S., Bajaj, N., Gowland, P. A. (2018). The use of advanced MRI techniques to identify biomarkers for Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 19, 115-126.
- Shi, M., Bradner, J., Hancock, A. M., Chung, K. A., Quinn, J. F., Peskind, E. R., ... Zabetian, C. P. (2019). Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression. *Annals of Neurology*, 65(5), 626-632.
- Stolze, H., Klebe, S., Zechlin, C., Baecker, C., Friege, L., Deuschl, G. (2004). Falls in frequent neurological diseases: prevalence, risk factors and aetiology. *Journal of neurology*, 251, 79-84.
- Stotz, A., Hamacher, D., Zech, A. (2023). Relationship between Muscle Strength and Gait Parameters in Healthy Older Women and Men. *International journal of environmental research and public health*, 20(7), 5362.

- Surmeier, D. J., Obeso, J. A., Halliday, G. M. (2017). Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(2), 101-113.
- Şen, P. N., Demir, O. B. (2022). Parkinson Hastalığı ve Rehabilitasyonu. *Sağlık & Bilim 2022: Güncel Tıp-İII*, 83.
- Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*;20(5):385-397.
- Van der Kolk, N. M., King, L. A. (2013). Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(11), 1587-1596.
- Wang, D., Cui, W. J., Hou, Z. H., Gao, Y. (2023). Effectiveness of different exercises in improving postural balance among Parkinson's disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 15, 1215495.
- Winter, L., Huang, Q., Sertic, J. V. L., Konczak, J. (2022). The Effectiveness of Proprioceptive Training for Improving Motor Performance and Motor Dysfunction: A Systematic Review. *Frontiers in rehabilitation sciences*, 3, 830166.
- Wood, B. H., Bilclough, J. A., Bowron, A., Walker, R. (2002). Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(6), 721-725.
- Yang, W. C., Wang, H. K., Lin, K. H. (2016). Effects of treadmill training on gait performance in individuals with Parkinson's disease: A systematic review. *Journal of Neurorehabilitation*, 40(1), 17-24.
- Yılmaz, O., Soylu, Y., Erkmen, N., Kaplan, T., Batalik, L. (2024). Effects of proprioceptive training on sports performance: a systematic review. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*, 16(1), 149.
- Yu, X., Wu, X., Hou, G., Han, P., Jiang, L., Guo, Q. (2021). The Impact of Tai Chi on Motor Function, Balance, and Quality of Life in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2021, 6637612.
- Zafar, S., Yaddanapudi, S. S. (2021). Parkinson disease. In *StatPearls*, StatPearls Publishing.
- Zhang, H., Lin, Y., Cai, W. (2018). The effect of proprioceptive balance training on postural stability in patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurorehabilitation*, 45(4), 307-316.



Bölüm 8

SAĞLIK ALANINDA EĞİTİM GÖREN ÖĞRENCİLERİN KİŞİSEL SAĞLIK VERİLERİNİN KAYIT VE KORUNMASINA İLİŞKİN TUTUMLARININ İNCELENMESİ

Mukadder BEKTAŞ¹

Beyza UÇAR²

Cemile BOZTAŞ³

1 Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, mukadderbektas@karabuk.edu.tr- ORCID ID: 0000-0002-7405-383X

2 Öğr. Gör. , Karabük Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, beyzaucar@karabuk.edu.tr- ORCID ID: 0000-0001-8596-6936

3 Dr. Öğrencisi, Newcastle University School of Computing, c.boztas2@newcastle.ac.uk- ORCID ID: 0009-0003-1039-957X

GİRİŞ

Sağlık hizmetlerinin giderek dijitalleşmesi, tıbbi bilgilerin kaydedilme, saklanma ve kullanılma biçimini önemli ölçüde dönüştürmüştür. Bir zamanlar kâğıt kayıtlar ve fiziksel dosyalama sistemleriyle sınırlı olan sağlık verileri artık ağırlıklı olarak elektronik sağlık kayıtlarında (ESK) ve diğer dijital platformlarda tutulmaya başlanmıştır ve sağlık sistemleri arasında gelişmiş erişilebilirlik, verimlilik ve entegrasyon sağlamaktadır. Sistemin benimsenmesiyle birlikte araştırma olanakları artmış, maliyetler düşmüş, hasta ve sağlık personelinin yönünden sistemin etkinliği artmıştır (Riahi vd., 2017). Elektronik sağlık kayıtları sağlık kuruluşları tarafından benimsenmesi halinde hekimlere, hastalara ve sağlık hizmetlerine birçok fayda sağlamaktadır (Keshta ve Odeh, 2021).

Elektronik sağlık kayıtları, tıbbi bilgilerin paydaşlar arasında kolayca paylaşılmasına ve hastanın tedavi gördüğü süre boyunca hasta bilgilerine kolayca erişilmesine ve güncellenmesini sağlar (Alsalem vd., 2018). Hastaya sağlık verilerinin iletilmesinin potansiyel faydaları arasında, sağlık durumunun daha iyi anlaşılması, tedaviye katılımın artması ve sağlıklı davranışların benimsenmesi bulunmaktadır (McInnes vd., 2017). Deloitte'un yapmış olduğu araştırmaya göre sağlık sektörü çalışanları ve kurumlarının yaklaşık %92'si dijital dönüşümden daha iyi performans elde etmiştir (Deloitte Insights, 2021).

Sağlık hizmetlerinin dijitalleşmesiyle birlikte sağlık verileri önem kazanmıştır. Sağlık verileri bireyin sağlık durumuna ilişkin kişisel bilgilerini ifade eder. Bu, hem doktor sevkleri ve reçeteleri, tıbbi muayene raporları, laboratuvar testleri, radyografiler gibi tıbbi verileri hem de tıbbi süreçlerin planlanması, sağlık hizmetlerinin faturalama süreçleri ve hastalık izni yönetimi gibi idari ve mali bilgileri içerir (European Data Protection Supervisor, 2024). Ayrıca bu bilgilere hastanın adı, doğum tarihi ve yeri, kimlik numarası, medeni durumu, sosyal güvenlik numarası gibi bilgilerde dahildir. Sağlık verileri, ad, kızlık soyadı, doğum tarihi ve sosyal sigorta numarası gibi önemli kişisel bilgileri içerdiğinden, insanlar hakkında en hassas bilgileri içeren verilerdir. Bu nedenle sağlık hizmetlerinin dijitalleşmesiyle birlikte sağlık verilerinin gizliliği ve mahremiyetine yönelik endişeler artmıştır. Bununla birlikte kişisel sağlık verilerinin ulaşılabilir olması açısından kullanılan dijital sağlık sistemlerinin sağlık bakım kalitesi üzerinden çeşitli yararları bulunmaktadır (Stephanie ve Sharma, 2020). E-sağlık kullanımı, kullanıcıların daha kapsamlı bir sağlık bakış açısına sahip olmalarını sağlar ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının etkili bir şekilde ağ kurmalarına imkân tanır (Hussain vd., 2015).

Sağlık verilerinin korunması dünya çapındaki sağlık kuruluşları ve paydaşları için önemli bir konu haline gelmiştir. Siber saldırılar ve veri ihlalleri gizlilik için düzenleyici taleplerin artmasına neden olmuştur. Sağlık sistem-

leri hassas veri içermesi ve bu verilerin güvenliğinin zayıf olması nedeniyle siber suçluların hedefindedir (Mohan vd., 2020). Siber güvenlik şirketi SonicWall'un hazırladığı rapora göre, 2024 yılında Amerika Birleşik Devletinde en az 14 milyon hasta, sağlık verilerinin ihlalden etkilenmiştir (TechTarget, 2024). Ayrıca siber saldırılar sonucunda büyük veri kayıpları yaşanabilir ve bunların geri getirilmesi zor olabilir. Haziran ayında Londra'daki hastanelere gerçekleşen siber saldırı nedeniyle birçok randevu iptal edilmiş veya aksamlar oluşmuştur (Casey, 2024). Bu saldırı sonucunda en çok etkilenen kan nakli randevuları olurken, hastanelerden en az birinde planlanan doğumlar ertelenmiş veya başka hastanelerde doğum yapılması istenmek zorunda kalmıştır (Sharp, 2024).

Siber güvenlikte, insan faktörünün kritik bir rolü vardır ve genellikle güvenlik zincirinin en zayıf halkası insandır (Pollini vd., 2022; Yeng vd., 2019). Sağlık siber güvenliğindeki insan faktörü, sağlık profesyonelleri, öğrenciler, yöneticiler, bilişim personeli ve hatta hastalar, bireylerin sağlık verilerinin ve sistemlerinin korunmasında, potansiyel olarak tehlikeye atılmasında oynadıkları rolü ifade eder. Şifreleme, güvenlik duvarları ve antivirüs yazılımları gibi teknik savunmalar siber güvenlikte kritik öneme sahipken, insan davranışı genellikle en büyük zafiyeti oluşturur (RSI Security, 2020).

Siber suçluların kişileri gizli bilgileri ifşa etmek için kullandığı kimlik avı saldırıları ve sosyal mühendislik, sağlık hizmetlerinde önemli bir tehdittir (Gordon vd., 2019; Nguyen vd., 2022; Priestman vd., 2019). Sağlık hizmeti profesyonelleri, özellikle hastanelerde, yüksek baskı altındaki ortamlarda genellikle uzun saatler çalışırlar (Embriaco vd., 2012; Happell vd., 2013; McVicar, 2003). Bu tür koşullar altında, siber güvenlik acil hasta bakım görevlerinin gerisinde kalabilir. Örneğin, yorgun bir hemşire hasta bakımına odaklandığı için zayıf bir parola seçebilir veya şüpheli bir e-postayı gözden kaçırabilir. Yüksek iş yükleri ayrıca siber güvenlik savunmalarını zayıflatan hatalara veya kısayollara da katkıda bulunabilir (Clarke ve Martin, 2024). Ayrıca, içeriden gelen tehditler (ister kasıtlı ister kasıtsız olsun) sağlık hizmeti siber güvenliği için büyük bir risk oluşturabilir (Jeremiah vd., 2019). Buna, hassas verilere erişimini kişisel kazanç için kasıtlı olarak kötüye kullanan çalışanlar veya dikkatsizlik nedeniyle verileri istemeden ifşa eden kişiler dahildir.

Birçok tıbbi personel, hemşireler ve hatta bazı yöneticiler tehditleri nasıl tanıyacakları, hassas bilgileri nasıl ele alacakları, güçlü parolalar veya güvenli dosya paylaşımı gibi temel güvenlik önlemlerini nasıl uygulayacakları, yasal veri paylaşımı, siber güvenlik uygulamaları konusunda yeterli eğitime sahip değildir (Carreiro vd., 2024; Hyla ve Fabisiak, 2020; Javaid vd., 2023; Jeremiah vd., 2019). Bu bilgi boşluğu, kasıtsız veri ifşası riskini artırır ve sağlık kuruluşlarının genel güvenlik duruşunu düşürür.

Bu manzara göz önüne alındığında, sağlık profesyonellerinin sağlık ve-

rilerinin doğru bir şekilde kaydedilmesini ve korunmasını sağlamadaki rolü büyüktür. Uygunuz veri kullanımından kaynaklanan tıbbi hatalar ve veri güvenliğiyle ilgili güvenlik açıkları hastalar ve sağlık hizmeti sağlayıcıları için ciddi sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, sağlık personellerinin; kişisel sağlık verilerinin gizliliğini koruma, verileri hizmetle bağı olmayan üçüncü kişilere açıklamama, kazara veya kasıtlı olarak bilgilerin ifşa olmasını önleme, verileri belirlenen kayıt sistemleri dışında bir yere kopyalamama, kaydetmeme, başkalarına vermeme gibi etik ve yasal sorumlulukları vardır.

Bu çalışma, sağlık verilerinin kaydedilmesi ve korunması konusunda eğitim alan sağlık öğrencilerinin tutumlarını incelemeyi amaçlamaktadır. Bu öğrencilerin veri korumasının önemini nasıl algıladıklarını, verileri güvenli bir şekilde işlemeye ne kadar hazır olduklarını ve yasal ve etik etkileri nasıl anladıklarını inceleyerek, mevcut eğitim yaklaşımlarının etkinliği hakkında değerli içgörüler sağlayacaktır. Bu çalışma öğrencilerin hassas sağlık verilerini yönetmeye yeterince hazır olup olmadıklarını ve tutumlarının sağlık sektörünü etkileyen artan siber güvenlik endişeleriyle uyumlu olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Sonuç olarak, bulgular sağlık verisi yönetimi eğitimini geliştirmeye yönelik devam eden çabalara katkıda bulunmayı ve gelecek nesil sağlık profesyonellerinin hem hastaları hem de sağlık kuruluşlarını veri ihlalleri ve siber tehditlerle ilişkili risklerden korumak için gerekli bilgi ve becerilerle donatılmasına katkı sağlayabilir.

YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Etik Yönü: Araştırma öncesi Karabük Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Etik Kurulundan 29/05/2023 tarih ve 245463 sayılı karar ile etik kurul izni alınmıştır. Araştırmanın uygulama izni için Karabük Üniversitesi Rektörlüğünden izin alınmıştır. Anketin uygulanmasına yönelik ölçeği geliştiren araştırmacılardan elektronik posta ile uygulama izni alınmıştır. Anket uygulaması öncesi katılımcılara araştırmanın amacı ve gönüllü katılım konusunda bilgi verilmiş ve istediklerinde ankete katılımı sonlandırabilecekleri açıklanmıştır.

2.2. Araştırmanın Türü ve Amacı

Araştırma tanımlayıcı ve kesitsel türde bir araştırmadır. Araştırma sağlık alanında eğitim gören öğrencilerin kişisel sağlık verilerinin kayıt ve korunmasına ilişkin bilgi düzeyi ve tutumları nasıldır sorusuna yanıt aramak üzere gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda araştırmada sağlık alanında eğitim gören öğrencilerin kişisel sağlık verilerinin kayıt ve korunmasına ilişkin bilgi düzeyi ve tutumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Karabük Üniversitesinde sağlık alanında eğitim gören lisans ve önlisans programlarında eğitim gören yaklaşık dört bin öğ-

renci oluşturmaktadır. Bu evreni istatistiki olarak temsil edecek kitle 0,95 güven aralığında 363 öğrencidir (Taherdoost, 2017). Araştırmada 604 geçerli yanıt elde edilmiştir.

2.4. Veri toplama aracı

Araştırmada veri toplama aracı olarak online anket yöntemi kullanılmıştır. Ankette demografik veriler ile kişisel sağlık verilerinin kayıt ve korunmasına ilişkin tutum ölçeği yer almaktadır. Öğrencilere ders esnasında veya öğrenci grupları aracılığı ile online anket iletilmiş ve araştırmaya katılımları sağlanmıştır.

2.5. Ölçek

Araştırmada, Gözmen ve arkadaşlarının (2019) geliştirilen beşli likert tipinde, kişisel sağlık verilerinin kayıt ve korunmasına ilişkin tutum ölçeği (KSVKKİTÖ) kullanılmıştır. Orijinal ölçek 5 boyutlu 31 ifadeden oluşan bir yapıdadır. Ölçeğin alt boyutları; Kişisel Sağlık Veri Bilgisi (KSVB:1-12 arası ifadeler), Kişisel Sağlık Verisi Kaydı (KSVK:29-31 arası ifadeler), Kişisel Sağlık Verisi Paylaşımı (KSVP:25-28 arası ifadeler), Yasal Veri Paylaşımı (YVP:20-24 arası ifadeler) ve Yasal Bilgiler (YB:13-19 arası ifadeler) oluşmaktadır. Ölçek ifadelerinde ters madde bulunmamaktadır. Ölçeğin kesme noktası 3 olarak kabul edilmiş ve 3'ün üzerinde puan almak olumlu tutum olarak değerlendirilmiştir. Ölçeğin güvenirlik katsayısı 0,94 olarak bildirilmiştir. Araştırmada doğrulayıcı faktör analizi yapılarak ölçek faktör yapısı ortaya çıkarılmıştır. AMOS Doğrulayıcı faktör analizinde faktör yükleri 0,50'nin altında olan altı ifade çıkarılmış ve dört faktörlü yapı olduğu belirlenmiştir. DFA analizinde modelin uyum iyiliği kriterleri incelenerek modelin uygunluğu ve güvenirliği değerlendirilmiştir. DFA uyum iyiliği değerleri $\chi^2= 563,059$; $df= 244$; $\chi^2/df= 244$, RMSEA=.046; GFI=.93, AGFI=.91; CFI=0.92 ve IFI=0.92 olarak elde edilmiştir. Araştırmada ölçeğin güvenirlik katsayısı alt boyutlar bazında Kişisel Sağlık Verisi Bilgisi (0,776), Yasal Bilgiler (0,765), Yasal Veri Paylaşımı (0,713), Kişisel Sağlık Verisi Paylaşımı (0,501) olarak elde edilmiştir.

2.6. Veri Analizi

Araştırmada elde edilen demografik veriler, sayı ve yüzde ile analiz edilmiştir. Fonksiyonel değişkenlere ilişkin verilerin analizinde SPSS programı ile tanımlayıcı analizler, minimum ve maksimum değerler, ortalama ve standart sapma değerleri elde edilmiştir. Normal dağılımı değerlendirmek için basıklık ve çarpıklık değerleri esas alınmıştır. Normal dağılım gösteren verilere AMOS programı ile doğrulayıcı faktör analizi (DFA) uygulanmıştır. Ölçek güvenirliğini değerlendirmek için Cronbach's Alpha analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Katılımcıların demografik özelliklerine ilişkin veriler Tablo 1’de sunulmuştur. Katılımcıların %70’i 20 yaş ve altında, %82’si kadın, %62’si birinci sınıf, %54’ü Anadolu lisesi, %20’si sağlık meslek lisesi mezunudur. Öğrenciler Tıp/Dış Hekimliği, Hemşirelik, Ebelik, Ameliyathane/İlk ve Acil Yardım, Fizyoterapi, Yaşlı Bakımı, Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik, Sağlık Kurumları İşletmeciliği gibi kişisel sağlık verisi ile teması bulunan programlarda öğrenim görmektedir. Katılımcıların %86’sı daha önce veya halen bir sağlık kuruluşunda çalışmamaktadır. Öğrencilerin %17’si kişisel sağlık verisi kavramını daha önce duymamıştır. Kişisel sağlık verisi kavramını duyanların %21’i sağlık uygulamalarından duyduğunu, %20’si lisede duyduğunu ifade etmiştir.

Tablo 1: Öğrencilerin demografik özellikleri

N:604		Sıklık	%
Yaş	20 yaş ve altı	420	69,5
	21 yaş ve üstü	184	30,5
Cinsiyet	Kadın	495	82
	Erkek	109	18
Bölüm/Program	Tıp ve Dış Hekimliği	77	12,7
	Hemşirelik	75	12,4
	Ebelik	83	13,7
	Ameliyathane, İlk ve Acil Yardım	73	12,1
	Fizyoterapi	94	15,6
	Yaşlı Bakımı	64	10,6
	Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik	68	11,3
	Sağlık Kurumları İşletmeciliği	70	11,6
Sınıfı	1. Sınıf	375	62,1
	2. Sınıf	194	32,1
	3. Sınıf	26	4,3
	4-5. Sınıf	9	1,5
Mezun olduğu lise	Anadolu Lisesi	327	54,1
	Sağlık Meslek Lisesi	122	20,2
	Meslek Lisesi	62	10,3
	Fen Lisesi	34	5,6
	Diğer (İmam Hatip, Açıköğretim, Güzel Sanatlar)	59	9,8
Bir sağlık kuruluşunda geçmişte ya da halen çalışıyor musunuz?	Evet	85	14,1
	Hayır	519	85,9

Kişisel sağlık verisi kavramını ilk nerede duydunuz?	Sosyal Medya	68	11,3
	TV, Radyo	20	3,3
	Lise	123	20,4
	Üniversite	114	18,9
	Sağlık Kurumları	49	8,1
	Sağlık Uygulamaları (e-Nabız, Hayat Eve Sığar vb)	129	21,4
	Daha önce duymadım	101	16,7

Öğrencilerin kişisel sağlık kaydı tutum ölçeği alt boyutları ortalama puanları Tablo 2’de sunulmuştur. Öğrencilerin tüm alt boyutlarda ortalamaları üçten büyüktür. En yüksek ortalama yasal veri paylaşımı puan ortalamasıdır.

Tablo 2: Kişisel sağlık kaydı tutum ölçeği alt boyutları tanımlayıcı istatistikleri

N:604	Min-Max	Ort	SS	Çarpıklık	Basıklık
Kişisel sağlık verisi bilgisi	1-5	3,91	,462	,173	,099
Yasal veri paylaşımı	1-5	4,20	0,527	-0,364	0,099
Kişisel sağlık verisi paylaşımı	1-5	4,03	0,618	-0,310	0,099
Yasal bilgiler	1-5	4,11	0,487	-0,465	0,099
Ölçek ortalaması	2,97-4,86	3,92	0,378	0,032	0,099
Ölçek toplam puanı	92,00	142,00	116,70	10,152	0,072

İkili değişkenlere göre karşılaştırma Tablo 3’te sunulmuştur. Tablo 3’e göre cinsiyet değişkenlerine göre KSVTÖ alt boyutlarının puan ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Yaşa göre kişisel sağlık verisi paylaşımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. 20 yaş altında olan bireylerin kişisel sağlık verisi paylaşımı ortalama puanı 21 yaş ve üstü bireylerden daha yüksektir. Sağlık kuruluşunda daha önce çalışma ya da çalışmama durumuna göre kişisel sağlık verisi bilgisi, yasal bilgi ve ölçek ortalama puanlarında anlamlı farklılık bulunmaktadır. Daha önce bir sağlık kuruluşunda çalışanların ölçek alt boyutlarında ve ölçek ortalama puanları çalışmayanlara göre daha yüksektir.

Tablo 3: İkili değişkenlere göre kişisel sağlık verisi tutum ölçeği alt boyutlarının karşılaştırması

Sosyodemografik Özellikler	KSVB Ort±SS	YVP Ort±SS	KSVP Ort±SS	YB Ort±SS	Toplam Ort±SS
Cinsiyet					
Kadın (495)	3,83±0,42	4,19±0,50	3,71±0,51	4,11±0,47	121,45±11,42
Erkek (109)	3,90±0,49	4,31±0,61	3,83±0,68	4,12±0,52	123,58±12,93
	t:-1,385 p:0,168	t:-1,900 p:0,059	t:-1,739 p:0,084	t:-0,268 p:0,789	t:-1,588 p:0,114

Yaş Grubu					
20 yaş ve altı (421)	3,91±0,47	4,22±0,52	4,07±0,60	4,12±0,476	3,92±0,375
21 yaş ve üzeri (183)	3,92±0,45	4,17±0,54	3,94±0,66	4,08±0,51	3,91±0,386
	t:-0,260 p:0,795	t:1,116 p:0,265	t:2,224 p:0,27	t:1,032 p:0,302	t:0,852 p:0,757
Sağlık kuruluşunda geçmişte veya halen çalışma durumu					
Evet	4,01	4,01	4,09	4,22	4,00
Hayır	3,89	3,89	4,02	4,09	3,91
	t:2,201 p:0,028	t:1,468 p:0,143	t:0,941 p:0,347	t:2,217 p:0,027	t:2,086 p:0,037

Bölüm/programa göre KSVTÖ ortalama puanlarının karşılaştırılması Tablo 4'te sunulmuştur. Tablo sonuçlarına göre bölüm/programa göre ölçek alt boyutları puan ortalamalarında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. Bu farklılığın hangi alt gruplar arasında olduğunu belirlemek için post hoc Gabriel testi uygulanmıştır. Bu farklılık Kişisel sağlık verisi bilgisi boyutunda tıp ve diş hekimliği öğrencileri ile ebelik öğrencileri arasında, ebelik öğrencileri ile tıp diş hekimliği ve ameliyathane/ilk ve acil yardım öğrencileri arasında, ameliyathane/ilk ve acil yardım öğrencileri ile ebelik, yaşlı bakımı ve sağlık kurumları işletmeciliği öğrencileri arasında puan ortalamalarında anlamlı bir farklılık vardır. Tıp ve diş hekimliği öğrencilerinin ortalama puanı ebelik öğrencilerinden, ameliyathane/ilk ve acil yardım öğrencilerinin ortalama puanı diğerlerinden daha yüksektir. Yasal bilgiler alt boyutunda ebelik öğrencileri ile ameliyathane/ilk ve acil yardım programı öğrencileri ortalama puanları arasında, ameliyathane/ilk ve acil yardım programı ile ebelik ve sağlık kurumları işletmeciliği öğrencileri puan ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık vardır. Ameliyathane/ilk ve acil yardım programı öğrencilerinin ortalama puanı ebelik ve sağlık kurumları işletmeciliği öğrencilerinden daha yüksektir. Yasal veri paylaşımı alt boyutunda tıp ve diş hekimliği öğrencileri ile sağlık kurumları işletmeciliği öğrencileri arasında, ameliyathane hizmetleri/ilk ve acil yardım programı ile sağlık kurumları işletmeciliği programı arasında puan ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık vardır. Tıp ve diş hekimliği öğrencileri ile ameliyathane/ ilk ve acil yardım programı öğrencilerinin ortalama puanları sağlık kurumları işletmeciliği öğrencilerinden daha yüksektir. Kişisel sağlık verisi paylaşımı alt boyutunda ameliyathane/ilk ve acil yardım programı ile sağlık kurumları işletmeciliği arasında anlamlı farklılık vardır. Ameliyathane/ ilk ve acil yardım programı öğrencilerinin ortalama puanları sağlık kurumları işletmeciliği öğrencilerinin ortalama puanlarından daha yüksektir. Toplam puan ortalamasına göre tıp/ diş hekimliği ile ebelik, yaşlı bakımı ve sağlık kurumları işletmeciliği arasında, ebelik ile tıp/diş hekimliği ve ameliyathane/ilk ve acil yardım arasında, ameliyathane/ilk ve acil yardım ile ebelik, yaşlı bakımı ve sağlık kurumları işletmeciliği arasında, yaşlı bakımı ile tıp/diş hekimliği ve ameliyathane/ilk ve acil yardım arasında, sağlık kurumları işletmeciliği ile tıp ve diş hekimliği, ameliyathane/ilk ve acil yardım arasında anlamlı bir farklılık

vardır. En yüksek toplam puan ortalamasına sahip grup ameliyathane/ilk ve acil yardım programıdır. Onu tıp ve diş hekimliği, ebelik, yaşlı bakımı ve sağlık kurumları işletmeciliği takip etmektedir.

Tablo 4:Bölüm/programa göre ölçek alt boyutları ortalamaları karşılaştırması

Sosyodemografik Özellikler	KSVB Ort±SS	YB Ort±SS	YVP Ort±SS	KSVP Ort±SS	Toplam Ort±SS
Bölüm/Program					
Tıp ve Diş Hekimliği (77)	3,99±0,43	4,17±0,42	4,32±0,50	4,10±0,49	4,02±0,35
Hemşirelik (75)	3,89±0,47	4,12±0,48	4,26±0,57	4,01±0,63	3,91±0,39
Ebelik (83)	3,75±0,48	4,02±0,51	4,12±0,49	3,99±0,59	3,82±0,38
Ameliyathane, İlk ve Acil Yardım (73)	4,12±0,43	4,29±0,41	4,33±0,48	4,27±0,59	4,07±0,34
Fizyoterapi (94)	3,95±0,45	4,15±0,50	4,24±0,52	4,04±0,60	3,95±0,36
Yaşlı Bakımı (64)	3,84±0,41	4,05±0,51	4,06±0,52	3,96±0,65	3,81±0,35
Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik (68)	3,95±0,43	4,11±0,44	4,25±0,51	4,04±0,61	3,96±0,37
Sağlık Kurumları İşletmeciliği (70)	3,79±0,49	3,94±0,55	4,03±0,55	3,79±0,70	3,77±0,40
	F:5,143 p:0,000	F:3,522 p:0,001	F:3,625 p:0,001	F:3,530 p:0,001	F:6,027 p:0,000

Sınıf sevilerine göre KSVTÖ ortalama puanlarının karşılaştırılması Tablo 5'te sunulmuştur. Sınıf sevilerine göre karşılaştırmada ölçek alt boyutları puan ortalamalarında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. Bu farklılığın hangi alt gruplar arasında olduğunu belirlemek için veri grupları arasında fark büyük olduğu için post hoc Hochberg's GT2 testi uygulanmıştır. Yasal veri paylaşımı boyutunda 1. Sınıf ile 2. Sınıf arasında, kişisel sağlık verisi paylaşımı boyutunda 1. Sınıf ile 2. Sınıf öğrencilerin puan ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. 1.Sınıf öğrencilerin ortalama puanları 2. Sınıf öğrencilerin ortalama puanlarından daha yüksektir.

Tablo 5:Sınıf sevilerine göre KSVTÖ ortalama puanlarının karşılaştırılması

Sosyodemografik Özellikler	K S V B Y V P K S V P YB Ort±SS	Toplam Ort±SS			
Sınıf					
1. Sınıf (375)	3,93±0,46	4,25±0,51	4,09±0,58	4,15±0,46	3,95±0,36
2. Sınıf (194)	3,88±0,48	4,13±0,54	3,92±0,69	4,04±0,52	3,87±0,40
3. Sınıf (26)	3,83±0,39	4,08±0,57	3,94±0,59	4,00±0,56	3,84±0,39
4. Sınıf (9)	4,09±0,37	4,33±0,51	4,17±0,25	4,24±0,38	4,12±0,30
	F:1,362 p:0,253	F:3,001 p:0,030	F:3,568 p:0,014	F:2,711 p:0,044	F:2,961 p:0,032

Mezun olunan liseye göre KSVTÖ ortalama puanlarının karşılaştırılması Tablo 6'da sunulmuştur. Mezun olunan liseye göre karşılaştırmada ölçek alt boyutları puan ortalamalarında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. Bu farklılığın hangi alt gruplar arasında olduğunu belirlemek için post hoc Gabriel testi uygulanmıştır. Anadolu lisesi ile meslek lisesi öğrencilerinin yasal veri paylaşımı alt boyutu puan ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. Meslek lisesi öğrencilerinin ortalama puanları daha yüksektir.

Tablo 6: Mezun olunan liseye göre KSVTÖ ortalama puanlarının karşılaştırılması

Sosyodemografik Özellikler	KSVB Ort±SS	YVP Ort±SS	KSVP Ort±SS	YB Ort±SS	Toplam Ort±SS
Mezun oluna lise					
Anadolu Lisesi (327)	3,89±0,45	4,25±0,51	4,00±0,62	4,11±0,47	3,92±0,37
Sağlık Meslek Lisesi (122)	3,98±0,43	4,22±0,55	4,10±0,61	4,17±0,49	3,95±0,36
Meslek Lisesi (62)	3,91±0,48	4,05±0,55	3,97±0,66	4,07±0,56	3,87±0,42
Fen Lisesi (34)	3,97±0,49	4,27±0,41	4,15±0,54	4,10±0,40	3,97±0,33
Diğer (İmam Hatip, Açıköğretim, Güzel Sanatlar) (59)	3,83±0,52	4,06±0,55	4,03±0,61	4,05±0,54	3,86±0,42
	F:1,331 p:0,257	F:3,186 p:0,013	F:0,976 p:0,420	F:0,729 p:0,572	F:0,923 p:0,450

Kişisel sağlık verisi kavramını duyduğu ortama göre KSVTÖ ortalama puanlarının karşılaştırılması Tablo 7'de sunulmuştur. Kişisel sağlık verisi kavramını duyduğu alanlara göre ölçek alt boyutlarında yasal veri paylaşımında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. Bu farklılığın hangi alt gruplar arasında olduğunu belirlemek için veri grupları arasında fark büyük olduğu için post hoc Hochberg's GT2 testi uygulanmıştır. Sosyal medyadan duyanlar ile sağlık kurumlarından duyanlar arasında, sağlık kurumlarından duyanlar ile sosyal medyadan duyanlar ve daha önce duymayanlar arasında yasal veri paylaşımı ortalama puanlarında farklılık bulunmaktadır. Sağlık kurumlarından kişisel sağlık verisi kavramını duyanların yasal veri paylaşımı puan ortalamaları diğerlerinden daha yüksektir.

Tablo 7: Kişisel sağlık verisi kavramını duyduğu ortama göre KSVTÖ ortalama puanlarının karşılaştırılması

Sosyodemografik Özellikler	KSVB Ort±SS	YVP Ort±SS	KSVP Ort±SS	YB Ort±SS	Toplam Ort±SS
Kişisel sağlık verisi kavramını nerede duyunuz					
Sosyal Medya (68)	3,88±0,43	4,10±0,51	4,03±0,63	4,06±0,50	3,87±0,36
TV, Radyo (20)	3,86±0,62	4,20±0,60	4,10±0,68	4,15±0,54	3,88±0,48

Lise (123)	3,96±0,46	4,19±0,56	4,11±0,59	4,14±0,47	3,95±0,38
Üniversite (114)	3,88±0,48	4,21±0,54	3,95±0,64	4,03±0,49	3,89±0,37
Sağlık Kurumları (49)	4,00±0,50	4,41±0,48	4,04±0,66	4,17±0,53	4,03±0,41
Sağlık Uygulamaları (e-Nabız, Hayat Eve Sığar vb) (129)	3,91±0,41	4,28±0,48	4,05±0,61	4,19±0,44	3,95±0,34
Daha önce duymadım (101)	3,88±0,47	4,09±0,52	3,98±0,60	4,05±0,51	3,86±0,39
	F:0,797 p:0,573	F:3,077 p:0,006	F:0,816 p:0,558	F:1,642 p:0,133	F:1,772 p:0,4102

TARTIŞMA

Araştırmada öğrencilerin çoğunluğunun (%70) 20 yaş ve altında olduğu görülmektedir. Bu durum, genç bireylerin kişisel sağlık verileri konusunda farkındalıklarının nasıl olduğu ile ilgili önemli bilgiler sunabilir. Araştırmada 20 yaş ve altı öğrencilerin kişisel sağlık verisi paylaşımı ortalama puanı 21 yaş ve üstündeki öğrencilerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Genç yaş grubunun dijital uygulamalara daha fazla maruz kaldığı göz önünde bulundurulduğunda, bu yaş grubunun kişisel sağlık verileri konusundaki bilgisi ve tutumları dijital sağlık uygulamalarından etkilenmiş olabileceğini gösterebilir. Özellikle 20 yaş ve altı genç öğrenciler, dijital teknolojilere daha yatkın olduklarından bu konuda daha bilinçli olabilirler. Yaş ilerledikçe, öğrencilerin kişisel sağlık verilerinin kayıt ve korunmasına, gizliliğine karşı duyarlılıklarının artması beklenmektedir; bu durum, aynı zamanda eğitim ve deneyim seviyesindeki artışla da ilişkilidir. Logue ve Effken (2013) çalışmasında, yaş faktörünün, kişisel sağlık kayıtlarının benimsenmesi üzerindeki etkisinin belirgin olduğu ve yaş ilerledikçe bireylerin bu kayıtları kullanma konusundaki olumlu tutumlarının arttığını bildirmiştir.

Çalışmaya katılan öğrencilerin kişisel sağlık verisi kaydı ve korunmasına ilişkin tutumlarının olumlu olduğu görülmektedir. Öğrencilerin tüm alt boyutlarda ortalamalarının üç puanın üzerinde olması ve tüm alt boyutlar genelinde ölçek ortalamasının 3,93 saptanması öğrencilerin kişisel sağlık verilerinin kaydı ve korunması konusunda olumlu bir tutuma sahip olduklarını göstermektedir.

En yüksek puanın yasal veri paylaşımı alt boyutunda olması, öğrencilerin kişisel sağlık verilerinin yasal çerçevede paylaşımına dair daha bilinçli ve duyarlı olduklarını ortaya koymaktadır. Bu bulgu, daha önce yapılan çalışmalarda belirtilen, sağlık alanında eğitim gören bireylerin özellikle yasal düzenlemeler konusunda farkındalıklarının yüksek olduğunu destekler niteliktedir (Gözmener vd., 2019). Aynı zamanda çalışmanın yasal bilgiler alt boyutunda ortalamasının (4,11) olması, öğrencilerin kişisel sağlık verilerinin korunması konusundaki yasal hakları ve sorumlulukları konusunda bilgi sahibi olduklarını göstermektedir. Bu durum, öğrencilerin sağlık verilerinin yasal yollarla paylaşılması konusunda daha olumlu bir tutum sergilediklerini

göstermektedir. Bu bulgu, yasal düzenlemelerin ve bu konudaki farkındalık çalışmalarının öğrenciler arasında etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Yasal çerçeveye olan güven, bireylerin verilerini paylaşma konusunda daha olumlu bir tutum sergilemesine neden olabilir.

Öğrencilerin kişisel sağlık verisi bilgisindeki ortalama puanı (3,91), bu alandaki bilgi düzeylerinin orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, sağlık alanında eğitim alan bireylerin konuya dair temel bilgiye sahip olduklarını, ancak daha ileri düzeyde eğitim ve farkındalığın gerekliliğini ortaya koymaktadır (De Lusignan vd., 2014). Ancak bilgi düzeyi ile farkındalık arasındaki bu ilişki daha fazla çalışma yapılmasını ve konunun araştırılmasını gerektirebilir.

Öğrencilerin kişisel sağlık verisi paylaşımı konusundaki tutumlarının (4,03) olması, öğrencilerin kişisel sağlık verilerini paylaşmaya karşı olumlu bir tutuma sahip olduklarını, ancak bu konuda yasal veri paylaşımına göre daha temkinli olduklarını göstermektedir. Bu bulgu kişisel veri güvenliği ve mahremiyete dair bilinçlendirme çalışmalarının artırılması gerektiğini göstermektedir. Öğrencilerin kişisel sağlık verilerini paylaşma konusundaki tutumlarının düşük olmasının, veri güvenliği ve gizliliğe dair endişelerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Anderson ve Agarwal (2011), bu endişelerin dijitalleşme ile arttığını vurgularken, Grande ve ark. (2013), bireylerin güvenlik ve mahremiyet endişeleri nedeniyle paylaşımında çekingen davrandıklarını ortaya koymuştur. Öğrencilerde bu çekincelerin daha fazla olduğunun gözlenmesi, bilinçlendirme ve eğitimin önemini bir kez daha ortaya çıkarmaktadır. Demirci ve Yardan (2023), mobil sağlık uygulamaları ve kişisel sağlık kayıtları kullanımı konusunda bireylerin veri paylaşımına açık olduklarını ancak özellikle mahremiyet ve güvenlik endişeleri nedeniyle bu konuda çekinceli davrandıklarını bildirmiştir. Elde edilen sonuçlar öğrencilerin kişisel sağlık verisi paylaşımı konusundaki tutumlarının iyi düzeyde olduklarını göstermekte ancak güvenlik endişelerinin bu süreci etkileyebileceğini göstermektedir. Kullanıcıların güvenlik kaygılarının göz önünde bulundurulması ve kullanıcıların güvenini kazanmak için daha fazla farkındalık oluşturulması gerekmektedir.

Kişisel sağlık verisi paylaşımı alt boyutunda ortalama puan 4,03 olarak bulunmuştur. Bu, öğrencilerin kişisel sağlık verilerini paylaşmaya karşı olumlu bir tutuma sahip olduklarını, ancak bu konuda yasal veri paylaşımına göre daha temkinli olduklarını göstermektedir. Ancak, bu tutumun yasal veri paylaşımına (4,20) kıyasla biraz daha düşük olması, öğrencilerin kişisel verilerinin paylaşımı konusunda hala belirli bir temkinli yaklaşıma sahip olduklarını ortaya koymaktadır. Baines ve arkadaşlarının (2024) çalışması da, güven ve şeffaflığın yanı sıra veri paylaşımının sağladığı faydaların açık bir şekilde anlaşılmasının, paylaşımına yönelik kamuoyu desteğini artırmada kritik faktörler olduğunu ortaya koymuştur.

Kadın ve erkek öğrenciler arasında kişisel sağlık verilerinin kaydı, korunması ve paylaşımına yönelik tutumlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hemşirelik öğrencileri ile yürütülen bir diğer çalışmada ise kadın öğrencilerin erkek öğrencilere göre sağlık verilerinin korunmasına yönelik daha olumlu tutumları olduğu bildirilmiştir (Büyük ve Ünalı Baydın, 2020).

Sağlık kuruluşlarında çalışmış veya halen çalışan bireylerin tutumlarının, Kişisel Sağlık Verisi Bilgisi, Yasal Bilgi ve toplam ölçek puanları boyutunda sağlık kuruluşunda hiç çalışmamış bireylerden daha olumlu olduğunu göstermektedir. Bu durum, sağlık alanında çalışan bireylerin kişisel sağlık verilerinin korunmasına ilişkin süreçleri daha yakından gözlemlemeleri ve bu süreçlerin ne kadar önemli olduğuna dair farkındalıklarının daha yüksek olmasından kaynaklanabilir. Fernández-Alemán ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında, sağlık personelinin gizlilik ve güvenlik konularındaki farkındalığının, hizmet içi eğitimlerle desteklendiğinde önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir.

Bulgular bölüm/programlar arasındaki kişisel sağlık verisi paylaşımı ve korunması konusundaki tutumlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir. Özellikle tıp/ diş hekimliği, ameliyathane/ilkyardım ve ebelik gibi klinik uygulamaların yoğun olduğu bölümlerde kişisel sağlık verisine dair tutumların daha yüksek olması dikkat çekicidir. Demir vd. (2023) ise Sağlık Bilimleri Fakültesinde yürüttükleri çalışmalarında, hemşirelik ve fizyoterapi bölümlerinde okuyan öğrencilerin kişisel sağlık verilerinin kayıt ve korunmasında daha yüksek farkındalık ve duyarlılık gösterdiğini ve bu öğrencilerin, veri güvenliği konusunda diğer bölümlere kıyasla daha dikkatli olduklarını saptamıştır. Çalışmamızdaki bu durum, öğrencilerin eğitim sürecinde daha fazla sağlık verisiyle temas etmelerinin, veri güvenliği ve paylaşımı konusunda farkındalıklarını artırdığına yönelik yorumlanabilir. Sağlık hizmeti sunmaya aday öğrencilerin henüz öğrenci iken bu tutumu gerçekleştirmesi ise meslek hayatına hazır bir bilinçle başlamalarına ve mesleki sorumluluklarını yerine getirmelerine katkı sağlayacaktır. Programlar arasında veri paylaşımına yönelik farklı yaklaşımlar olduğu görülmektedir. Klinik deneyime sahip programlardaki öğrenciler (Örneğin Tıp, Ebelik) veri güvenliği ve mahremiyete daha fazla önem verirken, veri paylaşımının daha soyut kaldığı programlarda (Örneğin Sağlık Kurumları İşletmeciliği, Yaşlı Bakımı) farkındalık düzeylerinin daha düşük olduğu söylenebilir. Bu bulgular, programlara özgü veri güvenliği eğitimlerinin çeşitlendirilmesi ve artırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Karabük Üniversitesi'nde sağlık alanında eğitim gören öğrencilerin sınıf düzeylerine göre kişisel sağlık verilerine ilişkin tutumları karşılaştırılmış ve yasal veri paylaşımı, kişisel sağlık verisi paylaşımı, yasal bilgiler ve toplam puan ortalamalarında 1. sınıflar ile 2. sınıflar arasında anlamlı farklılık

bulunduğu tespit edilmiştir. Birinci sınıf öğrencilerin tüm alt boyutlarda ortalama puanları 2. sınıf öğrencilerin ortalama puanlarından yüksektir. Bu farklılık birinci sınıf öğrencilerinin müfredatta aldığı derslerden veya üniversiteye yeni başladıkları için derslere olan ilgi ve dikkatin yüksek oluşundan kaynaklı kişisel sağlık verisine yönelik bilgi ve tutumlarını etkilenmesinden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda 4. Sınıf öğrencilerin tüm alt boyutlarında puan ortalamalarının diğer sınıf düzeylerinden yüksek olduğu bulunsada bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir. Olğun ve Adıbelli (2023) çalışmasında, 4. sınıf öğrencilerin hastalara ait kişisel sağlık verilerinin kayıt ve korunmasına yönelik tutumların olumlu olduğunu ve hassasiyet gösterdiği saptamıştır. Bu bulgu sağlık alanında alınan eğitim ilerledikçe ve sınıf düzeyi arttıkça öğrencilerin yasal veri paylaşımına yönelik tutumlarının daha olumlu hale geldiğini düşündürmektedir. Bu durum sağlık hizmetleri ile ilgili yasal düzenlemeleri daha iyi anlamaları ile açıklanabilir. İleri sınıftaki öğrencilerin daha fazla klinik deneyime sahip olmaları ve sağlık verilerinin güvenli paylaşımının önemini daha iyi kavramış olmaları bu farkı açıklayabilir. Ayrıca öğrenim hayatı devam eden öğrencilerin staj görevini profesyonel anlamda sergileme davranışını kazanmaya başladığı da söylenebilir.

Mezun olunan liseye göre ölçek alt boyutlarından yasal veri paylaşımı boyutunda anlamlı bir fark bulunmuştur. Meslek lisesi mezunlarının sağlık verilerinin paylaşımına yönelik Anadolu lisesi mezunlarına kıyasla tutumlarının daha olumlu olduğu görülmektedir. Bu durum, mesleki eğitim verilen kurumların yasal mevzuata ağırlık veren bir müfredat sunması ve mesleki uygulama eğitiminin bu çerçevede verilmesinden kaynaklanabilir. Bu öğrencilerin sağlık verilerinin paylaşımı konusunda daha fazla bilgi sahibi olduklarını ve bu nedenle daha olumlu bir tutum geliştirdiklerini düşündürmektedir.

Kişisel sağlık veri kavramının nereden duyulduğuna göre yapılan karşılaştırmada yasal veri paylaşımı alt boyutunda anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu durum öğrencilerin kişisel sağlık verisi kavramını nereden duyduklarına göre verilerin paylaşımına yönelik tutumlarının değiştiğini ortaya koymaktadır. Sağlık verisi kavramını güvenilir sağlık uygulamalarından ve sağlık kurumlarından edinen öğrenciler, diğer kaynaklardan bilgi edinenlere göre daha olumlu bir tutuma sahiptir. Ancak sosyal medya ve okullardan gelen bilgilerin bu konuda yeterince etkili olmadığı gözlemlenmektedir.

Sosyal medyadan duyanlar ile sağlık kurumlarından duyanlar arasında, sağlık kurumlarından duyanlar ile sosyal medyadan duyanlar ve daha önce duymayanlar arasında yasal veri paylaşımı ortalama puanlarında farklılık bulunmaktadır. Sağlık kurumlarından kişisel sağlık verisi kavramını duyanların yasal veri paylaşımı puan ortalamaları diğerlerinden daha yüksektir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Tıp/Dış Hekimliği, hemşirelik, ebelik, ameliyathane teknikerliği/ilk ve acil yardım, fizyoterapi, yaşlı bakımı, tıbbi dokümantasyon ve sekreterlik, sağlık kurumları işletmeciliği gibi sağlık alanında birçok branşta eğitim gören öğrencilerin kişisel sağlık verilerinin kayıt ve korunmasına ilişkin tutumlarının incelendiği araştırmanın bulguları ışığında varılan sonuçlar ve öneriler aşağıda maddeler halinde sunulmuştur.

- Sağlık öğrencilerinin kişisel sağlık verisi kaydı ve korunması konusundaki tutumları, eğitim düzeyleri ve aldıkları derslerin de etkisiyle büyük ölçüde olumludur.

- Öğrencilerin kişisel sağlık verileri konusundaki tutumlarının olumlu yönde olduğunu, özellikle yasal düzenlemelere ve veri paylaşımına önem verdiklerini göstermektedir.

- Sağlık alanında farklı disiplinlerde okuyan öğrenciler arasında veri güvenliği farkındalığının değişkenlik gösterdiğini ve özellikle klinik deneyimle daha yakın ilişkisi olan bölümlerde bu farkındalığın daha yüksek olduğu saptanmıştır.

- Kişisel sağlık verileri kavramına yönelik tutumlar, öğrencilerin bu bilgiyi edindikleri kaynaklarla büyük ölçüde şekillenmektedir. Sağlık kurumları ve uygulamaları gibi güvenilir bilgi kaynaklarından gelen bilgiler, verilerin paylaşılmasına yönelik daha olumlu bir tutum geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

- Yasal veri paylaşımı alt boyutunda yapılan analizler, Meslek Lisesi mezunlarının, diğer lise mezunlarına göre sağlık verilerinin paylaşımına yönelik daha olumlu bir tutum sergilediklerini ortaya koymuştur. Bu durum, bu öğrencilerin aldıkları eğitimin veri paylaşımına dair bilgi seviyelerini artırdığına işaret etmektedir. Bu bulgu, mesleki eğitimin bilgi, farkındalık ve öğrenci tutumlarını olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

- Özellikle 20 yaş ve altındaki genç bireylerin dijital uygulamalara olan yatkınlıkları, onların kişisel sağlık verileri konusunda daha bilinçli olabileceklerini göstermektedir. Ancak, öğrencilerin kişisel sağlık verisi bilgisine dair ortalama puanları, bu alandaki bilgi düzeylerinin orta seviyede olduğunu ortaya koymaktadır. Öğrencilerin bilgi düzeylerinin artırılması için sistematik bir eğitim yaklaşımının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Gençlerin dijital teknolojilere aşinalığı, bilgi edinme süreçlerini olumlu etkilese de, bu durumun etkin bir şekilde yönetilebilmesi için uygun eğitim programlarının geliştirilmesi elzemdir

Bu sonuçlar ışığında alana yönelik öneriler aşağıda maddeler halinde sunulmuştur.

- İlerleyen yıllarda eğitim müfredatına ve derslerin içeriğine bu konuların daha fazla dahil edilmesi ve klinik uygulamalarla pekiştirilmesi, öğrencilerin farkındalığını artırabilir.
- Sağlık alanında eğitim alan öğrencilerin kişisel sağlık verilerinin korunması ve paylaşımı konusundaki farkındalıklarını artırmak için özellikle dijital sağlık uygulamalarına yönelik eğitimlerin artırılması önerilir.
- Öğrencilerin veri güvenliği ve mahremiyet konusunda daha bilinçli olabilmeleri için özel eğitim modülleri oluşturulmalıdır. Bu sayede, sağlık alanında çalışan bireylerin mesleki yaşamlarında veri gizliliği ve güvenliği konularında daha titiz davranmaları sağlanabilir.
- Yasal veri paylaşımına yönelik farkındalık düzeyinin artırılması hem öğrencilerin hem de toplumun kişisel sağlık verisi güvenliğini sağlayacak önemli bir adımdır. Bu konuda farkındalık artırıcı seminerler ve etkinlikler düzenlenebilir.
- Kişisel sağlık verilerinin paylaşımı ve korunması konusunda sosyal medya gibi güvenilirlik endişesi bulunan kaynaklardan edinilen bilgilerin yerine, eğitim kurumları ve sağlık kurumları gibi güvenilir kaynaklar aracılığı ile dijital sağlık uygulamalarının kullanımını teşvik eden farkındalık kampanyaları yapılmalıdır.
- Klinik deneyimi daha az olan sağlık programlarındaki öğrencilerin farkındalık seviyelerini artırmak amacıyla programlara özel eğitim materyalleri hazırlanmalı ve veri güvenliği konusunda eğitimler verilmelidir.

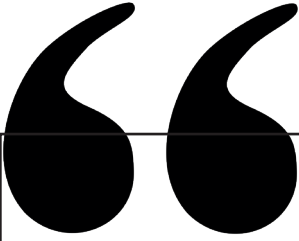
KAYNAKÇA

- Alsalem, M. A., Zaidan, A. A., Zaidan, B. B., Hashim, M., Albahri, O. S., Albahri, A. S., Hadi, A., & Mohammed, K. I. (2018). Systematic Review Of An Automated Multiclass Detection And Classification System For Acute Leukaemia In Terms Of Evaluation And Benchmarking, Open Challenges, Issues And Methodological Aspects. *Journal Of Medical Systems*, 42(11), 1-36. <https://doi.org/10.1007/S10916-018-1064-9/FIGURES/21>
- Anderson, C. L., & Agarwal, R. (2011). The Digitization Of Healthcare: Boundary Risks, Emotion, And Consumer Willingness To Disclose Personal Health Information. *Information Systems Research*, 22(3), 469-490.
- Baines, R., Stevens, S., Austin, D., Anil, K., Bradwell, H., Cooper, L., ... & Leigh, S. (2024). Patient And Public Willingness To Share Personal Health Data For Third-Party Or Secondary Uses: Systematic Review. *Journal Of Medical Internet Research*, 26, E50421.
- Büyük, E. T., & NÜ, B. (2020). Hemşirelik Öğrencilerinin Etik Duyarlılıkları İle Kişisel Sağlık Verilerinin Kayıt Ve Korunmasına Yönelik Tutumları Arasındaki İlişki. *Türkiye Biyoetik Dergisi*, 7(4), 198-210.
- Carreiro, A., Silva, C., & Antunes, M. (2024). The Use Of Gamification On Cybersecurity Awareness Of Healthcare Professionals. *Procedia Computer Science*, 239, 526-533. <https://doi.org/10.1016/J.PROCS.2024.06.202>
- Casey, I. (2024, Haziran 24). NHS England Confirm Patient Data Stolen In Cyber Attack. <https://www.bbc.co.uk/news/articles/C9777v4m8zdo>
- Clarke, M., & Martin, K. (2024). Managing Cybersecurity Risk In Healthcare Settings. *Healthcare Management Forum*, 37(1), 17. <https://doi.org/10.1177/08404704231195804>
- De Lusignan, S., Mold, F., Sheikh, A., Majeed, A., Wyatt, J. C., Quinn, T., ... & Rafi, I. (2014). Patients' Online Access To Their Electronic Health Records And Linked Online Services: A Systematic Interpretative Review. *BMJ Open*, 4(9), E006021.
- Deloitte Insights. (2021, Ekim 26). Digital Transformation In Healthcare. <https://www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/health-care/digital-transformation-in-healthcare.html>
- Demir Karabayır, E., Karaca Dedeoğlu, A., & Kurşun, A. (2023). Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinin Kişisel Sağlık Verilerinin Kayıt Ve Korunmasına İlişkin Tutumlarının İncelenmesi. R&S: Research Studies Anatolia Journal, 6(2).
- Demirci, H. F., & Yardan, E. D. (2023). Data Management In The Digital Health Environment Scale Development Study. *BMC Health Services Research*, 23(1), 1249
- Embriaco, N., Azoulay, E., Barrau, K., Kentish, N., Pochard, F., Loundou, A., & Papazian, L. (2012). High Level Of Burnout In Intensivists. <https://doi.org/10.1164/Rccm.200608-1184OC>, 175(7), 686-692. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200608-1184OC>

- European Data Protection Supervisor. (T.Y.). Health Data İn The Workplace. Geliş Tarihi 28 Eylül 2024, Gönderen https://www.edps.europa.eu/data-protection/data-protection/reference-library/health-data-workplace_en
- Fernández-Alemán, J. L., Sánchez-Henarejos, A., Toval, A., Sánchez-García, A. B., Hernández-Hernández, I., & Fernandez-Luque, L. (2015). Analysis Of Health Professional Security Behaviors İn A Real Clinical Setting: An Empirical Study. *International Journal Of Medical Informatics*, 84(6), 454-467.
- Gordon, W. J., Wright, A., Aiyagari, R., Corbo, L., Glynn, R. J., Kadakia, J., Kufahl, J., Mazzone, C., Noga, J., Parkulo, M., Sanford, B., Scheib, P., & Landman, A. B. (2019). Assessment Of Employee Susceptibility To Phishing Attacks At US Health Care Institutions. *JAMA Network Open*, 2(3), E190393-E190393. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.0393>
- Gözmener, S. B., Şenol, S., & İntepeler, Ş. S. (2019). Hemşirelik Öğrencileri İçin Kişisel Sağlık Verilerinin Kayıt Ve Korunması Tutum Ölçeği Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 12(1), 21-30.
- Grande, D., Mitra, N., Shah, A., Wan, F., & Asch, D. A. (2013). Public Preferences About Secondary Uses Of Electronic Health Information. *JAMA Internal Medicine*, 173(19), 1798-1806.
- Happell, B., Dwyer, T., Reid-Searl, K., Burke, K. J., Caperchione, C. M., & Gaskin, C. J. (2013). Nurses And Stress: Recognizing Causes And Seeking Solutions. *Journal Of Nursing Management*, 21(4), 638-647. <https://doi.org/10.1111/JONM.12037>
- Hussain, M., Al-Haiqi, A., Zaidan, A. A., Zaidan, B. B., Kiah, M. L. M., Anuar, N. B., & Abdunabi, M. (2015). The Landscape Of Research On Smartphone Medical Apps: Coherent Taxonomy, Motivations, Open Challenges And Recommendations. *Computer Methods And Programs İn Biomedicine*, 122(3), 393-408. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2015.08.015>
- Hyla, T., & Fabisiak, L. (2020). Measuring Cyber Security Awareness Within Groups Of Medical Professionals İn Poland.
- Jalali, M. S., Bruckes, M., Westmattmann, D., & Schewe, G. (2020). Why Employees (Still) Click On Phishing Links: Investigation İn Hospitals. *Journal Of Medical Internet Research*, 22(1), E16775. <https://doi.org/10.2196/16775>
- Javaid, M., Haleem, A., Singh, R. P., & Suman, R. (2023). Towards Insighting Cyber-security For Healthcare Domains: A Comprehensive Review Of Recent Practices And Trends. *Cyber Security And Applications*, 1, 100016. <https://doi.org/10.1016/j.csa.2023.100016>
- Jeremiah, P., Samy, G. N., Shanmugam, B., Ponkoodalingam, K., & Perumal, S. (2019). Potential Measures To Enhance Information Security Compliance İn The Healthcare Internet Of Things. *Advances İn Intelligent Systems And Computing*, 843, 726-735. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99007-1_67/TABLES/1
- Keshta, I., & Odeh, A. (2021). Security And Privacy Of Electronic Health Records:

- Concerns And Challenges. *Egyptian Informatics Journal*, 22(2), 177-183. <https://doi.org/10.1016/J.EIJ.2020.07.003>
- Logue, M. D., & Effken, J. A. (2013). Validating The Personal Health Records Adoption Model Using A Modified E-Delphi. *Journal Of Advanced Nursing*, 69(3), 685-696.
- McInnes, D. K., Shimada, S. L., Midboe, A. M., Nazi, K. M., Zhao, S., Wu, J., Garvey, C. M., & Houston, T. K. (2017). Patient Use Of Electronic Prescription Refill And Secure Messaging And Its Association With Undetectable HIV Viral Load: A Retrospective Cohort Study. *Journal Of Medical Internet Research*, 19(2), E6932. <https://doi.org/10.2196/jmir.6932>
- McVicar, A. (2003). Workplace Stress In Nursing: A Literature Review. *Journal Of Advanced Nursing*, 44(6), 633-642. <https://doi.org/10.1046/J.0309-2402.2003.02853.X>
- Mohan, D. N., Gowda, S. S., & Vikyath, I. S. (2020). Cyber Security In Health Care. *International Journal Of Research In Engineering, Science And Management (IJRESM)*.
- Nguyen, C., Williams, W., Didlake, B., Mitchell, D., McGinnis, J., & Dasgupta, D. (2022). Social Engineering Attacks In Healthcare Systems: A Survey. *Lecture Notes In Networks And Systems*, 310, 141-150. https://doi.org/10.1007/978-3-030-84614-5_11/FIGURES/2
- Olgun, S., & Adıbelli, D. (2023). Hemşirelik Öğrencilerinin Hastaların Kişisel Sağlık Verilerinin Kayıt Ve Korunmasına Yönelik Tutumlarının Belirlenmesi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 31(6), 441-450.
- Pollini, A., Callari, T. C., Tedeschi, A., Ruscio, D., Save, L., Chiarugi, F., & Guerri, D. (2022). Leveraging Human Factors In Cybersecurity: An Integrated Methodological Approach. *Cognition, Technology And Work*, 24(2), 371-390. <https://doi.org/10.1007/S10111-021-00683-Y/TABLES/5>
- Priestman, W., Anstis, T., Sebire, I. G., Sridharan, S., & Sebire, N. J. (2019). Phishing In Healthcare Organisations: Threats, Mitigation And Approaches. *BMJ Health & Care Informatics*, 26(1), 100031. <https://doi.org/10.1136/BMJH-CI-2019-100031>
- Riahi, S., Fischler, I., Stuckey, M. I., Klassen, P. E., & Chen, J. (2017). The Value Of Electronic Medical Record Implementation In Mental Health Care: A Case Study. *JMIR Medical Informatics*, 5(1), E6512. <https://doi.org/10.2196/medinform.6512>
- RSI Security. (2020, Aralık 9). Cybersecurity Best Practices For Telemedicine. <https://blog.rsisecurity.com/cybersecurity-best-practices-for-telemedicine/>
- Sharp. (2024, Haziran 5). What We Can Learn From The NHS Cyber Attack. <https://www.sharp.co.uk/news-and-events/blog/what-we-can-learn-from-the-nhs-cyber-attack>
- Sophos. (2024). The State Of Ransomware In Healthcare 2024 .

- Stephanie, L., & Sharma, R. S. (2020). Digital Health Eco-Systems: An Epochal Review Of Practice-Oriented Research. *International Journal Of Information Management*, 53, 102032. <https://doi.org/10.1016/j.ijinfomgt.2019.10.017>
- Techtarget. (2024, Eylül 27). 14M Patients Affected By Healthcare Data Breaches İn 2024. <https://www.techtarget.com/Healthtechsecurity/News/366611846/14M-Patients-Affected-By-Healthcare-Data-Breaches>
- Yeng, P. K., Yang, B., & Snekenes, E. A. (2019). Healthcare Staffs' Information Security Practices Towards Mitigating Data Breaches: A Literature Survey. *Phealth* 2019, 239-245.



Bölüm 9

***Momordica Charantia*'NİN İNFLAMASYONLA
İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN BİYOKİMYASAL
BELİRTEÇLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: GÜNCEL
ARAŞTIRMALAR**

Dilek Özbeyli, Aslı Aykaç

GİRİŞ

Mevcut küresel sağlık endişelerine göre, kronik hastalıkları önlemek ya da yönetmek için yaratıcı yaklaşımlar geliştirilmesi önem arz etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, küresel çapta temel sağlık gereksinimleri için bireylerin geleneksel tıptan faydalandığını bildirmektedir (Taştan, 2018). Aslında antik çağlardan beri bitkiler ve bitkisel preparatlar ilaç olarak kullanılmıştır. Güçlü farmakolojik etkileri, nispeten düşük toksisiteleri, düşük ekonomik yük ve yeni ilaçların geliştirilmesine kaynak olmaları nedeniyle tıbbi bitkiler günümüzde de araştırma konusu olmaya devam etmektedir (Acıbuca ve Budak, 2018). Geleneksel tıbbi bitkilerin orijinal halleri ile kullanılmasının yanı sıra biyoaktif bileşenlerinin belirlenmesi/tanımlanması, tedavide kullanılabilecek farklı fitokimyasallarının farklı terapötik etkilerinin ve kullanım amaçlarının ortaya konması bu araştırmaların kapsamı içerisindedir.

In vitro ve hayvan modellerinin kullanıldığı *in vivo* çalışmalar, geleneksel tıbbi uygulamalarda kullanılan anti-inflamatuar, antioksidan, anti-mikrobiyal özellikleriyle öne çıkan tıbbi ve aromatik bitkilerin etkilerini araştırmak için mükemmel fırsatlar sunar. Günümüzde de, birçok inflamatuvar hastalık modelini tedavi etmek için bitkilerin ekstraktlarının, uçucu yağlarının, bitkilerden izole edilen maddelerin kullanımı üzerine birçok çalışma yürütülmüştür (Krawczyk vd., 2022; Lee vd., 2020). Güvenli ve etkili antiinflamatuvar ilaçlar geliştirmek için potansiyel olarak umut vadeden bitkilerden biri de *Momordica Charantia* L. (MC)'dir. Mevcut bölümün amacı MC'nin inflamatuvar hastalıkların biyokimyasal belirteçleri üzerindeki etkisi hakkında literatürde bu güne kadar yapılmış olan çalışmaları bir araya getirmek, bitkinin kullanım potansiyelini gözler önüne sermek ve ayrıca yeni yapılacak araştırmalar için taze bir bakış açısı oluşturmaktır.

Momordica Charantia L. Özellikleri

Momordica cinsi, Asya ve Afrika'da 45 evcilleştirilmiş bitki türünü içeren Cucurbitaceae alt familyası Cucurbitoideae'nin bir üyesidir. Monoecious grubuna ait *Momordica Charantia* L. kelimesinde geçen *Momordica* kelimesi yaprağın keskin kenarlarının ısırılmış gibi görünmesini ifade eden "çok ısır-mak" anlamına gelmektedir. MC, yaygın olarak acı kavun, acı kabak, balsam armutu, acı salatalık, Afrika salatalığı ve Bitter Melon olarak da bilinmektedir. MC Asya, Doğu Afrika, Amazonlar ve Karayipler dahil olmak üzere dünyanın pekçok yerinde yetiştirilmektedir. MC'nin sürgünleri, meyveleri ve çiçekleri, çeşitli Asya yemeklerinde tatlandırıcı madde olarak kullanıldığı gibi çay ve şifalı ot olarak kullanılmaktadır. MC halk arasında diyabet, kolit, yara iyileşmesi (ülser), zatürre, egzama, gut, peptik ülserin tedavisinde ve ayrıca antiviral, anti-sıtma ve anti-bakteriyel ajan olarak kullanılmaktadır. MC'nin popüler kullanımları araştırmacıların dikkatini bu bitkiye odaklamıştır (Grover vd., 2004). MC Türkiye'de yerli bir bitki olmasa da, halk arasında

'kudret narı' olarak bilinen meyveleri, özellikle Anadolu'nun batı kesimlerinde yetiştirilmekte ve halk hekimliğinde sıklıkla kullanılmaktadır (Yeşilada vd., 1999). Olgunlaşmış meyveler, yaraların hızlı iyileşmesi için haricen ve peptik ülserlerin tedavisi için dahili olarak kullanılır (Baytop, 1984). Türk halk hekimliğinde, MC'nin olgun meyvelerinden elde edilen yağ, güneşte ısıtılmış zeytinyağında bekletilip balla birleştirilerek mide ülserinin önlenmesi ve iyileştirilmesinde kullanılmaktadır (Gürdal ve Kültür, 2013). MC'nin anti-ülser (Gürbüz vd., 2000; Alam vd., 2009; Rosyid vd., 2018), antioksidan (Wei vd., 2013), anti-diyabetik (Zhu vd., 2012), anti-inflamatuar (Chao vd., 2014), anti-viral (Pongthanapisith vd., 2013), hipotansif (Ojewole vd., 2006), anti-obezite (Shih vd., 2008), immünomodülatör (Deng vd., 2014), anti hiperlipidemik (Manik vd., 2013), hepatoprotektif (Lu vd., 2014) ve nöroprotektif (Malik vd., 2011) aktivitesi dahil olmak üzere bir çok farklı biyolojik aktivitesinin incelendiği araştırmalar yapılmıştır. Fitokimyasalların zengin bir kaynağı olan MC'den ekstrasyon ve kromatografi teknikleri ile izole edilen ve saflaştırılan çok sayıda kimyasal bileşenleri bildiren çalışmalara göre başlıcaları şu şekilde sıralanabilir: Cucurbitane tipi triterpenoidler, cucurbitane tipi triterpen glikozit, fenolik asitler, flavonoidler, esansiyel yağlar, yağ asitleri, amino asitler, steroller, saponin bileşenleri ve bazı proteinler (Bortolotti vd., 2019).

İnflamasyonla İlişkili Hastalıkların Patofizyolojisi

İnflamasyon, zararlı uyarıyı (patojenleri, yabancı cisimleri, hasarlı dokuları) engellemek, yok etmek, enfeksiyonla savaşmak ve hasarlı dokuyu iyileştirmek için devreye giren, organizmanın hücresel ve humoral bağışıklık sisteminin komplike bir tepkisidir (Chen vd., 2017). Ancak inflammatuar yanıtın uzun sürmesi, anormalleşmesi ya da düzensizliği felç, kalp hastalığı, obezite, diyabet, artrit ve kanser dahil olmak üzere çok sayıda kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Zhong ve Shi, 2019). Dokuda meydana gelen tahribatlar, Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) yolağı, nükleer faktör kappa beta (Nf- κ B) aktivasyonu gibi inflammatuar sinyal yollarının harekete geçmesini, sitokinlerin [Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), IL(interlökin)-1 β , IL-6, v.b], kemokinlerin ve inflammatuar medyatörlerin [nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 (PGE₂), v.b] salgılanmasını da içeren karmaşık biyokimyasal reaksiyonları başlatır. Bu moleküller makrofajları, mast hücrelerini, nötrofilleri, doğal öldürücü hücreleri, T lenfositleri, endotel hücreleri, fibroblastları, ve diğer bazı hücreleri aktive eder (Yi, 2016). Patojenle ilişkili moleküler paternleri (LPS v.b) ve hasarla ilişkili moleküler paternleri özel olarak tanıyan patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) (örn. toll like reseptörler (TLR'ler), inflamasyonda yer alan hücresel tepkinin altında yatan hücreler arası sinyal sistemi için önemlidir (Kim vd., 2016). Bu moleküler yolların uygun şekilde modüle edilmesi, inflammatuar yanıtların patojeni ortadan kaldırmasını ve doku hasar onarımını mümkün kılmanın temelini oluşturur. Aksi durumlarda, anormal

düzenleme bu transkripsiyon faktörlerinin kalıcı aktivasyonuna neden olur ve bu da kanser ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklara yol açabilir (Makarov, 2000). Oksidatif stres de inflamasyonun patofizyolojisinde rol alır. Dış kaynaklardan (çevre kirleticileri v.b) veya endojen olarak üretilen yüksek seviyedeki reaktif oksijen türleri (ROS) doğrudan veya dolaylı hasara veya her ikisine birden neden olabilir. Proteinlere, DNA'ya ve lipitlere doğrudan verilen bu hasarlar normal hücresel işlevleri etkiler. Oksidanlar veya ROS, Nf- κ B'nin serbest kalmasına neden olur ve hücre çekirdeğinde Nf- κ B ve/veya diğer transkripsiyon faktörleriyle [Activator protein-1 (AP-1), hipoksi ile indüklenen faktör (HIF-1 α), peroksizom proliferator aktivator reseptör gamma (PPAR- γ), β -catenin/Wnt, and nükleer faktor benzeri 2 (Nrf-2)] birlikte, inflamatuvar proteinleri üreten birkaç genin ekspresyonunu indükler. Yukarıda belirtilenler gibi transkripsiyon faktörleri, hücresel adezyon moleküllerinin (CAM'ler), büyüme faktörlerinin (vasküler endotelial büyüme faktörü: VEGF gibi), sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu indükleyen yüzlerce geni değiştirebilir. Sitokinler, inflamasyon sinyallesinin aracılardır; ilgili reseptörlerine bağlanırlar veya ROS üretimini başlatırlar ya da diğer inflamasyon sinyallerinin indüklenmesine yol açan kinazları veya transkripsiyon faktörlerini aktive ederler. Kemokinler, düşük molekül ağırlıklı (7–15 kDa) sitokinlerdir ve bazıları enfeksiyon bölgesinde salgınır ve inflamatuvar yanıtları yönlendirir. Genel olarak sitokinler ve kemokinler, bağışıklık hücrelerinin iyi tanımlanmış alt kümelerinin (lökositler, polimorfonükleer nötrofiller (PMN), makrofajlar, dendritik hücreler vb.) birikimini indüklerler. Redox yada ROS-düzenlemeli faktörler (transkripsiyon faktörleri, sitokinler ve kemokinler) inflamatuvar cevabın pek çok yönünde rol oynarlar. İnflamasyon tepkisi sırasında üretilen aşırı ROS, daha fazla hasara yol açabilir ve oksidatif stres-inflamasyon döngüsünü şiddetlendirebilir (Nakase, 2022).

Bazı kronik hastalıkların fizyopatolojisinde uzun süren düşük dereceli sistemik inflamasyon rol alır. Kronik düşük dereceli inflamasyon, dolaşımda ve dokularda; C reaktif protein (CRP), TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6, TLR-4 gibi moleküllerin artışı ile karakterizedir. Kronik inflamasyonun tipik özellikleri arasında bariyer fonksiyonunun kaybı, normalde iyi huylu bir uyarana yanıt verme, inflamatuvar hücrelerin normalde bu kadar yüksek sayılarda bulunmadığı bölmelere infiltrasyonu ve oksidanların, sitokinlerin, kemokinlerin, eikozanoidlerin ve matris metalloproteinazlarının (MMPs) aşırı üretimi yer alır. Bu mediatörlerin seviyeleri inflamatuvar yanıtı güçlendirir, yıkıcıdır ve klinik semptomlara katkıda bulunur. Kronik sistemik inflamasyon uzun sürede gerçekleşerek düşük ve yüksek dereceli inflamasyon olarak sınıflandırılabilir. Yüksek dereceli sistemik inflamasyon; doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu, dolaşımdaki yüksek inflamatuvar sitokin seviyeleri ve periferik dokularda artan makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir (Calder vd., 2009). Düşük dereceli kronik inflamasyonda, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve im-

mün hücrelerin dokulara (karaciğer, yağ dokusu vb) infiltrasyonunda artış, dokuda hasar ve fonksiyon kaybı daha ön plandadır (León-Pedroza vd., 2015). Genel popülasyonda düşük derece inflamasyon tanısı için kanda CRP, lökosit ve platelet düzeyi ile granulosit/lenfosit oranı kullanılmaktadır (Shivappa vd., 2018). Kronik düşük derece inflamatuvar yanıt sürecinde farklı organlardan pro-inflamatuvar sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır. İnflamatuvar yanıt sürecinde TLR ve birçok sitokin salınımına neden olan Nf- κ B gibi hücresel yollar da harekete geçer. İnflamasyon nedeni ortadan kalktığında, IL-4, IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımı artar, pro-inflamatuvar sitokinler inhibe edilir. İnflamasyonu tetikleyen durumların sürekli olması, tetikleyici maddenin doğası, bağışıklık sisteminin düzensiz işleyişi; hücre, doku, organ hasarına ve kronik hastalıkların oluşumuna neden olur.

Momordica Charantia'nın İnflamasyon ile İlişkili Hastalıklarda Biyokimyasal Parametreler Üzerindeki Etkisi

Tip 2 Diyabet Mellitus

Diabetes mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile karakterize heterojen metabolik bozukluklar için kullanılan ortak bir terimdir (Petersmann vd., 2018). Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), hedef organlarda göreceli insülin salgılamada eksikliği ve insülin direnci ile karakterize edilen hastalığın en yaygın biçimidir. Dahası, T2DM, çok faktörlü risk azaltma stratejilerine odaklanmış sürekli tıbbi bakım gerektiren karmaşık ve kronik bir durumdur (ElSayed vd., 2023). Şu anda, T2DM'nin tedavisi için birçok ilaç mevcuttur; ancak bunlar, diğerleri arasında hipoglisemi, ishal, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve kilo dalgalanması dahil olmak üzere yüksek oranda yan etki ile ilişkilidir. Son zamanlarda, fenolikler, glikozitler, alkaloidler, steroidal saponinler, terpenoidler, flavonoidler ve karotenoidler gibi antidiyabetik aktivitelere sahip olabilen biyoaktif bileşiklerin yüksek içeriği nedeniyle birçok tıbbi bitkinin T2DM'nin tedavisinde potansiyeli olduğu gösterilmiştir (Tran vd., 2020)

MC diyet takviyesi, T2DM, dislipidemi ve obezite gibi çeşitli hastalıkları tedavi etmek için yaygın olarak incelenmiştir, bu da MC özütlerinin şimdiye kadar yürütülen klinik çalışmaları kesin sonuçlar vermese bile hipoglisemik ve lipit düşürücü özelliğe sahip olduğunu göstermektedir (Alam vd., 2015). Diyabetik hastalarda, kronik sistemik inflamasyon kan glikoz konsantrasyonunun artmasına katkıda bulunduğu kadar kardiyovasküler hastalıkların ve obezitenin gelişmesinde de bir risk faktörüdür. MC meyvesi ile tedavi edilen Streptozotosin (STZ) kaynaklı diyabetik sıçanlarda maltaz ve laktaz aktivitelerinde önemli bir azalma ve MC suyu uygulaması ile bağırsak mukozası tarafından Na⁺-bağımlı glikoz alımını önemli ölçüde azalma olduğu belirlenmiştir (Kumar Shetty vd., 2005; Ahmed vd., 2010). STZ kaynaklı diyabetik sıçanlarda MC etanolik özütüyle yapılan tedaviden sonra glikoz-6-fosfataz ve

fruktoz-1,6-bisfosfatazın baskılandığı gösterilmiştir (Shibib vd., 1993). MC meyvesinden izole edilen kukurbitan tipi triterpen glikozitlerinin α -glukozidaz üzerinde inhibe edici etkisi de bildirilmiştir (Nhiem vd., 2010). Literatürde MC'nin insülin duyarlılığını iyileştirebileceğine dair kanıtlar da mevcuttur. Yüksek fruktozlu diyetle beslenen sıçanların iskelet kaslarında, MC meyve özütü uygulaması mRNA ekspresyonunu iyileştirdiği ve beyaz yağ dokusunda PPAR γ ekspresyonunu artırdığını bildirilmiştir (Shih vd., 2008). STZ kaynaklı diyabetik sıçanlarda, 12 hafta boyunca MC uygulanması, tedavi edilmemiş diyabetik sıçanlara kıyasla açlık kan şekeri seviyesinin önemli ölçüde azaldığını bildiren çalışmanın yanı sıra STZ kaynaklı diyabetik sıçanlarda 11 günlük MC sulu özütü tedaviden sonra kan şekeri seviyesinde önemli düşüş olduğu belirtilmektedir (Ali vd., 2022; Elekofehinti vd., 2021). Yüksek yağla beslenen sıçanlara MC diyetinin uygulanmasının insülin direncine ve diyabete karşı önleyici etkilerinin değerlendirildiği bir başka çalışma sonucunda, MC tozu uygulanmasının Nf- κ B ve JNK protein seviyelerini önemli ölçüde azaldığı, ayrıca, MC takviyesinin, diyetle obez hale getirilen farelerde makrofaj infiltrasyonu ile ilişkili yağ dokusu inflamasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Yang vd., 2015).

Obezite

Obezite, en büyük küresel sağlık zorluklarından biri haline gelmiştir ve şu anda bulaşıcı olmayan patolojinin bir "salgını" olarak kabul edilmektedir. Uluslararası Obezite Görev Gücü'nün son tahminleri, 312 milyon obez olmak üzere 1,1 milyar yetişkinin fazla kilolu olduğunu göstermektedir (Green vd., 2020). Obezite, kalori alımı ile enerji harcaması arasındaki dengesizlikten kaynaklanır ve bu da besin fazlalığını dengelemek için gerekli olan yağ dokusunun genişlemesini teşvik eder (Marcelin vd., 2019). Beyaz yağ dokusunun anormal veya aşırı genişlemesi olarak da tanımlanan obezite, pandemi boyutlarına ulaşmış olup, maligniteler de dahil olmak üzere birçok eşlik eden hastalığın ortak kökü olduğu için önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (Caruso vd., 2023).

MC tozuyla takviye edilmiş yüksek yağlı diyet ile beslenen C57BL/6 farelerinde obeziteyle ilişkili yağlı karaciğerin gelişimi sırasında mitokondriyal fonksiyon üzerindeki etkilerini inceleyen Xu vd., MC'nin inflamasyonu ve oksidatif stresi önlediğini, mitokondriyal aktiviteyi düzenlediğini ve yağlı karaciğer gelişimi sırasında lipid birikimini engellediğini ileri sürülmüştür (Xu vd., 2014). Bao vd., tarafından yapılan çalışma sonucunda, MC içeren diyetlerin, yüksek yağlı diyet kaynaklı obeziteyi ve insülin direncini iyileştirdiği, makrofajların epididimal yağ dokularına ve kahverengi yağ dokularına infiltrasyonunu azalttığı ve ayrıca MC içeren diyetlerin sitokinlerin serum seviyelerini de normalleştirerek MC'nin obez sıçanlarda inflamasyonu, obeziteyi ve insülin direncini azaltmadaki rolü öne sürülmüştür. Ayrıca, MC'nin NO, PGE₂ ve TNF- α dahil olmak üzere inflamatuvar mediatörlerin üretimini bas-

kılayabildiğini bildirmiştir (Bao vd., 2013). Fermente MC polisakkaritlerinin (MCp) *Lactobacillus plantarum* NCU116 ile kombine olarak kullanıldığında zararlı bakteriler *Helicobacter* ve *Proteobacteria* seviyelerini azalttığı, ancak obez farelerde metabolik bozuklukları iyileştirmek için faydalı bakteriler *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Coprococcus*, *Anaerostipes*, *Actinobacteria* ve *Firmicutes* seviyelerini arttırdığı belirtilmektedir (Wen vd., 2021). Sonuç olarak, MC polisakkaritlerin, obez farelerde bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikleri düzenlediği ve metabolik bozuklukları hafiflettiği gösterilmiştir (Wen vd., 2021).

Farelerde beyaz yağ dokusu üzerinde 11 hafta boyunca MC tohumu yağı uygulamasının etkilerinin incelendiği çalışmada, MC tohum yağı uygulamasının ROS hasarının azalmasına, doku yeniden onarımına ve mitokondrilerin ayrılmasına neden olduğunu belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda, MC tohum yağının anti-aşırı yağlanma etkisinin beyaz yağ dokusu delipidasyonu, inflamasyon ve esmerleşme ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Hsieh vd., 2013). Yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde MC tozu ile diyet takviyesinin, TNF- α ve IL-6 serum seviyelerini azaltarak sistemik inflamasyonu azalttığı, transkriptomik profili değiştirerek ve inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynayan genlerin ifadesini etkileyerek kolonun temel fonksiyonlarını yeniden şekillendirdiği gösterilmiştir (Bai vd., 2016, Bai vd., 2018).

Gastrik Ülser

Gastrik ülser (GU), yüksek tekrarlama oranı ve uzun hastalık seyri olan kronik bir gastrointestinal rahatsızlıktır. İnsanlar arasında en yaygın rahatsızlıklardan biri olan GU, küresel nüfusun yaklaşık %0,71-1,41'ini etkileyerek toplum üzerinde büyük bir sağlık yükü oluşturmaktadır (Azhari vd., 2018). GU, savunma faktörleri (mukus salgısı, kan akışı, antioksidanlar, hücre yenilenmesi ve yüzey aktif fosfolipidler) ile mide asidi, pepsin ve ROS gibi yıkıcı faktörler arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (Salaheldin vd., 2023). Ayrıca aşırı alkol alımı, tütün kullanımı, *helicobacter pylori* enfeksiyonu, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID), asetilsalisilik asit (ASA), yeni antikoagülanlar ve duygusal stres kapsayan çoklu fizyolojik ve kimyasal faktörler GU'ya katkıda bulunur (Malfertheiner vd., 2009). GU'nun tipik klinik semptomları epigastrik ağrı, karında dolgunluk, gerginlik, erken doyma, mide ekşimesi, asit reflüsü, mide bulantısı, kusma, karında gerginlik, siyah dışkı vb.'dir. Şiddetli vakalarda GU kanamaya, perforasyona ve hatta kötü huylu tümöre yol açabilir. Ayrıca stres kaynaklı gastrik lezyonların esas olarak artan gastrik asit çıkışının bir sonucu olduğu ve antisekretuar ilaçlar tarafından belirgin şekilde engellendiği bilinmektedir. (Brodie vd., 1962; Oka-be vd., 1977).

MC'nin halk arasında yaraların hızlı iyileşmesi için de etkili bir şekilde kullanıldığı ve bunun bazı sitoprotektif aktivitelerin bir göstergesi olabileceği

düşünüldüğünde (Gürbüz et al.,2000), araştırmacılar tarafından mide mukozasını aşındırıcı maddelerin uygulandığı ülser modellerinin kullanılması- nın uygun olduğu tahmin edilebilir. Bu amaçla, aşındırıcı madde ASA, asetik asit, prostaglandin sentezini inhibe edici indometazin ya da etanol kaynaklı ülser modelleri sıklıkla kullanılmaktadır. İlk çalışmalar ülser indeksi üzeri- ne yoğunlaşmış ve MC'nin geleneksel tıptaki kullanım şekli doğrulanmaya çalışılmıştır. Kurutulmuş MC meyvelerinin metanol ile ekstre edilip suda süspanse edildiği etanol kaynaklı ülser sıçan modeli çalışmasında, MC'nin etkisi standart antisekretuar ajan (ranitidin: 50 mg/kg) (Asad vd., 2001) veya gastrik sitoprotektif ajan (misoprostol: 100 g/kg) ile karşılaştırılmıştır (Alam vd., 2009). Çalışma raporunda, MC'nin ülser indeksini önemli ölçüde azalttı- ğı, mukus içeriğini arttırdığı ve bu nedenle iyi bir antiülser aktivite gösterdi- ği tespit edilmiş ve MC'nin sitoprotektif etkisini doğrulandığı bildirilmiştir. Araştırmacılar çalışmada gözlemlenen gastroprotektif etkiyi MC'nin içerdiği flavonoid, karotenoid ve sterol bileşenlerden kaynak almış olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Alam vd., 2009). MC meyvesinin yağlı ekstraktının antiülse- rojenik etkisinin erkek Sprague-Dawley sıçanlarında araştırıldığı çalışmada, ülser inhibisyon oranları şu şekilde ifade edilmiştir: famotidin -%91.54, yağlı ekstrakt (5 mL/kg) -%53.80, yağlı ekstrakt (10 mL/kg) -%98.04, taşıyıcı (zey- tinyağı -5 mL/kg) -%18.40 ve taşıyıcı (zeytinyağı -10 mL/kg) -%88.02. Poli- morfonükleer lökosit infiltrasyonuna göre, yağlı ekstrakt (10 mL/kg) ve taşı- yıcı (10 mL/kg), famotidin ile benzer etkilere sahip olduğu (Ozbakış Dengiz ve Gürsan., 2005). Raish vd., ethanol ile indüklenen ülser sıçan modeli çalış- masında, MCp (300 mg/kg p.o.) ile ön tedavinin, etanol kaynaklı gastrik mu- kozal hasarın şiddetini hafiflettiğini, gastrik ülser indeksinde, histopatolojik anormalliklerde, nötrofil invazyonunda ve PGE2 upregülasyonunda azalma sağladığı ve ayrıca MPO, TNF- α ve IL-6'nın azaltılması yoluyla gastrik infla- masyonu bastırdığı ve glutatyon ve katalaz aktivitesini eş zamanlı artırarak lipid peroksitlerin inhibisyonu yoluyla gastrik oksidatif stresi önlemiş oldu- ğu bildirilmiştir. Apoptotik belirteçler, MCp'nin Bax ve kaspaz-3 aktivitesini bastırdığını ve hücrenin hayatta kalmasını destekleyen anti-apoptotik prote- in Bcl-2'yi artırdığını göstermiştir. MC polisakritleri NF- κ B'yi downregüle ederken ve I κ B α 'yı upregüle etmiştir (Raish vd., 2018). Gürbüz vd., yaptığı çalışmada, MC zeytinyağı özütü, doza bağlı ve önemli bir anti-ülserojenik aktivite (%94,5-98 inhibisyon) gösterdiğini ayrıca kurutulmuş MC'nin süzül- müş balla karıştırıldığında ülser oluşumundan etanol ile ülser oluşturulan sıçanları tamamen koruduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar taşıyıcı ola- rak kullanılan zeytin yağı ya da balın kendisinin de ülsera karşı bir miktar inhibitör aktivite gösterdiği de belirtmişlerdir (Gürbüz vd., 2020).

İrritabl Bağırsak Sendromu

İrritabl bağırsak sendromu (IBS), bağırsak alışkanlıklarının değişmesi- le ilişkili karın ağrısıyla ortaya çıkan kronik ve güçten düşürücü bir fonksi-

yonel gastrointestinal bozukluktur. IBS, genel nüfusun %9-23'ünü etkileyen yaygın bir hastalıktır ve yaşam kalitesi ve sağlık bakım maliyetleri üzerinde azımsanamayacak derecede önemli etkiye sahiptir. IBS'nin kesin patogenezi belirsizliğini korumakta olmakla beraber çevresel ve konak faktörlerini içeren çok faktörlü bir hastalıktır (Adriani vd., 2018). İnflamasyon, IBS'de patojenik bir rol oynayabilir. Çalışmalar, IBS'de enteroendokrin hücrelerin artan katılımıyla birlikte, mikroskobik ve moleküler düzeyde mukozal inflamasyonun devam ettiğini vurgulamıştır. IBS ile inflamatuvar bağırsak hastalığı arasında önemli örtüşmeler de bildirilmiştir. Bağırsaktaki artmış mast hücre yoğunluğu ve aktivitesi, visseral aşırı duyarlılık semptomlarıyla ilişkili olabilir. Postenfeksiyöz IBS geliştiren hastalarda kanıtlandığı gibi, enfeksiyöz gastroenterit sistemik iltihaplanmaya ve değişen mikrobiyom çeşitliliğine neden olabilir ve bu da kronik, düşük dereceli, subklinik iltihaplanma döngüsünü sürdürür. Mukozal inflamasyonun yanı sıra, nöroinflamasyon muhtemelen “bağırsak-beyin” eksenini aracılığıyla IBS'nin patofizyolojisinde rol oynar ve bu da nöroendokrin yolların ve glukokortikoid reseptör genlerinin değişmesine neden olur. Bu, genel bir proinflamatuvar fenotipe ve düzensiz hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenine ve serotoninerjik işleve yol açar ve bu da en azından kısmen IBS semptomlarını açıklayabilir. Kesin ve tekrarlanabilir bir bağırsaklık tepkisi modeli henüz tanınmamış olsa da, anti-inflamatuvarlarla ilgili daha fazla araştırma klinik değer taşıyabilir. (Ng vd., 2018). Literatürde, proinflamatuvar faktörlerin (TNF- α , IL-6 ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS)) diyare-predominant irritabl bağırsak sendromlu (IBS-D) farelerde artmış olduğu da bildirilmektedir (Zhang vd., 2020). IBS'nin terapötik yaklaşımı hem farmakolojik olmayan tedavilerden hem de farmakoterapiden oluşabilir ve yaygın semptomatolojiye dayanmalıdır. Bu konuda literatürde olan tek bir çalışma, MCP'nin bağırsak mukozal geçirgenliğini artırarak ve bağırsak inflamasyonunu baskılayarak IBS-D'yi hafiflettiğini göstermiştir. MCP'ler dışkılama sıklığını ve dışkı su içeriğini azaltarak IBS-D farelerinde kolon hareketliliğini, kolorektal gerginliği ve duyarlılığını iyileştirmiştir. Ek olarak, bu polisakkaritler inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu azaltmış ve mukozal katmanların intestinal mukozal bariyer bütünlüğünü hafifletmiştir. Çalışma sonuçlarında, MCP'lerin IBS-D farelerinde TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeylerini downregüle ederek IBS-D'ye karşı antiinflamatuvar etki gösterdiği atfedilmiştir. MCP'ler bağırsak mukozal geçirgenliğini iyileştirmek için IBS-D farelerinde okludin (OCLN) ve zona okludens protein-1 (ZO-1) seviyelerini artırmış, IBS-D farelerinde p65 fosforilasyonu ve NF- κ B sinyallemesini MC polisakkarit tedavisiyle azaltmıştır (Ji ve Zang., 2022).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Ülseratif kolit (UC) ve Crohn hastalığı (CD), inflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) iki ana formudur. İBH'nin fizyopatolojisinde altta yatan çok sayıda neden olduğu, hem genetik hem de çevresel bileşenleri içerdiği ve nihai

sonucun, zayıflamış epitel bariyeri olan kişilerde normal komensal mikrobiyotaya anormal bir bağışıklık tepkisiyle belirlendiği düşünülmektedir (Farrel ve Peppercorn, 2002). Fizyolojik stres, özellikle uzun süreli stres, IBD'de tetikleyici bir faktör olabilir Her iki IBD formunda da iltihaplı dokularda büyük nötrofil infiltratları ve lamina propriada mikroapseler görülebilir (Calder vd., 2009). IBD'de, mukozal bağışıklık sistemi ile bağırsaktaki komensal mikroflora arasındaki etkileşim bozulur ve bağışıklık sisteminde düzensizlik meydana gelir. CD'de TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-6 ve IL-1 β üretiminin artmasıyla birlikte bir T yardımcı (Th) 1 sitokin oluşum modeli gelişir. Kanıtlar Th1 yolunun CD'de baskın olduğunu ve UC patolojisinde de rol oynadığını göstermektedir. IL-1 β , IL-6, TNF- α , Th1, Th2 ve Th17 ile ilişkili sitokinler, UC'li hastaların bağırsak dokularında nispeten daha yüksek seviyelerde ifade edilir. Ancak, ifade seviyeleri hastalık evresine ve hasta özelliklerine bağlıdır. Antijen sunan naif T hücreleri, pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler üreten Th hücre alt tiplerine farklılaşır. Lamina propria mukozasında, IL-17 üreten Th17 hücreleri, IL-9 üreten Th9 hücreleri ve IL-13 üreten Th2 hücreleri sıklıkla bulunur ve bunlar UC patolojisine katkıda bulunur. Kanıtlar, Th1 yolunun UC patolojisinde de yer aldığını göstermektedir. Mukozal bariyere bitişik üç grup doğal lenfoid hücre (ILC1'ler, ILC2'ler ve ILC3'ler) efektör sitokinleri salgılar ve UC patolojisini düzenler. IBD patolojisi için gerekli olan IL-8, nötrofillerin bağırsaklara göç etmesini ve infiltrate olmasını sağlayarak epitel hücre hasarını indükleyen iNOS ve MMP'lerin salınımına katkıda bulunur. IL-12 ve IL-17, kolon hafıza CD4+ T hücreleri, epitel hücreleri veya miyofibroblastlar tarafından IL-8 üretimini indükler. IL-9 ve IL-13, IL-23 düzeyleri genellikle UC'li hastaların lokal kolon mukozasında spesifik olarak artar. Bu sitokinler de nötrofil göçünü ve mukozal geçirgenliği artırır ve anormal bariyer fonksiyonuna neden olur. Dahası, UC'li hastalar epitel bariyer fonksiyonunu koruyan integrin $\alpha\beta6$ 'ya karşı otoantikörler üretir (Nakase vd., 2022). Nf- $\kappa\beta$ bir nükleer transkripsiyon faktörüdür; bağışıklık ve inflamasyonla ilişkili çoklu gen transkripsiyonunu düzenlemede kritik bir rol oynar. Ayrıca UC patogenezinde baskın oyuncularından biri olarak kabul edilir (Gu vd., 2017). Yukarıda açıklanan ve UC patolojisine katkıda bulunan sitokinler arasında olan TNF- α , IL-12 ve IL-23 şu anda UC tedavisinde terapötik hedeflerdir (Nakase vd., 2022). Epitelyal apoptoz oranları UC artar. Artan apoptoz oranı mukozal hücreleri lüminal patojenlere maruz bırakabilir ve bu nedenle UC'de birincil patojenik faktör olarak kabul edilebilir. Öte yandan, lokal inflamatuvar reaksiyon sitotoksik medyatörlerin salınımına sekonder epitelyal apoptoza neden olabilir. Apoptoz birincil bir defektse, apoptoz oranları inflamasyonun yayılma derecesini ve UC'nin klinik seyrini etkileyebilir (Seidelin ve Nielsen, 2009).

Güncel çalışmalara bakıldığında, MC ekstre tedavisinin asetik asitle ülseratif kolit oluşturulmuş sıçanlarda kolonda yapılan analizlerde; IL-1 β , lipid

peroksidasyonun göstergesi malondialdehit (MDA), nötrofil infiltrasyonunun göstergesi miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi, apoptotik proteinlerin, mitokondriyal apoptoz yolalağındaki kaspaz-9 ve kaspaz-3 düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (Özbeyli vd., 2021). Diğer bir çalışmada ise MC marmelat tedavisi TNBS ile oluşturulan UC'de kolonik IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-23, TNF- α , CCL-17, ve Nf- κ B gibi sitokin/ kemokin ve transkripsiyon faktörlerinin mRNA ve protein ekspresyonu düzeylerini azaltmıştır (Semiz et al., 2020). UC'li fareler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada deneyler, MC ekstrasellüler vezikülleri (MEV) ile tedavinin farelerin kanındaki oksidasyon ve inflamasyon indekslerini düzenleyerek kolon mukozasını koruyabileceğini ve kolon ülserasyonu semptomlarını hafifletebileceğini gösterilmiştir. Model grubuyla karşılaştırıldığında, MC EV'ler fare serumunda GSH, GSH-PX, SOD ve CAT seviyelerini upregüle ederken LDH ve MDA seviyelerini azaltmış, aynı zamanda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerini önemli ölçüde azaltırken IL-10 seviyesini arttırmıştır (Wang vd., 2023).

Sepsis

Sepsis patojenleri, özellikle gram-negatif bakteri hücre duvarları tarafından salınan LPSler (diğer adıyla endotoksinlerle) ilişkilidir. Vücut hücreleri mikrobiyal bileşenler tarafından uyarılır. Sitokinlerin ve TNF- α üretimi yoluyla bir dizi tamamlayıcı, lökositler ve vasküler endotel hücreleri aktive edilir. Çok sayıda mikroorganizma, doğrudan insan dokusuna zarar veren hipervirülen ekzotoksinler üretir. İnflamasyon süreci, makrofajların aktivasyonunu, COX-2 ekspresyonunu teşvik etmeyi ve inflamatuvar mediatör PGE2 sentezine öncülük etmeyi içerir (Weinberg, 2000). Öncelikle makrofajlar tarafından üretilen prostaglandinler, kritik proinflamatuvar mediatörlerdir. İnflamasyon medyatörlerinin oluşumu azaltılırsa, inflamasyonun neden olduğu rahatsızlık hafifletilir; bu da anti-inflamatuvar ilaçların temel amacıdır (Chao vd., 2003).

Chao vd., tarafından yapılan septisemik sıçanlarda MC'nin antiinflamatuvar etkisinin değerlendirildiği çalışmada, %10 yabani MC diyetinin iNOS proteininin ekspresyonunu önemli ölçüde inhibe ederek inflamatuvar mediatör NO oluşumunu azalttığını bildirmişlerdir (Chao vd., 2014). Ayrıca, diyetlere yabani MC eklenmesi, COX-2 proteininin ekspresyonunu azaltarak inflamatuvar mediatör PGE2 oluşumunu azaltabileceği ileri sürülmektedirler (Chao vd., 2014). LPS enjeksiyonunun ile sepsis oluşturulan farelerde MC yemenin inflamasyon tepkileri üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmada sonucunda Kan lipitlerinin sepsis grubuna kıyasla azaldığı, kan glikoz konsantrasyonları düzeldi ve normal seviyelere yaklaştığı, dalak proinflamatuvar sitokinleri IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın salgılanma düzeyleri sepsis grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşükken, IL-10 antiinflamatuvar sitokin salgılanma düzeyleri arttığını bildirmişlerdir. NF- κ B, iNOS ve COX-2 proteinlerinin ifade düzeyi önemli ölçüde azaltarak inflamatuvar stresi azalttığını

bildirmişlerdir (Ciou vd., 2014). MC tedavisi (5 mg/mL özüt), LPS uygulamasının indüklenmesiyle IL-6, TNF- α , IL-1 β , Cox-2, iNOS ve IL-10'un muazzam şekilde artan mRNA gen ekspresyon seviyelerini azalttı (Lee vd., 2020).

Metotreksat ile İndüklenen İnflamasyonla İlişkili Hastalıklar

Metotreksat (MTX), çeşitli kanser türlerinin (örn. meme, akciğer ve mide kanserleri) ve ayrıca romatolojik bozuklukların tedavisinde kullanılan bir folat antagonisti kemoterapötik ilaçtır. MTX'in sitotoksik etkisi, dihidrofolat redüktaz enziminin inhibisyonuna ve dolayısıyla RNA ve DNA sentezi için gerekli olan purin ve pirimidinlerin inhibisyonuna dayanır. Ancak, bu sitotoksik etki yalnızca tümör hücresinde değil, aynı zamanda karaciğer, böbrek, ileum ve kalp gibi çeşitli organlarda da görülür. MTX, RNA ve DNA sentezini inhibe ederek hücrel ölümüne neden olur. Öte yandan, MTX'in neden olduğu hepatotoksitenin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumundan kaynaklanan oksidatif stresle ilişkili olduğu gösterilmiştir. ROS, karaciğer hücrelerinde mitokondriyle ilişkili apoptozise ve fibroza yol açar. MTX sıçanlarda, mitokondriyal disfonksiyon ve ROS, tümör TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin salınmasını sağlar (Ali vd., 2017; Özbeyli vd., 2022).

MTX ile indüklenen deneysel karaciğer hasarında MC ekstraktı TNF- α , TGF- β , 8-OHdG düzeylerini ve Kaspaz-3 aktivitesini anlamlı şekilde azaltmış. SOD düzeyleri MC tedavisiyle anlamlı şekilde yükselmiş ayrıca MC ile tedavi edilen sıçanların SOD ve CAT aktiviteleri kontrol grubuna benzer düzeyde bulunmuş (Özbeyli vd., 2022). MTX ile oluşturulan deneysel böbrek hasarında MC tedavisi sıçan böbreklerinde MDA, MPO, 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeylerini azaltırken, GSH düzeylerini artırmış (Macit vd., 2023). Diğer bir çalışmada artmış MC, MTX ile indüklenen deneysel reproduktif toksisite modelinde sıçanlardaki anormal spermatozoa, seminifer tubul apoptozu, artmış TNF- α , IL-1 β , 8-OHdG ve Kaspaz-3 düzeylerini azaltırken SOD ve katalaz düzeylerinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir (Karpalpa vd., 2021).

Alerjik astım

Astım, değişken hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma, öksürük semptomları ve hava akışının değişken şekilde kısıtlanmasıyla karakterize bir hastalıktır ve dünya çapında yetişkinlerin ve çocukların %1-18'ini etkilemektedir (<http://www.ginasthma.org>). İnflamasyon astımın ayırt edici özelliğidir ve asemptomatik hastalarda bile mevcuttur. Kortikostereoidlerin inhalasyon ile kullanımı gibi antiinflamatuvar ilaçlar astımın tedavisinde kullanılmaktadır. Astım tedavisine yanıt hastalar arasında oldukça değişkendir ve bazı hastalar ne yazık ki yeterli hastalık kontrolünü sağlayamamaktadır. Bu nedenle, farklı terapötik hedeflere sahip yeni ve daha güvenli astım ilaçlara olan ihtiyaç halen devam etmektedir. MC hidroetanolik ekstresinin fare astım modelinde IL-5 ve IL-13 seviyeleri akciğer homojenatında azaldığı bildirilmiştir (Frota vd., 2022).

Deri İnflamasyonu

MC özlerinin bakteri kaynaklı inflamasyonu hafiflettiğine dair literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Han vd., tarafından yapılan çalışmada, MC özünün farelerde *Propionibacterium acnes* kaynaklı cilt iltihabını azalttığı ve THP-1 hücrelerinin *propionibacterium acnes* kaynaklı iltihabında sitokin ve MMP-9 seviyelerini bastırdığı bildirilmiştir. Araştırmacılar avtivenessin MC özütünde bulunan fenolik bileşiklerin anti-inflamatuar etkilerinden kaynaklandığına atfetmektedirler (Huang vd., 2015). Tsai vd., yaptıkları çalışma sonucunda, MC yapraklarından izole edilen kukurbitan triterpenodların *porphyromonas gingivalis* kaynaklı IL-8, IL-6 ve IL-1 β seviyelerinin güçlü bir şekilde bastırdığını bildirilmektedir (Tsai vd., 2016).

SONUÇ

Literatürde MC'nin inflammatuar sinyal yolları, sitokin sentezi, apoptoz üzerindeki olumlu etkileri olduğu olduğuna dair çok sayıda bilimsel kanıt rapor edilmiştir. Sonuç olarak, *Momordica charantia*'nın işlevsel ve sağlık destekleyici potansiyelinin inflamasyonla ilişkili hastalıkları engellemek için araştırılmaya devam edilmesi gerektiği öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

- Acıbuca, V., ve Budak, D.B. (2018). Dünya'da ve Türkiye'de Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Yeri ve Önemi. *Türk Tarım - Gıda Bilim ve Teknoloji dergisi*, 33(1), 37-44.
- Adriani, A., Ribaldone, D. G., Astegiano, M., Durazzo, M., Saracco, G. M., & Pellicano, R. (2018). Irritable bowel syndrome: the clinical approach. *Panminerva medica*, 60(4), 213-222.
- Ahmed, I., Adeghate, E., Cummings, E., Sharma, A. K., & Singh, J. (2004). Beneficial effects and mechanism of action of Momordica charantia juice in the treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rat. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 261(1-2), 63-70.
- Alam, M. A., Uddin, R., Subhan, N., Rahman, M. M., Jain, P., & Reza, H. M. (2015). Beneficial role of bitter melon supplementation in obesity and related complications in metabolic syndrome. *Journal of lipids*, 2015, 496169.
- Alam, S., Asad, M., Asdaq, S. M., & Prasad, V. S. (2009). Antiulcer activity of methanolic extract of Momordica charantia L. in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 123(3), 464-469.
- Ali, N., Rashid, S., Nafees, S., Hasan, S. K., Shahid, A., Majed, F., & Sultana, S. (2017). Protective effect of Chlorogenic acid against methotrexate induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat liver: An experimental approach. *Chemico-biological interactions*, 272, 80-91.
- Azhari, H., Underwood, F., King, J., Coward, S., Shah, S., Ng, S., Ho, G., Chan, C., Tang, W., & Kaplan, G. G. (2018). A36 The global incidence of peptic ulcer disease and its complications at the turn of the 21st century: a systematic review. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 1(Suppl 2), 61-62.
- Bai J., Zhu Y., & Dong Y. (2016). Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats. *Journal of ethnopharmacology*, 194, 717-726.
- Bai J., Zhu Y., & Dong Y. (2018). Obese rats supplemented with bitter melon display marked shifts in the expression of genes controlling inflammatory response and lipid metabolism by RNA-Seq analysis of colonic mucosa. *Genes Genomics*, 40, 561-567.
- Bao, B., Chen, Y. G., Zhang, L., Na Xu, Y. L., Wang, X., Liu, J., & Qu, W. (2013). Momordica charantia (Bitter Melon) reduces obesity-associated macrophage and mast cell infiltration as well as inflammatory cytokine expression in adipose tissues. *PloS one*, 8(12), e84075.
- Baytop, T. Türkiye' de Bitkilerle Tedavi (Phytotherapy in Turkey, Past and Present), İstanbul Üniversitesi Yayınları (Publication), İstanbul (1984)
- Bortolotti, M., Mercatelli, D., & Polito, L. (2019). *Momordica charantia*, a Nutraceutical Approach for Inflammatory Related Diseases. *Frontiers in pharmacology*, 10, 486.

- Brodie, D.A., Marshall, R.W., & Moreno, O.M. (1962). Effects of restraint on gastric acidity in the rat. *The American journal of physiology*, 202, 812.
- Calder, P. C., Albers, R., Antoine, J. M., Blum, S., Bourdet-Sicard, R., Ferns, G. A., Folkerts, G., Friedmann, P. S., Frost, G. S., Guarner, F., Løvik, M., Macfarlane, S., Meyer, P. D., M'Rabet, L., Serafini, M., van Eden, W., van Loo, J., Vas Dias, W., Vidry, S., Winklhofer-Roob, B. M., ... Zhao, J. (2009). Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *The British journal of nutrition*, 101 Suppl 1, S1–S45.
- Caruso, A., Gelsomino, L., Panza, S., Accattatis, F. M., Naimo, G. D., Barone, I., Giordano, C., Catalano, S., & Andò, S. (2023). Leptin: A Heavyweight Player in Obesity-Related Cancers. *Biomolecules*, 13(7), 1084.
- Chao, C. Y., & Huang, C. J. (2003). Bitter gourd (*Momordica charantia*) extract activates peroxisome proliferator-activated receptors and upregulates the expression of the acyl CoA oxidase gene in H4IIEC3 hepatoma cells. *Journal of biomedical science*, 10(6 Pt 2), 782–791.
- Chao, C. Y., Sung, P. J., Wang, W. H., & Kuo, Y. H. (2014). Anti-inflammatory effect of *Momordica charantia* in sepsis mice. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(8), 12777–12788.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218.
- Ciou, S. Y., Hsu, C. C., Kuo, Y. H., & Chao, C. Y. (2014). Effect of wild bitter gourd treatment on inflammatory responses in BALB/c mice with sepsis. *BioMedicine*, 4(3), 17.
- Deng, Y. Y., Yi, Y., Zhang, L. F., Zhang, R. F., Zhang, Y., Wei, Z. C., Tang, X. J., & Zhang, M. W. (2014). Immunomodulatory activity and partial characterisation of polysaccharides from *Momordica charantia*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(9), 13432–13447.
- Elekofehinti, O. O., Oyedokun, V. O., Iwaloye, O., Lawal, A. O., & Ejelolu, O. C. (2021). *Momordica charantia* silver nanoparticles modulate SOCS/JAK/STAT and P13K/Akt/PTEN signalling pathways in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 20(1), 245–260.
- ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Cusi, K., Das, S. R., Gibbons, C. H., Giurini, J. M., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Kosiborod, M., Leon, J., Lyons, S. K., Murdock, L., ... on behalf of the American Diabetes Association (2023). Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes care*, 46(Suppl 1), S1–S4.
- Farrell, R.J., & Peppercorn, M. A. (2002). Ulcerative colitis. *Lancet*, 359, 331–340.
- Frota, C. D. P. L., Ribeiro, A. C., Filho, M. T. A. C., Morel, L. J. F., Ramalho, L. N. Z., Amaral, J. C., Contini, S. H. T., da Fonseca, V. M. B., Borges, M. C., Pereira, A. M. S., & Carmona, F. (2022). *Momordica charantia* L. improves airway hy-

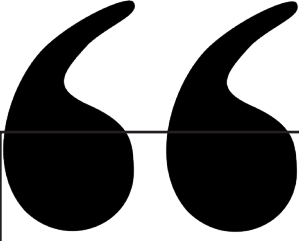
- perresponsiveness and suppresses inflammation in a murine model of allergic asthma. *Allergologia et immunopathologia*, 50(2), 115–123.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. [cited 2023]. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
- Green, M., Arora, K., & Prakash, S. (2020). Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2890.
- Grover, J. K., & Yadav, S. P. (2004). Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: a review. *Journal of ethnopharmacology*, 93(1), 123–132.
- Gu, P., Zhu, L., Liu, Y., Zhang, L., Liu, J., & Shen, H. (2017). Protective effects of paeoniflorin on TNBS-induced ulcerative colitis through inhibiting NF-kappaB pathway and apoptosis in mice. *International immunopharmacology*, 50, 152–160.
- Gürbüz, I., Akyüz, C., Yeşilada, E., & Sener, B. (2000). Anti-ulcerogenic effect of *Momordica charantia* L. fruits on various ulcer models in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 71(1-2), 77–82.
- Gürdal, B., & Kültür, S. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Muğla, Turkey). *Journal of ethnopharmacology*, 146(1), 113–126.
- Hsieh, C. H., Chen, G. C., Chen, P. H., Wu, T. F., & Chao, P. M. (2013). Altered white adipose tissue protein profile in C57BL/6J mice displaying delipidative, inflammatory, and browning characteristics after bitter melon seed oil treatment. *PloS one*, 8(9), e72917.
- Huang, W. C., Tsai, T. H., Huang, C. J., Li, Y. Y., Chyuan, J. H., Chuang, L. T., & Tsai, P. J. (2015). Inhibitory effects of wild bitter melon leaf extract on *Propionibacterium acnes*-induced skin inflammation in mice and cytokine production in vitro. *Food & function*, 6(8), 2550–2560.
- Kanpalt, F., Ozbeyli, D., Sen, A., Cevik, O., Sener, G., Ercan, F. (2021). Bitter melon (*Momordica charantia*) fruit extract ameliorates methotrexate-induced reproductive toxicity in male rats. *Marmara medical journal*, 34(3), 222–228.
- Kim, S. J., Cha, J. Y., Kang, H. S., Lee, J. H., Lee, J. Y., Park, J. H., Bae, J. H., Song, D. K., & Im, S. S. (2016). Corosolic acid ameliorates acute inflammation through inhibition of IRAK-1 phosphorylation in macrophages. *BMB reports*, 49(5), 276–281.
- Krawczyk, M., Burzynska-Pedziwiatr, I., Wozniak, L. A., & Bukowiecka-Matusiak, M. (2022). Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis Pointing to the Antidiabetic Effect of Polyphenol-Rich Plant Extracts from *Gymnema montanum*, *Momordica charantia* and *Moringa oleifera*. *Current issues in molecular biology*, 44(2), 699–717.
- Kumar Shetty, A., Suresh Kumar, G., & Veerayya Salimath, P. (2005). Bitter gourd (*Momordica charantia*) modulates activities of intestinal and renal disaccharidases in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecular nutrition & food research*, 49(8), 791–796.

- Kwatra, D., Venugopal, A., Standing, D., Ponnuram, S., Dhar, A., Mitra, A., & Anant, S. (2013). Bitter melon extracts enhance the activity of chemotherapeutic agents through the modulation of multiple drug resistance. *Journal of pharmaceutical sciences*, 102(12), 4444–4454.
- Lee, S. Y., Wong, W. F., Dong, J., & Cheng, K. K. (2020). *Momordica charantia* Suppresses Inflammation and Glycolysis in Lipopolysaccharide-Activated RAW264.7 Macrophages. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(17), 3783.
- León-Pedroza, J. I., González-Tapia, L. A., del Olmo-Gil, E., Castellanos-Rodríguez, D., Escobedo, G., & González-Chávez, A. (2015). Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica [Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice]. *Cirugia y cirujanos*, 83(6), 543–551.
- Lu, K. H., Tseng, H. C., Liu, C. T., Huang, C. J., Chyuan, J. H., & Sheen, L. Y. (2014). Wild bitter gourd protects against alcoholic fatty liver in mice by attenuating oxidative stress and inflammatory responses. *Food & function*, 5(5), 1027–1037.
- Macit, Ç., Özbeyli, D., Çevik, Ö., Çetin, M., Şener, G. ve Özkan, S. (2023). Protective effects of momordica charantia (Bitter Melon) against metho-trexate-induced kidney damage. *Current drug therapy*, 18(3), 231–236.
- Makarov S. S. (2000). NF-kappaB as a therapeutic target in chronic inflammation: recent advances. *Molecular medicine today*, 6(11), 441–448.
- Malfurtheriner, P., Chan, F. K., & McColl, K. E. (2009). Peptic ulcer disease. *Lancet (London, England)*, 374(9699), 1449–1461.
- Malik, Z. A., Singh, M., & Sharma, P. L. (2011). Neuroprotective effect of *Momordica charantia* in global cerebral ischemia and reperfusion induced neuronal damage in diabetic mice. *Journal of ethnopharmacology*, 133(2), 729–734.
- Manik, S., Gauttam, V., & Kalia, A. N. (2013). Anti-diabetic and antihyperlipidemic effect of allopolyherbal formulation in OGTT and STZ-induced diabetic rat model. *Indian journal of experimental biology*, 51(9), 702–708.
- Marcelin, G., Silveira, A. L. M., Martins, L. B., Ferreira, A. V., & Clément, K. (2019). Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis. *The Journal of clinical investigation*, 129(10), 4032–4040.
- Nakase, H., Sato, N., Mizuno, N., & Ikawa, Y. (2022). The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis. *Autoimmunity reviews*, 21(3), 103017.
- Ng, Q. X., Soh, A. Y. S., Loke, W., Lim, D. Y., & Yeo, W. S. (2018). The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *Journal of inflammation research*, 11, 345–349.
- Nhiem, N. X., Kiem, P. V., Minh, C. V., Ban, N. K., Cuong, N. X., Tung, N. H., Ha, leM., Ha, doT., Tai, B. H., Quang, T. H., Ngoc, T. M., Kwon, Y. I., Jang, H. D., & Kim, Y. H. (2010). alpha-Glucosidase inhibition properties of cucurbitane-type triterpene glycosides from the fruits of *Momordica charantia*. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 58(5), 720–724.

- Ojewole, J. A., Adewole, S. O., & Olayiwola, G. (2006). Hypoglycaemic and hypotensive effects of *Momordica charantia* Linn (Cucurbitaceae) whole-plant aqueous extract in rats. *Cardiovascular journal of South Africa: official journal for Southern Africa Cardiac Society [and] South African Society of Cardiac Practitioners*, 17(5), 227–232.
- Okabe, S., Takeuchi, K., Urushidani, T., & Takagi, K. (1977). Effects of cimetidine, a histamine H₂-receptor antagonist, on various experimental gastric and duodenal ulcers. *The American journal of digestive diseases*, 22, 677–684.
- Ozbakiş Dengiz, G., & Gürsan, N. (2005). Effects of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) on indomethacin-induced ulcer model in rats. *Turkish journal of gastroenterology*, 16(2), 85–88.
- Özbeyli, D., Şen, A., Aykaç, A., Teralı, K., Çilingir-Kaya, Ö. T., Şenkardeş, İ., Şener, G. (2021). Therapeutic Effects of *Momordica charantia* L. Ethanolic Extract on Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Rats. *European journal of biology*, 80(2):119-128.
- Özbeyli, D., Şen, A., Çevik, Ö., Erdoğan, Ö., Kaya, Ö. T., Ede Pazarbaşı, S., Şener, G. (2022). The Protective Effects of *Momordica Charantia* Fruit Extractin Methotrexate Induced Liver Damage in Rats. *Cyprus journal of medical sciences*, 7(6), 787-793.
- Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., & Schleicher, E. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 127(S 01), S1–S7.
- Pongthanapisith, V., Ikuta, K., Puthavathana, P., & Leelamanit, W. (2013). Antiviral Protein of *Momordica charantia* L. Inhibits Different Subtypes of Influenza A. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2013, 729081.
- Raish, M., Ahmad, A., Ansari, M. A., Alkharfy, K. M., Aljenoobi, F. I., Jan, B. L., Al-Mohizea, A. M., Khan, A., & Ali, N. (2018). *Momordica charantia* polysaccharides ameliorate oxidative stress, inflammation, and apoptosis in ethanol-induced gastritis in mucosa through NF-κB signaling pathway inhibition. *International journal of biological macromolecules*, 111, 193–199.
- Rosyid, F. N, Dharmana, E., Suwondo, A., Nugroho, K. H. H. S., & Sugiarto, S. (2018). The Effect of Bitter Melon (*Momordica Charantia* L.) Leaves Extract on TNF-α Serum Levels and Diabetic Foot Ulcers Improvement: Randomized Controlled Trial. *Biomedical & pharmacol journal*, 11(3), 1413-1421.
- Salaheldin, A. T., Shehata, M. R., Sakr, H. I., Atia, T., & Mohamed, A. S. (2022). Therapeutic Potency of Ovothioliol A on Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Wistar Rats. *Marine drugs*, 21(1), 25.
- Seidelin, J. B., & Nielsen, O. H. (2009). Epithelial apoptosis: cause or consequence of ulcerative colitis?. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 44(12), 1429–1434.

- Semiz, A., Ozgun Acar, O., Cetin, H., Semiz, G., & Sen, A. (2020). Suppression of Inflammatory Cytokines Expression with Bitter Melon (*Momordica Charantia*) in TNBS-instigated Ulcerative Colitis. *Journal of translational internal medicine*, 8(3), 177–187.
- Shibib, B. A., Khan, L. A., & Rahman, R. (1993). Hypoglycaemic activity of *Coccinia indica* and *Momordica charantia* in diabetic rats: depression of the hepatic gluconeogenic enzymes glucose-6-phosphatase and fructose-1,6-bisphosphatase and elevation of both liver and red-cell shunt enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase. *The Biochemical journal*, 292(1), 267–270.
- Shih, C. C., Lin, C. H., & Lin, W. L. (2008). Effects of *Momordica charantia* on insulin resistance and visceral obesity in mice on high-fat diet. *Diabetes research and clinical practice*, 81(2), 134–143.
- Shivappa, N., Bonaccio, M., Hebert, J. R., Di Castelnuovo, A., Costanzo, S., Ruggiero, E., Pounis, G., Donati, M. B., de Gaetano, G., Iacoviello, L., & Moli-sani study Investigators (2018). Association of proinflammatory diet with low-grade inflammation: results from the Moli-sani study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*, 54, 182–188.
- Taştan, K. (2018). Ülkemizde Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıbbın Kilometre Taşları. *Ankara medical journal*, 18(3), 458-459.
- Tran N., Pham B., Le L. (2020). Bioactive Compounds in Anti-Diabetic Plants: From Herbal Medicine to Modern Drug Discovery. *Biology*, 9, 252.
- Tsai T. H., Huang W. C., Ying H. T., Kuo Y. H., Shen C. C., Lin Y. K., et al. (2016). Wild bitter melon leaf extract inhibits *Porphyromonas gingivalis*-induced inflammation: identification of active compounds through bioassay-guided isolation. *Molecules*, 21, 454.
- Wang, F., Yuan, M., Shao, C., Ji, N., Zhang, H., & Li, C. (2023). *Momordica charantia*-Derived Extracellular Vesicles Provide Antioxidant Protection in Ulcerative Colitis. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(17), 6182.
- Wei, L., Shaoyun, W., Shutao, L., Jianwu, Z., Lijing, K., & Pingfan, R. (2013). Increase in the free radical scavenging capability of bitter gourd by a heat-drying process. *Food & function*, 4(12), 1850–1855.
- Weinberg J. B. (2000). Nitric oxide synthase 2 and cyclooxygenase 2 interactions in inflammation. *Immunologic research*, 22(2-3), 319–341.
- Wen, J. J., Li, M. Z., Gao, H., Hu, J. L., Nie, Q. X., Chen, H. H., Zhang, Y. L., Xie, M. Y., & Nie, S. P. (2021). Polysaccharides from fermented *Momordica charantia* L. with *Lactobacillus plantarum* NCU116 ameliorate metabolic disorders and gut microbiota change in obese rats. *Food & function*, 12(6), 2617–2630.
- Xu, J., Cao, K., Li, Y., Zou, X., Chen, C., Szeto, I. M., Dong, Z., Zhao, Y., Shi, Y., Wang, J., Liu, J., & Feng, Z. (2014). Bitter gourd inhibits the development of obesity-associated fatty liver in C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *The Journal of nutrition*, 144(4), 475–483.

- Yang, S. J., Choi, J. M., Park, S. E., Rhee, E. J., Lee, W. Y., Oh, K. W., Park, S. W., & Park, C. Y. (2015). Preventive effects of bitter melon (*Momordica charantia*) against insulin resistance and diabetes are associated with the inhibition of NF- κ B and JNK pathways in high-fat-fed OLETF rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 26(3), 234–240.
- Yeşilada, E., Sezik, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., & Tanaka, T. (1999). Traditional medicine in Turkey IX: folk medicine in north-west Anatolia. *Journal of ethnopharmacology*, 64(3), 195–210.
- Yi Y. S. (2016). Folate Receptor-Targeted Diagnostics and Therapeutics for Inflammatory Diseases. *Immune network*, 16(6), 337–343.
- Zhang, C., Huang, Y., Li, P., Chen, X., Liu, F., & Hou, Q. (2020). Ginger relieves intestinal hypersensitivity of diarrhea predominant irritable bowel syndrome by inhibiting proinflammatory reaction. *BMC complementary medicine and therapies*, 20(1), 279.
- Zhong, J., & Shi, G. (2019). Editorial: Regulation of Inflammation in Chronic Disease. *Frontiers in immunology*, 10, 737.
- Zhu, Y., Dong, Y., Qian, X., Cui, F., Guo, Q., Zhou, X., Wang, Y., Zhang, Y., & Xiong, Z. (2012). Effect of superfine grinding on antidiabetic activity of bitter melon powder. *International journal of molecular sciences*, 13(11), 14203–14218.



Bölüm 10

LİPOMENİNGOMİYELOSEL: SINIFLANDIRMA, YÖNETİM VE TARTIŞMALAR

Özgür DEMİR¹

¹ Doç. Dr., Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Ana Bilim Dalı

TANIM

Lipomyelomeningosel, deri altı fibroyağlı bir kitlenin lumbodorsal fasyayı geçtiği, spinal laminaler defekte neden olduğu, durayı yerinden oynattığı ve omuriliğe sızıp bağladığı bir deformite şeklidir (1).

SINIFLANDIRMA

Modifiye Chapman sınıflandırması (1982):

Lipom ve kordun arayüzünün ilişkisine göre

- Dorsal

- Kaudal veya Terminal

-Transizyonel (dorsokaudal veya dorsolateral)

- Kaotik lipom (yeni) (2, 3).

Dorsal Lipom

Fibrolipomatöz ayak konusun proksimalinde kordu gerer. Genellikle orta lomberden lumbosakral seviyeye kadar uzanır. Lipomun yapışma yerinde dorsal omurilik disrafiktir. Bağlantı yeri dorsal kök girişinin medialindedir. Miyeloşizisin distalinde normal omurilik vardır. Kökler subaraknoid boşlukta yer alır.

Kaudal veya terminal lipom

Doğrudan konus medullaris veya filum terminale'den köken alır. Büyük ölçüde veya tamamen intradural yerleşimlidir. Sinir köklerinin lipoma doluşması görülebilir. Lipom kordun arayüzü dorsal kök giriş bölgesinin kaudalindedir. Filum yağlı, kalınlaşmış ve bazen deri altı dokuya (sakral gamze) yapışık olabilir.

Transizyonel lipom

Hem Tip 1 hem de tip 2'nin özelliklerini taşır. Lipom yapışma yerinin distalinde normal omurilik yoktur. Başlangıçta dorsal kökler ayrı olabilir ancak kaudal olarak lipomun içine karışır. Sıklıkla kordona asimetrik bağlanma vardır.

Kaotik lipom

Diğer lipomların kurallarına uymaz. Dorsalden başlayın, kaudal kısım plakodun ventralindedir. Sinir dokusunu ve sinir köklerini yutar. Füzyon hattı rostral olarak belirgin ve daha az tahmin edilebilir. Bazen ventral yağ ve nöral plakodun kafa karıştırıcı karışımı mevcuttur. Ameliyatta yağı sinir dokusundan ayırmanın imkansız olduğu görülebilir. Sakral agenezi ile ilişkilidir.

KLİNİK BELİRTİLER

İnfant	Yeni yürüyen çocuk	İleri yaş çocuk	Genç yetişkin
Azalmış spontan bacak hareketi	Yürümeye gecikme	Asimetrik motor ve duyu gelişimi	Bel ve bacak ağrısı
Refleks kaybı	Anormal yürüme paterni	Bel ve bacak ağrısı	Hiperrefeksi
Bacak atrofisi		Ağrısız bası yarası	Spastisite ve rijidite
Ayak asimetrisi			Mesane ve bağırsak inkontinansı
Azalmış üriner çıkış			

Kutanöz Belirtiler

Yumşak doku kitlesi en sık görülen kutanöz belirtidir. Diğer sık görülen belirtiler şu şekildedir: Cilt gamzesi, hemanjiyoma, hypertrikozis, ciltde kuyruk benzeri uzantı, soyulmuş cilt ve dermal sinus hipopigmentasyonu sayılabilir.

Sfinkter bozuklukları

En yaygın sorun sakral agenezi (%69). Diğer sık görülen bozukluklar şu şekilde: İşeme zorlukları (inkontinans, dizüri, idrar kaçırma dürtüsü. damlama şeklinde idrar), hiperaktif mesane, vezikosfinkter dissinerjisi, mesane enfeksiyonu veya piyelonefrit. Daha nadir görülen bozukluklar ise şu şekildedir: Bağırsak disfonksiyonu, şiddetli kabızlık, dışkı tutma, gayta ve İdrar bozuklukları.

Ortopedik sendrom

Ortopedik olarak sık görülen belirtiler şu şekildedir: Çarpık ayak (%30), uzuv uzunluk farklılığı, yüksek pedal kemerleri, çekiç parmaklar, kalkaneo-varus/valgus deformitesi, bacaklarda, sırtta, pelviste veya perinede (%33) inatçı ağrı. Cinsel işlev bozukluğu nadiren rapor edildi, muhtemelen nadir bir bulgu değil (%25) (4).

Thomas JE, Miller RH (1973) Omurilik kanalının lipomatöz tümörleri. Klinik aralıklarına ilişkin bir çalışma. Mayo Clin Proc 48:393-400

Kaudal Sendrom

Genellikle sakral agenezi ile ilişkilidir. Presakral kitle (daha yaygın olarak anterior meningoel, teratom, enterik kist veya lipom) belirleyicidir. Perineal malformasyon (idrar veya cinsel organlarda anorektal stenoz) eşlik eder (insidans %1,8 ila %5,1). Teşhis doğumda perineal malformasyonlara bağlı olarak konulur. Kromozom 7'deki HLXB9 geni sorumlu tutulmaktadır (5)

Asemptomatik hastaların puanı 18 olup, 15'in üzerinde puanla normal bir hayat mümkün olmaktadır (6).

İLİŞKİLİ ANOMALİLER

Spinal Kord ve Kök Anomalileri

1. Terminal siringomiyeli (%11-27): Dorsal, servikal ve bulber hidromiyeli %3,3, Vakaların sırasıyla %0,6 ve %0,3'ü.

2. Diastematomiyeli ile ilişkili (%9): Lipomun üzerindeki dorsal araknoid kist, enterik kist, dural arteriovenöz malformasyonlar, intramedüller matür teratom da rapor edilmiştir.

3. Omurga Malformasyonları: Spina bifida (%69-%89), L5 ve sakral bölgede yaygın, sakral agenezi nadir (%27), skolyoz, omurga gövdelerinde malformasyonlar veya -bir alt ekstremitenin kısalması, Tip I diastematomiyeli (%8), hemivertebral (%7), vertebral füzyon anomalisi (%6).

4. Beyin Malformasyonları (%3,6): Chiari malformasyonları (%0,8), hemisferik kistler, Dandy-Walker malformasyonu.

5. Diğer Malformasyonlar (%16 -%23): Ürogenital ve anorektal malformasyonlar (%18), kalp, kulak, göz, uzuv, kaburga malformasyonları (4, 5, 6).

CERRAHİ ENDİKASYONLAR

Ağrı veya ürolojik sendrom varlığı ile nörolojik semptomların varlığı net cerrahi endikasyonu oluşturmaktadır. Ayrıca hastaya yapılacak düzeltme içeren deformite cerrahisi öncesi de bu cerrahinin yapılması kordda oluşacak gerginliğe bağlı sekonder hasarları engellemek için endikedir. Asemptomatik infantların 2 aylıktan büyük hale geldiklerinde hemen cerrahiye alınması konusu tartışmalıdır ve henüz tam bir görüş birliğine varılamamıştır.

PREOPERATİF DEFİSİTLERİN POSTOPERATİF SONUÇLARI

Türü ne olursa olsun yapılan cerrahilerde cerrahinin komple iyileştirme oranı literatürde % 27 olarak bulunmuştur. Yine yapılan çalışmalar % 31 oranında kısmi iyileşme tespit edilmiştir. Cerrahi sonrası ağrı diğer defisitlerden daha iyi yanıt verir olarak bulunmuştur. Klabfoot ve skolyoz ise hiç düzelmeyen deformitelerdir. Yapılan farklı çalışmalarda cerrahi olarak fayda, hastaların % 70'inde iyileşme olduğunu veya dengelendiğini (stabil hale geldi) göstermiştir. Anında sonuç ne kadar iyi olursa, o kadar uzun vadede daha iyi nörolojik sonuç.

ASEMPTOMATİK HASTALARDA TEDAVİ KONSERVATİF Mİ? CERRAHİ Mİ?

Endikasyon konulan semptomatik hastalarda cerrahi yapılması konusunda bir tartışma literatürde yoktur. Asıl tartışma asemptomatik hastaların cerrahisi konusundadır. Literatürde bu konuda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu hastaların uzun vadede nörolojik kötüleşme riski % 40-50'dir. Bu nedenle cerrahi uygulanmalı mı? Yoksa; ameliyat sonrası skar,

yapışıklıklar, retethering gibi nedenlerle cerrahiden uzak mı durulmalı? Bunun yanında cerrahinin tüm hastalarda faydalı olduğunu savunan çalışmalar da bulunmaktadır.

Kulkami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 9 yıllık takip periyodunda konservatif takip edilen hastalarda nörolojik kötüleşme oranı %33 olarak bulunurken bu oran cerrahi uygulanmış hastalarda %46 olarak bulunmuş. Konservatif tedavi uygulanan hastalar ve erken cerrahi uygulanan hastaların nörolojik kötüleşme insidansları ve paternleri birbirlerine çok yakın olarak gözükmemekte.

Bu sonuçlar gösteriyor ki; konservatif tedavi asemptomatik hastalarda kabul edilebilir bir yöntemdir (7).

Pierre Kahn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada: Tedavi açısından lipomları filum ve konus lipomları olarak iki ayrı grup olarak değerlendirmek gerekir.

Veriler asemptomatik filum lipomları için, ameliyatın en azından zararsız olduğunu ve ameliyat risklerinin hastalığın kendisinden daha küçük olduğu hipotezini makul bir şekilde ortaya koyabilir. Bu nedenlerden dolayı rutin cerrahi kabul edilebilir ve tavsiye edilebilir olup etik kurallara aykırı değildir.

Tüm veriler, konusun asemptomatik lipomları üzerine yapılan ameliyatın, diğer tıbbi uygulama alanlarında geçerli olan etik kuralları yerine getirmediğini göstermektedir. Sadece tedavi riskli değil, aynı zamanda çok önleyici etkisi yoktur (8).

Pang ve arkadaşları çalışmalarında: Lipomların total veya totale yakın rezeksiyonları parsiyel rezeksiyon ve cerrahi dışı tedaviye göre çok daha iyi bir uzun vadeli ilerleme sağlamaktadır.

Birçok vakada parsiyel rezeksiyonun nöral plak üzerinde daha kötü izler bıraktığına dair kuvvetli göstergeler vardır, çoğu vakada parsiyel rezeksiyonun nöral plakodda daha kötü izler oluşturduğu ve prognozun cerrahi olmaya daha kötü olduğu tespit edilmiştir (3).

Finn ve Walker, lipomun subtotal olarak çıkarılmasını savunmakta ve sinir plakını kapatmaya yetecek kadar ve gerginliği ortadan kaldıracak kadar lipom çıkarılmasının yeterli olduğu görüşünde.

Total lipom rezeksiyonu yapmayı denemenin posterior sütunları önemli bir risk altına soktuğuna ve hastalar için önemli bir avantaj sağlamadığını düşünmektedirler (9).

Kasliwa ve arkadaşı, lipom tipine bakılmaksızın nörolojik defisitleri önlemede güvenli ve etkili bir yol olan profilaktik cerrahiyi önerdi. Hastaların çoğu, nörolojik defisit ortaya çıktığında da ameliyattan sonra bir dereceye kadar yararlanmaktadır (10).

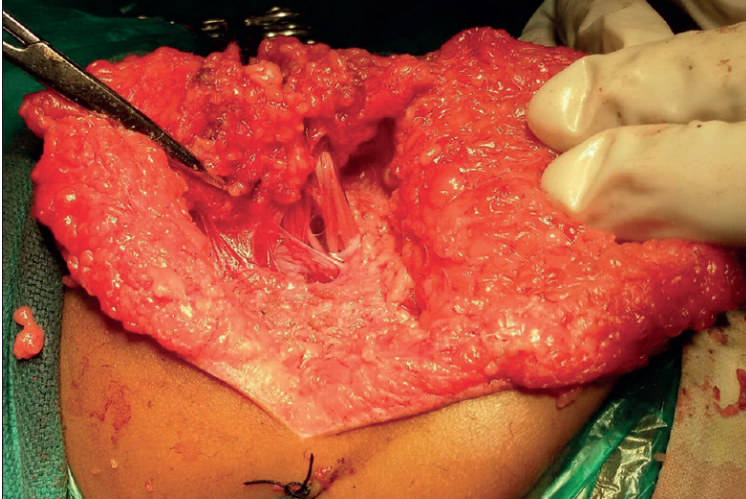
Patil ve arkadaşları : Total lipom eksizyonu ve filum terminale ayırma-
tılmasıyla, LMM'nin asemptomatik hastalar için tatmin edici bir sonuç elde
edilebilir.

Yazarlar asemptomatik hastalarda bile LMM için erken cerrahi öner-
mektedir. Rezidüel lipom ve ayırma-
tılmamış filum terminalesi olan hasta-
lar ilerleyici nörolojik değişikliklerin gelişimi için yakından izlenmelidir (11).

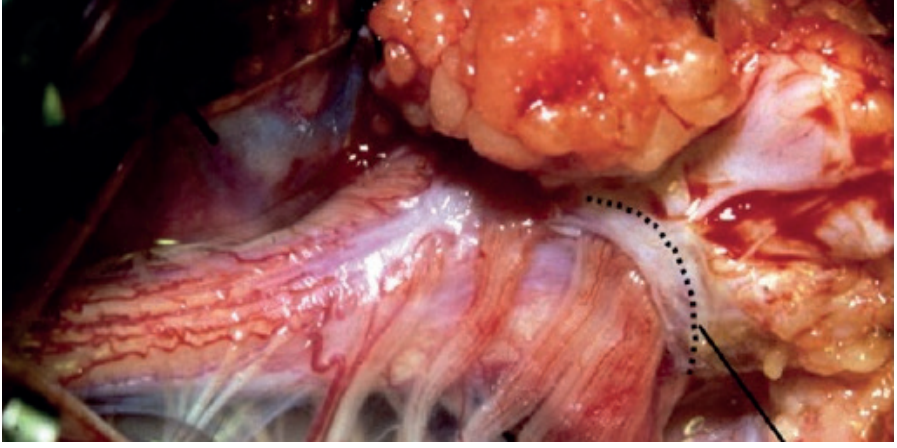
CERRAHİNİN TEMEL AMAÇLARI

Spinal kordu gerginlik oluşturan tüm yapışıklıklarından ayrılması, me-
düller kitle çıkarılmasıyla dekompresyon sağlanması, spinal kord ve dural
sakta rekonstrüksiyon sağlanması yapılacak cerrahinin temel amaçlarıdır.
Bütün bunları yaparken nörolojik defisiti en aza indirmek için fonksiyonel
dokunun korunması da sağlanmalıdır. Cerrahide izlenecek adımlar şu şekil-
dedir:

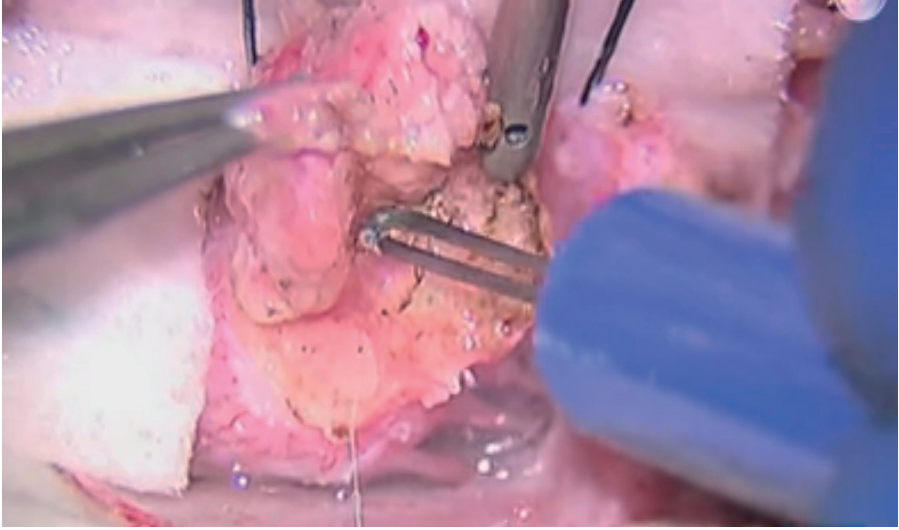
1. Adım: Açığa çıkarma, İnsizyon, laminektomi, stalkın giriş noktasını tanımlamak (Figür 1).
2. Adım: Lipomu duradan ayırmak (Figür 2).
3. Adım: Lipomu rezeke etmek ve ilgili teknolojik cihazların kullanımı (Figür 3, 4, 5).
4. Adım: Nöral plakodun nörilasyonu.
5. Adım: Ekspansil duraplasti.



Figür 1: Spinal kanal ve lipomatöz kitle bileşiminin ortaya konulması¹ (1-Prashant Sadashiv Patil, Abhaya Gupta, Paras L. Kothari, Geeta Kekre, Rahul Gupta, Vishesh Dikshit, Kedar Mudkhedkar, and Krishna Kesan Immediate and long-term outcome analysis of lipomeningomyelocele repair in asymptomatic infants in a tertiary care center J Pediatr Neurosci. 2016 Apr-Jun; 11(2): 99–104.)



Figür 2: Lipomatöz kitlenin nöral dokudan diseke edilmesi² (2-.Dachling Pang, *Surgical Management of Complex Spinal Cord Lipomas : A New Perspective*J Korean Neurosurg Soc. 2020;63(3):279-313)



Figür 3: Lipomatöz kilenin eksize edilmesi³ (3- FMwand: *Lipomyelomeningocele Resection*. www.omni-guide.com/project/lipomyelomeningocele-resection-fmwand/) .



Figür 4: Lipomatöz kitlenin eksizyonunda kullanılması tavsiye edilen ultrasonik aspiratör ve koagülasyon ve aspirasyon özellikli cihazlar⁴ (4- CNT <https://blog.cnt.com.ec/publicacionesknife-el-bisturi-inteligente>).

İNTRAOPERATİF NÖROFİZYOLOJİK MONİTÖR

Cerrahi sırasında intraoperatif monitör ve sinir probu kullanımı oluşabilecek komplikasyonları engellemek amacıyla kullanılmalıdır (Figür 5, 6). Kullanım sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar şu şekildedir: Posterior tibial ve peroneal somatosensorial uyarılmış potansiyellere bakılarak konustaki aşırı çekiş veya yanal basıncı tespit edilmeli.

Pudental sensorsal uyarılmış potansiyeller, S2-4 segmentlerine zarar geldiğini tespit edilmeli.

Mesane ve dış anal sfinkter manometrisi ve alt ekstremitte EMG ile sinir kökü ve gerginlik oluşturan band ve skar dokusu ayırımında kullanılmalıdır.



Figür 5: İntraoperatif EMG kurumlu operasyon sahası⁵ (5- <http://www.neuroms.com.br/exames.html>).



Figür 6: Nöral doku ayırımında kullanılan sinir probu⁶ (6-<https://images.app.goo.gl/kkov5tgNJbk7nMmJ8>).

KOMPLİKASYONLAR

Yara komplikasyonu % 10-25 olarak bulunmuştur. BOS kaçağı % 2 -% 27 olarak tespit edilmiştir. Oluşturğunda yapılması gerekenler şöyledir: İlk adım olarak dikilmesi (primer sütürasyon). Sızıntı devam ederse, yeniden keşif yapılmalıdır. Harici bir spinal drenajın yerleştirilmesi BOS basıncını düşürerek bu sırada yara iyileşmesinin teminini sağlayabilir. Diğer yara ile ilgili komplikasyonlar; yara enfeksiyonu ve yara dağılımı, üstteki derinin nekrozu, psödomeningosel gelişimdir. Bölgesel enfeksiyone sekonder mortalitesi yüksek aseptik menenjit, menenjit, intradural abse gibi komplikasyonlar da oluşabilmektedir.

Nörolojik ve ürolojik defisitler de şu şekilde oluşmaktadır:

1. Geçici: Ağrı en sık saptanan problem. Genellikle 3 veya 4 günde kayboluyor. İdrar ve motor defisitler % 7.5 oranında görülmektedir. EMG ve ürodinamik bulgular preoperatif duruma dönüyor. Maksimum 6 haftada gerileme saptanıyor

2. Kalıcı nörolojik komplikasyon 0 -% 4 oranlarında görülmektedir. Sfinkterle ilgili olan komplikasyonlar, % 3,4 oranında görülmektedir..Üriner retansiyon inkontinanstan daha sık saptanırken gecikmiş başlangıçlı bozulma 6 aydan 20 yıla kadar % 3,3 ila 7 oranında görülmektedir (12, 13).

REOPERASYON

Ameliyat sonrası nüks veya nörolojik defisit gelişiminde endikedir. Reoperasyon oranı -% 5 – 10 olarak tespit edilmiştir.

Sonuçlar: 5-6 yıllık gözlem süresince: İyileşme % 25-30, stabilizasyon %35-45, bozulmaya devam ise % 15-25 oranlarında tespit edilmiştir (14).

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognozu etkileyen faktörler şu şekilde sıralanabilir: Lipomun türü, ameliyatın kalitesi (kordonun yeterli şekilde serbest kalması), ameliyattaki yaş, malformasyon kompleksitesi ve ameliyat öncesi nörolojik defisitler (alt ekstremitede parazi ve mesane tutulumu gibi) (15).

TARTIŞMA

Güvenli ve etkili tedavi amaçlamalıyız.

Operatif tekniklerde teknolojik gelişmeler cerrahi aletler, elektrofizyolojik izleme, görüntüleme teknikleri ve anlayışımızı güncel gelişmeler ışığında kullanmalıyız.

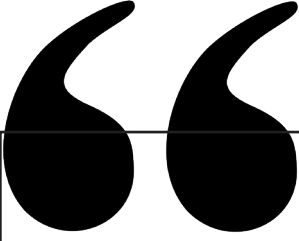
Erken cerrahi planlamalıyız. Prognoz tedavi erken yapılırsa daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Nörolojik durumdan bağımsız olarak haftalar veya aylar içerisinde erken tanı ve ameliyat planlamalıyız.

Nörolojik, ortopedik ve ürolojik defisitlerin gelişmesini veya ilerlemesini önlemesini ana amaç olarak düşünmeliyiz.

REFERANSLAR

1. Oakes W: Omurilik lipomlarının ve lipomiyelomeningosellerin yönetimi, Wilkins RH, Rengachary SS (eds): Nöroşirürji Güncellemesi II. New York: McGraw-Hill, 1991, Cilt 3, s. 3497-3504.
2. Chapman PH: Konjenital intraspinal lipomlar: Anatomik hususlar ve cerrahi tedavi. *Çocuğun Beyni* 9:37-47, 1982
3. Pang D, Zovickian J, Oviedo A. Omurilik lipomlarının total ve totale yakın rezeksiyonu ve nöral plakodun radikal rekonstrüksiyonunun uzun vadeli sonucu, bölüm I: anatomi, embriyoloji ve cerrahi teknik. *Beyin cerrahisi*. 2009;65(3):511-528.
4. Thomas JE, Miller RH (1973) Omurilik kanalının lipomatöz tümörleri. *Klinik aralıklarına ilişkin bir çalışma*. *Mayo Clin Proc* 48:393-400
5. Currarino G, Coln D, Votteler T (1981) Anorektal, sakral ve presakral anomali-lerin üçlüsü. *AJR Am J Röntgenol* 137:395-398
6. M. Memet Özek • Giuseppe Cinalli • Wirginia J. Maixner. *Spina Bifida Yönetim ve Sonuç*. Springer-Verlag İtalya 2008.445-465
7. Kulkarni et al. .conservative management of asymptomatic spinal lipomas of the conus. *Neurosurgery volume 54 number 4* april 2004 868-74
8. Pierre-Kahn A, Zerah M, Renier D, Cinalli G, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A, Brunelle F, Le Merrer M, Giudicelli Y, Pichon J, Kleinknecht B, Nataf F: Congenital lumbosacral lipomas. *Child Nerv Syst* 13:298-335, 1997
9. Finn MA, Walker ML. Spinal lipomas: clinical spectrum, embryology, and treatment *Neurosurg Focus* 23 (2):E10, 2007
10. Kasliwal KM, Mahapatra KA Surgery for spinal cord lipomas *Indian J Pediatr* 2007 Apr;74(4):357-62.
11. Patil, Prashant Sadashiv; Gupta, Abhaya; Kothari, Paras L.; Kekre, Geeta; Gupta, Rahul; Dikshit, Vishesh; Mudkhedkar, Kedar; Kesan, Krishna. Immediate and long-term outcome analysis of lipomeningomyelocele repair in asymptomatic infants in a tertiary care center. *Journal of Pediatric Neurosciences* 11(2):p 99-104, Apr-Jun 2016.
12. Jeffrey P. Blount, M.D., And Scott Elton, M.D. Spinal lipomas. *Neurosurg Focus* 10 (1):Article 3, 2001.
13. Satar N, Bauer SB, Scott RM, et al: Late effects of early surgery on lipoma and lipomeningocele in children less than 1 year old. *J Urol* 157:1434-1437, 1997.
14. McLone DG, Naidich TP (1986) Laser resection of fifty spinal lipomas. *Neurosurgery* 18(5):611-615
15. M. Zerah, T. Roujeau, M. Catala, A. Pierre-Kahn. *The Spina Bifida Management and Outcome*. Springer-Verlag Italia 2008.445-465



Bölüm 11

NANOPARTİKÜLLERİN ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ VE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Deniz ÖZKAN VARDAR¹

Abdulhamit ÇALI²

Berzan EKMEN³

1 Dr. Öğr. Üyesi, Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ankara/ Türkiye, Orcid: 0000-0003-0976-9556, deniz.ozkanvardar@lokmanhekim.edu.tr

2 Dr. Öğr. Gör., Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ankara/ Türkiye, Orcid: 0000-0001-6423-9609, abdulhamit.cali@lokmanhekim.edu.tr

3 Öğr. Gör., Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ankara/ Türkiye, Orcid: 0000-0001-6260-6196, berzan.ekmen@lokmanhekim.edu.tr

Giriş

Nanoteknoloji, maddenin atomik ve moleküler düzeyde düzenlenmesi ve kontrol edilmesini içeren süreçleri tanımlamak için kullanılan kapsamlı bir terimdir. Amerika Birleşik Devletleri'nin 'Ulusal Nanoteknoloji Girişimi', nanoteknolojiyi yaklaşık 1-100 nanometre aralığında maddenin incelenmesi ve işlenmesi olarak tanımlar. 'Nano' terimi, Yunanca 'Nanos' (küçük yaşlı adam veya cüce anlamına gelir) ve Latince 'nanus' kelimelerinden türetilmiştir. Türkçede ise fiziksel bir boyutun milyarda birini ifade eder (Aydın vd., 2012). İnsan tırnağının saniyede bir nanometre hızla büyüdüğü ve insan saçının çapının yaklaşık 30.000 nanometre olduğu dikkate değerdir. Temelde, bir nanometre yan yana dizilmiş 3-5 atom uzunluğuna eşittir. Nanoteknoloji, nanoskaladaki tüm teknolojileri kapsamakla birlikte, esas amacı daha küçük, daha ucuz, daha hafif ve daha hızlı cihazların üretilmesini sağlamak, aynı zamanda ham madde ve enerji tüketimini azaltmaktır (Zhou vd., 2024).

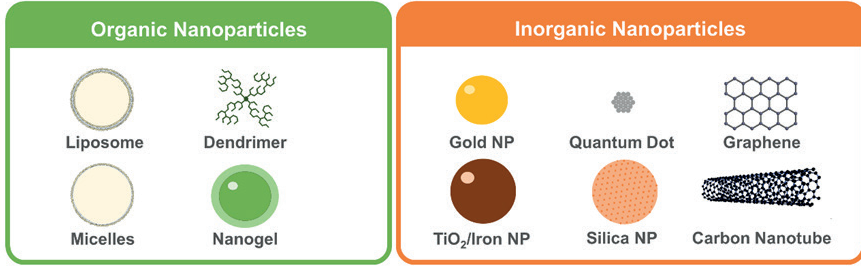
Atom çapını örnek olarak kullanmak, nano boyut kavramını kavramada yardımcı olur. Örneğin, bir hidrojen atomunun çapının yaklaşık 0,1 nm olduğu bilinmektedir. Atomlar birbirleriyle bağlandığında kimyasal bileşiklerin en küçük moleküllerini oluştururlar. Moleküller ise yaşamın temel birimleri olan hücreleri oluştururlar. Yaklaşık 30 atomdan oluşan bir molekülün çapı 1 nm civarındadır, oysa insan hücrelerinin boyutları 3000 ile 200.000 nm arasında değişir. 100 nm'den daha küçük malzemelerin geliştirilmesi, doğada bulunan temel yapı taşlarına benzer bileşenleri oluşturmayı amaçlamaktadır (Chen vd., 2022).

Nanobilim, madde ve enerjiyi nanometre ölçeğinde inceleyen disiplindir. Bu düzeyde fizik yasaları farklı çalışır ve maddeler benzersiz özellikler sergiler. Geleneksel fizik yasalarının yerini kuantum fiziği ilkeleri alır. Nanoskaladaki malzemelerin özellikleri, makroskopik boyutlara kıyasla önemli ölçüde farklılık gösterir ve yeni optik, fiziksel, elektriksel ve kimyasal özellikler ortaya çıkarır (Zhou vd., 2024).

Nanoteknoloji, nanometre (nm) düzeyinde malzemeleri işlemeye odaklanan çok sayıda araştırma alanını ve disiplini kapsar. Metaller, yarı iletkenler, seramikler, organik moleküller, polimerler veya kompozitler gibi malzemelerden oluşan nanomalzemeler, sağlık, iletişim, elektronik, endüstri ve askeri alanlarda geniş uygulama alanı bulur, özellikle eczacılık, tıp, tüketici ürünleri ve çevresel bağlamlarda önemli rol oynar. "Nano boyut" terimi, maddenin temel birimleri ve moleküllerin boyutlarını ifade eder, bir birimin milyarda birini simgeler. Proteinler ve DNA gibi biyolojik yapılar, biyolojik bilgi taşıyan ve çeşitli işlevler sergileyen biyolojik yapılar, fiziksel boyutları açısından nanoteknoloji alanına girer (Del Grosso vd., 2022).

Nano malzemeler, makro ve mikro boyuttaki malzemelere kıyasla belirgin yapısal özellikler sergiler. İletkenlik, optik, elektronik, manyetizma, ato-

mik yapı ve sayı gibi özellikler nanopartiküllerde (NP) önemli ölçüde değişebilir (Del Grosso vd., 2022). Nanopartiküller organik ve inorganik olarak iki gruba ayrılabilir (Şekil 1) (Ahmed Hamed Khalil vd., 2020). Ayrıca, polimerik nano yapılar nanomembranlar, nanotüpler, nanolifler ve nanosize silikon damlaları gibi çeşitli yapısal formlar sunar (Silva vd., 2019).



Şekil 1: Nanopartiküllerin sınıflandırılması. Nanopartiküller iki grupta sınıflandırılabilir: organik (lipidler, proteinler veya polimerler) ve inorganik (metaller veya tuzlar).

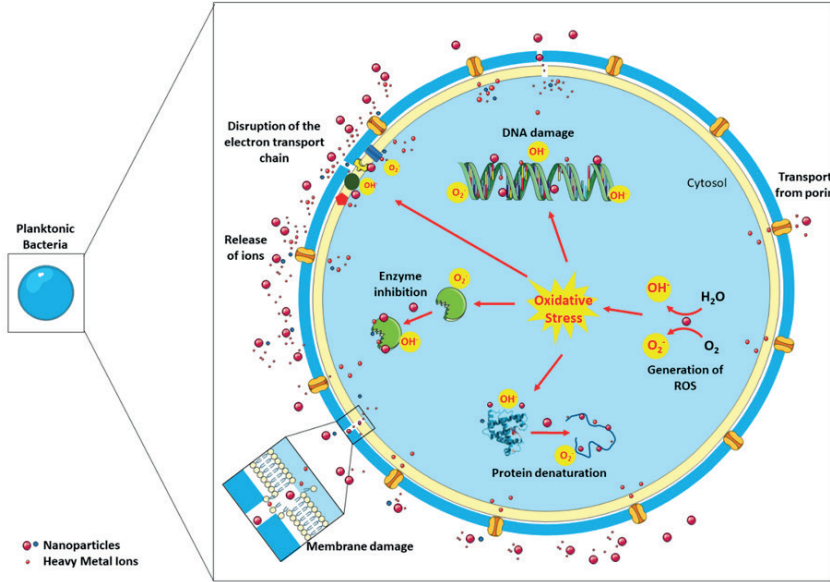
Son yıllarda, hayatımızda ve çevremizdeki mekanizmaları büyük ölçüde bilinmeyen nanomalzemelerin artan kullanımı, nanoteknolojiyle ilişkili ortaya çıkan riskler hakkında küresel tartışmaları tetiklemiştir. Bu malzemelerin insan sağlığı üzerindeki potansiyel olumsuz etkilerini inceleme ihtiyacı, hızlı yayılmaları arasında belirgin hale gelmiştir. Daha önceki odak, esas olarak avantajlarına yönelikti, ancak nanoteknoloji uygulamalarının genişlemesiyle birlikte NP'lerde tehlike değerlendirmesi ve risk değerlendirmesi gibi kavramlar önem kazanmıştır. Bununla birlikte, nanoteknolojinin gelecekteki faydalarını araştıran önemli araştırmalar varken, risklerini inceleyen araştırmalar yetersiz kalmaktadır (Sarmah vd., 2021).

Nanoyapıların toksisitesi tam olarak anlaşılamasa da çalışmalar toksisitenin tür, şekil, yüzey kimyası, boyut (bireysel veya birikmiş), NP konsantrasyonu ve sentezlerinde kullanılan bazı maddeler gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğunu bildirmektedir (Aydın vd., 2012).

Organizmalar, solunum, yutma ve cilt teması gibi çeşitli yollarla NP'le maruz kalabilir ve bu yollarla insan dolaşım sistemine girebilir. NP'lerin farklı yollarla emilip vücutta dolaşıma girdikten sonra çeşitli organları etkileyebileceği ve belirli hastalıklara yol açabileceği öne sürülmektedir. In vitro çalışmalar, metal nanopartiküllerin çeşitli bakteri türlerine karşı antimikrobiyal özellikler sergilediğini göstermektedir. Antimikrobiyal etkiler, nanopartikül boyutu, stabilitesi, yüzey-hacim oranı ve etkileşimler (örneğin, van der Waals, hidrofobik ve elektrostatik) gibi faktörlerden etkilenir. Bu fi-

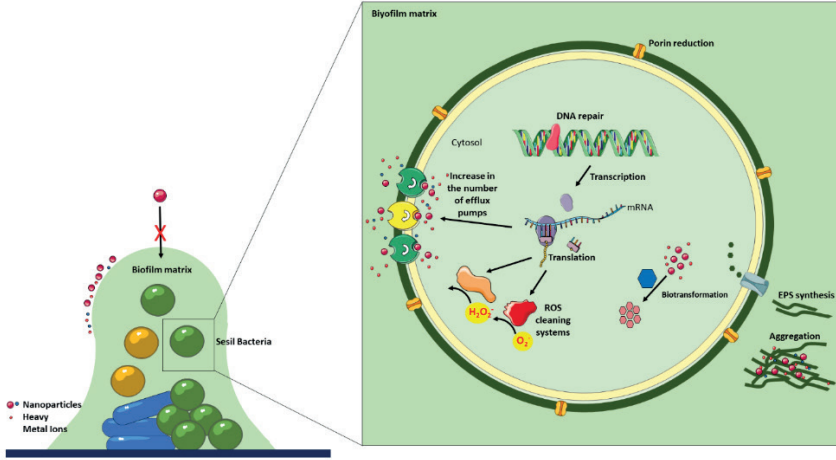
ziksel özellikler, çeşitli antimikrobiyal mekanizmaların etkili olmasını sağlar (Niño-Martínez vd., 2019).

Nanopartiküller hücre duvarı ile etkileşim, hücre iletişimini engelleme (Quorum Quenching), biyofilmleri inhibe etme, hücre zarını delme, protein sentezini inhibe etme, enzim aktivitesini inhibe etme, ROS üretimi, DNA hasarı, proton motive gücü ve elektron taşıma zincirinin bozulması gibi etkileşimler sergiler (Şekil 2) (Amaro vd., 2021; Amini, 2019; Balderrama-González vd., 2021).



Şekil 2: Nanopartiküllerin bakterilerdeki antimikrobiyal aktiviteleri. Nanopartiküller ya doğrudan bağlanarak ya da oksidatif stresi indükleyerek hücre lipitlerine, proteinlerine ve DNA'ya zarar verebilir.

Birden fazla hücresel bileşeni etkiledikleri için nanopartiküller, mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç geliştirmesi için birden fazla mutasyon gerektirir. Sonuç olarak, mikroorganizmaların nanopartiküllere karşı direnç geliştirme olasılığının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (L. Wang vd., 2017). Bununla birlikte, son çalışmalar, nanopartiküllere karşı bakteriyel direnç mekanizmalarını, hücre yüzeyi yükünde değişiklikler, atım pompaları, enzimatik detoksifikasyon, pigment üretimi, morfolojik değişiklikler, DNA onarımı, mutasyonlar ve biyofilm adaptasyonu gibi unsurları araştırmaktadır (Şekil 3) (Finley vd., 2015; Graves vd., 2015; Guo vd., 2017; Mitchell vd., 2019; Niño-Martínez vd., 2019; Saeb vd., 2017; Vasileiadis vd., 2015).



Şekil 3: Bakterilerde nanopartiküllerin antimikrobiyal direnci. Bakteriler porin sayısını azaltarak, eflüks pompa sistemlerini aşırı eksprese ederek ve antioksidan savunmaları ve DNA onarım mekanizmalarını yukarı doğru düzenleyerek nanopartiküllere karşı direnç geliştirebilir. Ayrıca, bazı bakteri türleri nanopartikülleri daha az toksisiteye sahip agregatlar içinde modifiye etmek ve hareketsiz hale getirmek için mekanizmalar geliştirmiştir. Bu mekanizmalar, enzimatik sistemlerin kullanılmasını veya nanopartikülleri hücre dışı ortamda hapseden polimerik materyallerin salgılanmasını içerir.

1. Hücre duvarı ile etkileşim

Çeşitli nanopartiküller, hücre duvarının yapısını etkileyerek antimikrobiyal aktivite sergiler (Mitchell vd., 2019). Çalışmalar, nanopartiküllerin hücre duvarına bağlanarak depolarize edebileceğini ve membran geçirgenliğini değiştirerek hücre ölümüne yol açabileceğini göstermektedir (Sánchez-López vd., 2020; Slavin vd., 2017). Nanopartiküller, pozitif yüzey yükleri nedeniyle mikroorganizmalara toksik etki yapar. Sonuç olarak, bir nanopartikülün yüzeyindeki pozitif yük ne kadar yüksekse, toksik etkisi o kadar fazla olur (Gupta vd., 2019). Bu korelasyon, Abbaszadegan ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında gösterilmiştir. Onlar, pozitif, negatif ve nötr Ag nanopartiküllerinin Gram-pozitif (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mutans* ve *Staphylococcus aureus*) ve Gram-negatif (*Escherichia coli* ve *Proteus vulgaris*) bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitesini araştırmışlardır. Bulgular, pozitif yüklü nanopartiküllerin hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı en etkili olduğunu ortaya koymuştur (Abbaszadegan vd., 2015). Bu, her iki tür bakterinin de hücre duvarlarının negatif yükü nedeniyle pozitif yüklü nanopartiküllere ve onlardan salınan iyonlara güçlü bir afinitesi olduğunu göstermektedir (Slavin vd., 2017). Çeşitli çalışmalar, pozitif yüklü nanopartiküllerin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etkinliğini

doğrulamıştır (Baptista vd., 2018; Caselli vd., 2023; Dakal vd., 2016; Draviana vd., 2023; Tian vd., 2018). Bu antimikrobiyal etki, Gram-negatif bakterilerdeki lipopolisakkaritler, lipoproteinler ve fosfolipitler gibi belirli moleküllere ve Gram-pozitif bakterilerin duvar yapısındaki teikoik asit ve bol miktarda bulunan gözeneklere bağlanmaktadır (Normani vd., 2021). Son araştırmalar, bakterilerin yüzeylerindeki yükleri düzenleyebileceğini ve yüzey yüklerini değiştirerek nanopartikülleri itme yeteneği kazanabileceğini göstermektedir (Niño-Martínez vd., 2019). Bakteriler, yüzey yüklerini zar stres yanıtı (ESR) mekanizmaları aracılığıyla yönetirler. Gram-pozitif bakterilerde, ESR, D-alanini hücre duvarına entegre ederek pozitif yüklü nanopartiküllerle temastan koruyabilir (Jordan vd., 2008). Bunun aksine, Gram-negatif bakterilerde ESR, özellikle lipid A'nın modifikasyonu ile lipopolisakkaritlerin modifikasyonunda rol oynar. Örneğin, lipid-A'ya fosfoetanolamin eklenmesi lipopolisakkaritlerin pozitif yükünü artırabilir. Sonuç olarak, bakterilerin pozitif yüklü nanopartiküllere karşı direnç geliştirdiği bulunmuştur (Tzeng & Stephens, 2015).

2. Hücre penetrasyonu

Nanopartiküllerin antimikrobiyal etkileri, yüzey yükü, partikül tipi, boyutu, şekli ve dozu gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Farklı boyutlardaki nanopartiküller farklı antimikrobiyal aktiviteler sergiler; genellikle daha küçük nanopartiküller daha büyük bir yüzey-hacim oranına sahiptir. Bu yüksek oran, nanopartikül ile hücre duvarı veya diğer hücresel bileşenler arasında daha kolay etkileşimi sağlar, bu da nanopartikülün antimikrobiyal aktivitesini artırır (Tortella vd., 2021). Ivask ve arkadaşları (2014) farklı boyutlarda gümüş nanopartikülleri sentezleyerek daha küçük nanopartiküllerin daha yüksek antimikrobiyal aktiviteler sergilediğini göstermiştir (Ivask vd., 2014). Çalışmalar, 10 nm'den küçük nanopartiküllerin mikroorganizmalara etkili bir şekilde nüfuz edebileceğini ve bu nedenle antimikrobiyal etkinliklerini artırdığını öne sürmektedir. Bunun aksine, 10 nm'den büyük nanopartiküller mikroorganizmalara nüfuz etmekte zorlanır, bu da antimikrobiyal etkinliklerini azaltır. Penetrasyon sonrasında birçok nanopartikül hücre içinde oksidatif strese neden olur (Shuguang Wang vd., 2011; L. Wang vd., 2017). Bir diğer mekanizma ise, metal nanopartiküllerin bakteriyel ortama metal iyonları salmasıdır. Bu iyonlar hücreye girdikten sonra enzim aktivitesini bozar ve hayati metabolik yolları inhibe eder, bu da bakteriyel ölüme yol açar (Kiarashi vd., 2024). Ancak, bazı çalışmalarda nanopartiküllere sürekli olarak subinhibitör dozlarda maruz kalma, bakteriyel direnç gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Mitchell vd., 2019). Bakteriler, 10 nm'den küçük nanopartiküllerin veya daha büyük nanopartiküllerden salınan metal iyonlarının penetrasyonuna karşı çeşitli mekanizmalar kullanır. Bu savunmalar arasında porin genlerinin aşağı düzenlenmesi, mutasyonlar, dışa atım sistemleri, hücre içi/dışı sekestrasyon, morfoloji değişiklikleri ve doymamış yağ asitlerinin yapısal modifikasyonu

bulunur (Imran vd., 2019).

Nanopartiküllerin bakterilere girişini engellemek için porin kanallarını kodlayan gen bölgelerinin aşağı düzenlenmesi, metal nanopartiküllerin veya iyonların hücresel alımını azaltabilir (Guo vd., 2017). Paradoksal olarak, bazı porin eksikliği olan *E. coli* mutant suşları, vahşi tip suşlara göre Ag NP'ye karşı yaklaşık altı kat daha fazla direnç göstermektedir, bu da porinleri kodlayan genlerdeki nokta mutasyonlardan kaynaklanabilir (Radzig vd., 2013). Ayrıca, bakteriler metal iyonlarını dışarı atmak için dışa atım pompa sistemleri kullanır. Bu pompa sistemleri, plazmidlerde veya genomlarda metal direnç genleri tarafından ifade edilir ve metal nanopartiküllere maruz kalma sonucunda yukarı düzenlenir. Sonuç olarak, bakteriler metal iyonlarını hızla dışarı atarak direnç geliştirirler (Niño-Martínez vd., 2019). Hücre içi sekestasyon yoluyla bakteriler, metal iyonlarını sitoplazmalarında tutmak için çeşitli proteinler kullanır, bu da hücre içi yapılara zarar vermelerini önler. Örneğin, SilG geni tarafından kodlanan metal direnç operonu (sil operon), iyon indüklemeli hasarı önleyen ve dışa atım pompa sistemi gibi diğer savunma mekanizmalarını aktive eden proteinler üretir (Chapa González vd., 2023). Hücre dışı sekestasyon, nanopartikülleri immobilize eden ve antimikrobiyal aktiviteyi azaltan bakteri üreten hücre dışı maddelerin (ECS) üretimini içerir. Wang ve arkadaşlarının 2016 yılındaki çalışmasında, *E. coli*'nin ECS üreterek ZnO NP'lerin ve SiO₂'nin antimikrobiyal aktivitesini azalttığı gözlemlenmiştir (Q. Wang vd., 2016).

3. Radikal oksijen türlerinin (ROS) üretimi

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, metal nanopartiküllerin bakterisidal etkisini gösteren bir mekanizmadır (Niño-Martínez vd., 2019). Oksijen metabolizmasından kaynaklanan ROS molekülleri küçük, kararsız ve pozitif bir redoks potansiyeline sahiptir (Dayem vd., 2017). Bu moleküller, oksijen anyonları, süperoksit, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi radikaller ve peroksitleri içerir (Foti vd., 2012). Normal ROS konsantrasyonları, hücre hayatta kalışından ölüme kadar birçok sinyal yolunun düzenlenmesinde kritik rol oynar. Ancak, artan ROS konsantrasyonları, hücrenin antioksidan savunma sistemini aşarak oksidatif strese yol açar. Bu stres, lipidler, proteinler, enzimler, solunum zincirleri ve nükleik asitlerin yapısını ve işlevini bozar (Dayem vd., 2017). Bakterilerde stresi indükleyen faktörler, ROS üretimini tetikleyebilir ve ROS aracılı hasarın daha fazla ROS üretimini artırdığı bir döngü başlatabilir, bu da potansiyel olarak durdurulamaz bir süreç ve bakteriyel apoptoza yol açabilir (Sharma vd., 2021).

Çeşitli nanopartiküller (ZnO NP, CuO NP, Ag NP gibi), bakterilerle etkileşimleri sonucunda farklı ROS türlerinin üretimini artırır. Örneğin, kalsiyum oksit ve magnezyum oksit NP'ler süperoksit radikalleri üretirken, çinko oksit NP'ler hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri üretir, ancak oksijen

anyonları üretmez. Bakır oksit NP'ler ise dört farklı ROS türünün tamamını üretebilir. Sharma ve arkadaşlarının (2021), *Bacillus subtilis* ve *Pseudomonas fluorescens* ile ilgili yaptığı bir çalışmada, bakır nanopartiküllerle (CuNP) muamele edilen hücrelerde kontrol grubuna kıyasla ROS seviyelerinin önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, *P. fluorescens*, *B. subtilis*'e göre daha yüksek ROS seviyeleri göstermiştir (Sharma vd., 2021). Yuan ve arkadaşları (2017), Gram-negatif suşlarda Gram-pozitif suşlara kıyasla gümüş nanopartiküllerin indüklediği daha yüksek ROS seviyelerini bildirmiştir (Yuan vd., 2017). Bu fark, gram özelliklerine atfedilmiş olup, nispeten daha küçük nanopartiküllerin daha büyük yüzey alanına ve daha kolay penetrasyona sahip olduğu ve ROS üretimini etkilediği sonucuna varılmıştır. Nanopartiküller ile mikroorganizmalar arasındaki etkileşim, dört farklı ROS türünün üretimine yol açmıştır (Sharma vd., 2021). Ayrıca, çalışmalar, CuNP'lerin tüm reaktif oksijen türlerini üretebilme yetenekleri nedeniyle daha fazla hücre içi hasara neden olabileceğini öne sürmektedir (L. Wang vd., 2017). Nanopartiküllerin uygun seçimi önemlidir, çünkü süperoksit ve hidrojen peroksit radikalleri, endojen antioksidan enzimler tarafından hızla nötralize edilerek hidroksil ve serbest oksijen radikallerine kıyasla daha az akut stres reaksiyonlarına yol açar (Sharma vd., 2021). Sonuç olarak, ROS indükleyen nanopartiküllerin, DNA, nükleik asit ve protein hasarı veya hücre zarı bütünlüğünün tamamen kaybı yoluyla apoptozu tetiklediği gösterilmiştir (Malka vd., 2013).

Bakterilerin nanopartiküllerle mücadele ettikleri, antioksidan mekanizmalarını yukarı düzenleyerek ve sitoplazmada metal iyonu konsantrasyonlarını sınırlamayı amaçlayan diğer stratejilerle önerilmektedir. *E. coli*, *B. subtilis* ve *P. aeruginosa* PAO1 bakterilerinde, antioksidan mekanizmaları kodlayan genlerin aşırı ifade edildiği gösterilmiştir (Gou vd., 2010; Mu vd., 2016; Yang vd., 2012).

4. DNA ve protein sentezi

NP'lerin bir diğer önemli antibakteriyel mekanizması, DNA ve protein sentezi üzerindeki inhibitör etkileridir. NP'lerden salınan metal iyonları, tiol (-SH), amino (-NH), karboksil (-COOH) ve fosfat (-POOH) grupları gibi aktif protein ve nükleik asit grupları ile reaksiyona girerek yapılarını temel olarak etkiler. Bu reaksiyon türleri farklı türler arasında değişiklik gösterir (Shaikh vd., 2019). Örneğin, araştırmacılar Cu NP'lerin *E. coli*'de proteinleri okside ettiğini ve DNA'ya zarar verdiğini göstermiştir. NP'lerden salınan Cu^{+2} iyonları, proteinlerin ve DNA'nın sülfat ve fosfat grupları ile reaksiyona girerek yapılarını ve fonksiyonlarını değiştirir (Caselli vd., 2023).

Belirli NP'ler, ağ NP'leri gibi, proteinlerin sülfür gruplarına ve nükleik asitlerin fosfat gruplarına bağlanarak DNA replikasyonunu ve hücre bölünmesini engelleyebilir (Fernando vd., 2018). Ek olarak, NP'lerin protein çevirisini engellediği önerilmiştir. Örneğin, Ag ve Au NP'lerin ribozomun 30S alt

birimini bozarak protein çevirisini engellediği gösterilmiştir (Hemeg, 2017). Ag iyonlarının ayrıca solunum zinciri proteinlerini ve ATP üreten enzimleri inhibe ettiği bulunmuş, bu da nihayetinde bakteriyel ölüme yol açmıştır. NP'lerin etkileri, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* ve *Salmonella* spp. türleri gibi çeşitli dirençli bakterilerde araştırılmıştır. AgNP toksisitesi, bu hücrelerde hücre duvarı sentezi, protein sentezi ve DNA sentezini 30S ribozomal alt birimin zarar görmesi nedeniyle inhibe ederek aracılık etmektedir (P. Singh vd., 2018).

ZnO ve TiO₂ NP'lerin antibakteriyel etkileri, farklı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerde incelenmiştir. Bu NP'lerin proteinlerin sülfür grupları ile reaksiyona girerek onları etkisiz hale getirdiği bildirilmiştir (Ali-zadeh-Sani vd., 2020). Docking analizi, TiO₂ NP'lerin GC açısından zengin DNA'ya bir tercih gösterdiğini göstermiştir (L. Wang vd., 2017). Nanopartiküllerin (NP'ler) antibakteriyel etkilerini oksidatif fosforilasyon yolu ve transkripsiyonu etkileyerek gösterdiği belirtilmiştir (Salas-Orozco vd., 2024). Ayrıca, bu NP'lerin hücre membran potansiyelini değiştirdiği, hücre içindeki ATPaz aktivitesini azalttığı ve ribozomal alt birimlerin tRNA ile bağlanmasını engellediği gözlemlenmiştir (Cui vd., 2012). NO NP'ler ile ilgili olarak, etkileri adeninin, sitozinin ve guaninin bazlarının deaminasyonunu içerir, bu da DNA zincirinde kırılmalara ve DNA onarım enzimlerinin inhibisyonuna neden olur. Sonuç olarak, DNA hasarı olan hücrelerde DNA onarımından sorumlu enzimler de inhibe edilerek bakteriyel DNA'ya kalıcı hasar verilir (R. Singh vd., 2014).

MgO NP'lerin *E. coli*'de kritik proteinlerin sentezini baskıladığı, bu da temel hücresel aktivitelerde bozulmalara yol açtığı gösterilmiştir (Leung vd., 2014). Bakteriler, DNA ve proteinlere NP hasarını karşılamak için DNA onarım mekanizmalarını ve NP biyotransformasyon süreçlerini kullanarak NP'lerin etkilerinden kaçabilirler (Amaro vd., 2021).

5. Biyofilm ile etkileşim

Bakterilerin geliştirdiği antimikrobiyal direnç mekanizmalarından biri biofilm oluşumudur (Blair vd., 2015). Bakteriler, canlı ve cansız yüzeylere yapışarak, ekstraselüler bir matris oluşturarak kendilerini antimikrobiyalere karşı korurlar. Biofilm içindeki bakteriler, planktonik bakterilere göre daha yüksek antimikrobiyal dirence sahiptir (Amaro vd., 2021). Artan antimikrobiyal direnç profili ve biofilmle ilişkili enfeksiyonların yaygınlığı nedeniyle, nanopartiküllerin kullanımı gibi yeni stratejiler geliştirilmektedir (Makabenta vd., 2021).

Biofilmler nanopartikülleri çeşitli şekillerde korur. Biofilmin birincil bileşeni olan ekzoselüler polisakkarit (EPS), nanopartiküllerin penetrasyonunu engelleyen fiziksel bir bariyer görevi görür. Ayrıca, nanopartiküllerin özelliklerini değiştirerek antimikrobiyal etkinliklerini azaltır (Q. Wang vd.,

2016). Sınırlı nanopartikül penetrasyonu, biofilm içindeki bakterilerin nanopartiküllerin subletal konsantrasyonlarına maruz kalmasına ve böylece direnç gelişimini teşvik ederek biofilm büyümesini artırmasına neden olur. Letal olmayan dozlara maruz kalma, bakterilerin biofilm oluşturmalarını teşvik eder ve kворum algılama ve lipopolisakkarit biyosentezi ile ilişkili genlerin ekspresyonunda artışa neden olur. Sonuç olarak, bu, bakterilerin sinyal molekülleri salınımını teşvik ederek biofilm oluşumunu veya direnç genlerinin düzenlenmesini kolaylaştırır (Ouyang vd., 2020).

Sonuç

Nanopartiküller, özellikle biyomedikal ve terapötik alanlarda benzersiz özellikleri nedeniyle giderek daha fazla ilgi görmektedir. Mikroorganizmalara karşı çeşitli mekanizmaları, antimikrobiyal aktivite ve biyoyumluluk açısından birçok avantaj sunarak nanomedicine pratik uygulamalar için çekici bir potansiyel sunmaktadır. NP'ler, hastanelerde, tıbbi cihazlarda ve ameliyathanelerde bakteriyel enfeksiyonları en aza indirmek amacıyla kaplama olarak kullanılabilir.

NP'lerin antibakteriyel direnç mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Bazı çalışmalar antibakteriyel aktiviteyi oksidatif strese veya ROS'a bağlarken, diğerleri bunun bakteriyel metabolizmanın düzenlenmesiyle ilişkili olmadığını öne sürmektedir. Bu nedenle, gelecekteki araştırmalar, NP'lerin antibakteriyel direnç mekanizmalarını daha moleküler düzeyde incelemelidir. Çalışmalar arasında bakteri türleri, etki süresi ve NP özelliklerindeki farklılıklar, antibakteriyel aktivitenin karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca, NP'lerin antibakteriyel mekanizmaları hakkında bilgi edinmek için gerekli koşullar büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. Farklı NP'lerin farklı bakteriler üzerinde çeşitli etkiler göstermesi nedeniyle, potansiyel antibakteriyel mekanizmaları incelemek için kapsamlı analiz yöntemleri sıklıkla önerilmektedir.

Hem inceleme hem de araştırma makalelerinde, bakteriyel hücre zarlarının karmaşık yapısının ve in vitro kullanılan yaklaşımların henüz tam olarak anlaşılamadığı belirtilmiştir. In vitro modeller, in vivo durumları tamamen taklit edemez, bu da vücut içindeki hücresel etkileşimlerin doğru simülasyonunu engeller. Sonuç olarak, NP'lerin antibakteriyel etkisini yalnızca in vitro bakteriyel hücre kültürü aracılığıyla tahmin etmek imkansızdır. Ayrıca, hücre içi inhibitör mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır ve çoğunlukla NP'lerin neden olduğu oksidatif strese ve bunların gen ekspresyonu, protein sentezi ve bakteriyel hücre metabolizması üzerindeki etkilerine odaklanmaktadır.

Ancak, NP'lerin büyük ölçekli endüstriyel uygulamaları, hücresel ve alt hücresel düzeylerde önemli biyolojik etkilere sahip olabilir. Bu yapılar, patojenik mikroorganizmaların hücre zarını geçerek kritik moleküler yolları bo-

zabilir ve benzersiz antimikrobiyal mekanizmalar oluşturabilir. Bununla birlikte, optimal antibiyotiklerle kombin edildiğinde, NP'ler sinerji göstererek bakteriyel direnç krizini hafifletmeye yardımcı olabilecek veriler sağlamıştır. Günümüzde çeşitli alanlarda NP'lerin yaygın kullanımı, doğal çevrede birikimlerine yol açabilir ve potansiyel olarak uzun vadeli mikrobiyal maruziyete neden olabilir.

Antimikrobiyal nanopartiküller, antibiyotik direncini yenmek için umut verici bir araç olarak geliştirilmektedir. Sonuç olarak, bu inceleme, nanomateriyallerin ticarileştirilmesinde mikrobiyal adaptasyon/direnç üzerine odaklanmış bir denetimin gerekliliğini vurgulamaktadır. Nanomateriyallerin fiziko-kimyasal özellikleri ile mikroorganizmalar üzerindeki etkileri ve adaptasyonları arasındaki ilişkileri anlamak hayati önem taşımaktadır. Bu uygulamalar ve uzun süreli maruziyetler, NP'lerin mikroplarla olan karmaşık etkileşimini anlamak için hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle, antibiyotik direncini yenmek için antimikrobiyal nanomateriyaller geliştirmek ve mikroorganizmaların bu yeni tür "antibiyotiklere" nasıl tepki vereceğini ve direnç geliştirip geliştirmeyeceğini incelemek gerekmektedir.

Kaynaklar

- Abbaszadegan, A., Ghahramani, Y., Gholami, A., Hemmateenejad, B., Dorostkar, S., Nabavizadeh, M., & Sharghi, H. (2015). The effect of charge at the surface of silver nanoparticles on antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria: A preliminary study. *Journal of Nanomaterials*, 2015(1). 720654 <https://doi.org/10.1155/2015/720654>
- Ahmed Hamed Khalil, I., A. Arida, I., & Ahmed, M. (2020). Introductory Chapter: Overview on Nanomedicine Market. Khalil, I. (Ed.). *Current and Future Aspects of Nanomedicine*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91890>
- Alizadeh-Sani, M., Hamishehkar, H., Khezerlou, A., Maleki, M., Azizi-Lalabadi, M., Bagheri, V., Safaei, P., Azimi, T., Hashemi, M., & Ehsani, A. (2020). Kinetics Analysis and Susceptibility Coefficient of the Pathogenic Bacteria by Titanium Dioxide and Zinc Oxide Nanoparticles. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(1), 56–64. <https://doi.org/10.15171/apb.2020.007>
- Amaro, F., Morón, Á., Díaz, S., Martín-González, A., & Gutiérrez, J. C. (2021). Metallic nanoparticles—friends or foes in the battle against antibiotic-resistant bacteria? *Microorganisms*, 9(2), 1–11. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020364>
- Amini, S. M. (2019). Preparation of antimicrobial metallic nanoparticles with bioactive compounds. *Materials Science and Engineering C*, 103(2019), 109809. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109809>
- Aydın, A., Sipahi, H., & Charehsaz, M. (2012). Nanoparticles Toxicity and Their Routes of Exposures. A. D. Sezer (Ed.), *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems* (ss. 483–500). Rijeka: In Tech.
- Balderrama-González, A. S., Piñón-Castillo, H. A., Ramírez-Valdespino, C. A., Landeros-Martínez, L. L., Orrantia-Borunda, E., & Esparza-Ponce, H. E. (2021). Antimicrobial resistance and inorganic nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12890. <https://doi.org/10.3390/ijms222312890>
- Baptista, P. V., McCusker, M. P., Carvalho, A., Ferreira, D. A., Mohan, N. M., Martins, M., & Fernandes, A. R. (2018). Nano-strategies to fight multidrug resistant bacteria—"A Battle of the Titans". *Frontiers in Microbiology*, 9, 1441, 1–26. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01441>
- Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. V. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), 42–51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
- Caselli, L., Rodrigues, G. R., Franco, O. L., & Malmsten, M. (2023). Pulmonary delivery systems for antimicrobial peptides. *Critical Reviews in Biotechnology*, 1–18. <https://doi.org/10.1080/07388551.2023.2254932>
- Chapa González, C., González García, L. I., Burciaga Jurado, L. G., & Carrillo Castillo, A. (2023). Bactericidal activity of silver nanoparticles in drug-resistant bacteria. *Brazilian Journal of Microbiology*, 54(2), 691–701. <https://doi.org/10.1007/s42770-023-00991-7>

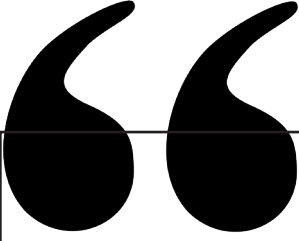
- Chen, W., Schilperoort, M., Cao, Y., Shi, J., Tabas, I., & Tao, W. (2022). Macrophage-targeted nanomedicine for the diagnosis and treatment of atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, 19(4), 228–249. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00629-x>
- Cui, Y., Zhao, Y., Tian, Y., Zhang, W., Lü, X., & Jiang, X. (2012). The molecular mechanism of action of bactericidal gold nanoparticles on *Escherichia coli*. *Biomaterials*, 33(7), 2327–2333. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.11.057>
- Dakal, T. C., Kumar, A., Majumdar, R. S., & Yadav, V. (2016). Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1831, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01831>
- Dayem, A. A., Hossain, M. K., Lee, S. Bin, Kim, K., Saha, S. K., Yang, G. M., Choi, H. Y., & Cho, S. G. (2017). The role of reactive oxygen species (ROS) in the biological activities of metallic nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), 120, 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms18010120>
- Del Grosso, E., Franco, E., Prins, L. J., & Ricci, F. (2022). Dissipative DNA nanotechnology. *Nature Chemistry*, 14(6), 600–613. <https://doi.org/10.1038/s41557-022-00957-6>
- Draviana, H. T., Fitriannisa, I., Khafid, M., Krisnawati, D. I., Widodo, Lai, C. H., Fan, Y. J., & Kuo, T. R. (2023). Size and charge effects of metal nanoclusters on antibacterial mechanisms. *Journal of Nanobiotechnology*, 21(1), 428, 1–34. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02208-3>
- Fernando, S., Gunasekara, T., & Holton, J. (2018). Antimicrobial Nanoparticles: applications and mechanisms of action. *Sri Lankan Journal of Infectious Diseases*, 8(1), 2–11. <http://dx.doi.org/10.4038/sljid.v8i1.8167>
- Finley, P. J., Norton, R., Austin, C., Mitchell, A., Zank, S., & Durham, P. (2015). Unprecedented silver resistance in clinically isolated Enterobacteriaceae: Major implications for burn and wound management. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(8), 4734–4741. <https://doi.org/10.1128/AAC.00026-15>
- Foti, J. J., Devadoss, B., Winkler, J. A., Collins, J. J., & Walker, G. C. (2012). Oxidation of the guanine nucleotide pool underlies cell death by bactericidal antibiotics. *Science*, 336(6079), 315–319. <https://doi.org/10.1126/science.1219192>
- Gou, N., Onnis-Hayden, A., & Gu, A. Z. (2010). Mechanistic toxicity assessment of nanomaterials by whole-cell-array stress genes expression analysis. *Environmental Science and Technology*, 44(15), 5964–5970. <https://doi.org/10.1021/es100679f>
- Graves, J. L., Tajkarimi, M., Cunningham, Q., Campbell, A., Nonga, H., Harrison, S. H., & Barrick, J. E. (2015). Rapid evolution of silver nanoparticle resistance in *Escherichia coli*. *Frontiers in Genetics*, 6, 42. <https://doi.org/10.3389/fgen.2015.00042>
- Guo, J., Gao, S. H., Lu, J., Bond, P. L., Verstraete, W., & Yuan, Z. (2017). Copper Oxide Nanoparticles Induce Lysogenic Bacteriophage and Metal-Resistance Genes in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 9(27), 22298–22307. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b06433>

- Gupta, A., Mumtaz, S., Li, C. H., Hussain, I., & Rotello, V. M. (2019). Combatting antibiotic-resistant bacteria using nanomaterials. *Chemical Society Reviews*, 48(2), 415–427. <https://doi.org/10.1039/c7cs00748e>
- Hemeg, H. A. (2017). Nanomaterials for alternative antibacterial therapy. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 8211–8225. <https://doi.org/10.2147/IJN.S132163>
- Imran, M., Das, K. R., & Naik, M. M. (2019). Co-selection of multi-antibiotic resistance in bacterial pathogens in metal and microplastic contaminated environments: An emerging health threat. *Chemosphere*, 215, 846–857. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.114>
- Ivask, A., Kurvet, I., Kasemets, K., Blinova, I., Aruoja, V., Suppi, S., Vija, H., Kakinen, A., Titma, T., Heinlaan, M., Visnapuu, M., Koller, D., Kisand, V., & Kahru, A. (2014). Size-dependent toxicity of silver nanoparticles to bacteria, yeast, algae, crustaceans and mammalian cells in vitro. *PLoS ONE*, 9(7). e102108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102108>
- Jordan, S., Hutchings, M. I., & Mascher, T. (2008). Cell envelope stress response in Gram-positive bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 32(1), 107–146. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2007.00091.x>
- Kiarashi, M., Mahamed, P., Ghotbi, N., Tadayonfard, A., Nasiri, K., Kazemi, P., Badkoobeh, A., Yasamineh, S., & Joudaki, A. (2024). Spotlight on therapeutic efficiency of green synthesis metals and their oxide nanoparticles in periodontitis. *Journal of Nanobiotechnology*, 22(1), 21, 1–37. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02284-5>
- Leung, Y. H., Ng, A. M. C., Xu, X., Shen, Z., Gethings, L. A., Wong, M. T., Chan, C. M. N., Guo, M. Y., Ng, Y. H., Djurišić, A. B., Lee, P. K. H., Chan, W. K., Yu, L. H., Phillips, D. L., Ma, A. P. Y., & Leung, F. C. C. (2014). Mechanisms of antibacterial activity of mgo: Non-ros mediated toxicity of mgo nanoparticles towards escherichia coli. *Small*, 10(6), 1171–1183. <https://doi.org/10.1002/sml.201302434>
- Makabenta, J. M. V., Nabawy, A., Li, C. H., Schmidt-Malan, S., Patel, R., & Rotello, V. M. (2021). Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 23–36. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0420-1>
- Malka, E., Perelshtein, I., Lipovsky, A., Shalom, Y., Naparstek, L., Perkas, N., Patick, T., Lubart, R., Nitzan, Y., Banin, E., & Gedanken, A. (2013). Eradication of multi-drug resistant bacteria by a novel Zn-doped CuO nanocomposite. *Small*, 9(23), 4069–4076. <https://doi.org/10.1002/sml.201301081>
- Mitchell, S. L., Hudson-Smith, N. V., Cahill, M. S., Reynolds, B. N., Frand, S. D., Green, C. M., Wang, C., Hang, M. N., Hernandez, R. T., Hamers, R. J., Feng, Z. V., Haynes, C. L., & Carlson, E. E. (2019). Chronic exposure to complex metal oxide nanoparticles elicits rapid resistance in: *Shewanella oneidensis* MR-1. *Chemical Science*, 10(42), 9768–9781. <https://doi.org/10.1039/c9sc01942a>
- Mu, D., Yu, X., Xu, Z., Du, Z., & Chen, G. (2016). Physiological and transcriptomic

- analyses reveal mechanistic insight into the adaption of marine *Bacillus subtilis* C01 to alumina nanoparticles. *Scientific Reports*, 6(1), 29953, 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep29953>
- Niño-Martínez, N., Salas Orozco, M. F., Martínez-Castañón, G. A., Méndez, F. T., & Ruiz, F. (2019). Molecular mechanisms of bacterial resistance to metal and metal oxide nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), 2808. <https://doi.org/10.3390/ijms20112808>
- Normani, S., Dalla Vedova, N., Lanzani, G., Scotognella, F., & Paternò, G. M. (2021). Bringing the interaction of silver nanoparticles with bacteria to light. *Biophysics Reviews*, 2(2), 1–6. <https://doi.org/10.1063/5.0048725>
- Ouyang, K., Mortimer, M., Holden, P. A., Cai, P., Wu, Y., Gao, C., & Huang, Q. (2020). Towards a better understanding of *Pseudomonas putida* biofilm formation in the presence of ZnO nanoparticles (NPs): Role of NP concentration. *Environment International*, 137, 105485. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105485>
- Radzig, M. A., Nadtochenko, V. A., Koksharova, O. A., Kiwi, J., Lipasova, V. A., & Khmel, I. A. (2013). Antibacterial effects of silver nanoparticles on gram-negative bacteria: Influence on the growth and biofilms formation, mechanisms of action. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 102, 300–306. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.07.039>
- Saeb, A. T. M., Al-Rubeaan, K. A., Abouelhoda, M., Selvaraju, M., & Tayeb, H. T. (2017). Genome sequencing and analysis of the first spontaneous Nanosilver resistant bacterium *Proteus mirabilis* strain SCDR1. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 6(1), 1–27. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0277-x>
- Salas-Orozco, M. F., Lorenzo-Leal, A. C., de Alba Montero, I., Marín, N. P., Santana, M. A. C., & Bach, H. (2024). Mechanism of escape from the antibacterial activity of metal-based nanoparticles in clinically relevant bacteria: A systematic review. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 55, 102715. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2023.102715>
- Sánchez-López, E., Gomes, D., Esteruelas, G., Bonilla, L., Lopez-Machado, A. L., Galindo, R., Cano, A., Espina, M., Ettcheto, M., Camins, A., Silva, A. M., Durazzo, A., Santini, A., Garcia, M. L., & Souto, E. B. (2020). Metal-based nanoparticles as antimicrobial agents: An overview. *Nanomaterials*, 10(2), 1–39. <https://doi.org/10.3390/nano10020292>
- Sarmah, D., Banerjee, M., Datta, A., Kalia, K., Dhar, S., Yavagal, D. R., & Bhattacharya, P. (2021). Nanotechnology in the diagnosis and treatment of stroke. *Drug Discovery Today*, 26(2), 585–592. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.018>
- Shaikh, S., Nazam, N., Rizvi, S. M. D., Ahmad, K., Baig, M. H., Lee, E. J., & Choi, I. (2019). Mechanistic insights into the antimicrobial actions of metallic nanoparticles and their implications for multidrug resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms20102468>
- Sharma, P., Goyal, D., & Chudasama, B. (2021). Ecotoxicity of as-synthesised copper nanoparticles on soil bacteria. *IET Nanobiotechnology*, 15(2), 236–245. <https://doi.org/10.1049/nbt.12039>

- Shuguang Wang, Lawson, R., Ray, P. C., & Hongtao Yu. (2011). Toxic effects of gold nanoparticles on *Salmonella typhimurium* bacteria. *Toxicology and Industrial Health*, 27(6), 547–554. <https://doi.org/10.1177/0748233710393395>
- Silva, S., Almeida, A. J., & Vale, N. (2019). Combination of cell-penetrating peptides with nanoparticles for therapeutic application: A review. *Biomolecules*, 9(1), 22. <https://doi.org/10.3390/biom9010022>
- Singh, P., Garg, A., Pandit, S., Mokkapati, V. R. S. S., & Mijakovic, I. (2018). Antimicrobial effects of biogenic nanoparticles. *Nanomaterials*, 8(12), 1–19. <https://doi.org/10.3390/nano8121009>
- Singh, R., Smitha, M. S., & Singh, S. P. (2014). The role of nanotechnology in combating multi-drug resistant bacteria. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 14(7), 4745–4756. <https://doi.org/10.1166/jnn.2014.9527>
- Slavin, Y. N., Asnis, J., Häfeli, U. O., & Bach, H. (2017). Metal nanoparticles: Understanding the mechanisms behind antibacterial activity. *Journal of Nanobiotechnology*, 15(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s12951-017-0308-z>
- Tian, X., Jiang, X., Welch, C., Croley, T. R., Wong, T. Y., Chen, C., Fan, S., Chong, Y., Li, R., Ge, C., Chen, C., & Yin, J. J. (2018). Bactericidal Effects of Silver Nanoparticles on *Lactobacilli* and the Underlying Mechanism. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 10(10), 8443–8450. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b17274>
- Tortella, G., Rubilar, O., Fincheira, P., Pieretti, J. C., Duran, P., Lourenço, I. M., & Seabra, A. B. (2021). Bactericidal and virucidal activities of biogenic metal-based nanoparticles: Advances and perspectives. *Antibiotics*, 10(7), 1–23. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070783>
- Tzeng, Y. L., & Stephens, D. S. (2015). Antimicrobial peptide resistance in *Neisseria meningitidis*. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1848(11), 3026–3031. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2015.05.006>
- Vasileiadis, S., Puglisi, E., Trevisan, M., Scheckel, K. G., Langdon, K. A., McLaughlin, M. J., Lombi, E., & Donner, E. (2015). Changes in soil bacterial communities and diversity in response to long-term silver exposure. *FEMS Microbiology Ecology*, 91(10), 1–11. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiv114>
- Wang, L., Hu, C., & Shao, L. (2017). The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *International journal of nanomedicine*, 12, 1227–1249. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5317269/pdf/ijn-12-1227.pdf>
- Wang, Q., Kang, F., Gao, Y., Mao, X., & Hu, X. (2016). Sequestration of nanoparticles by an EPS matrix reduces the particle-specific bactericidal activity. *Scientific Reports*, 6(1), 21379, 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep21379>
- Yang, Y., Mathieu, J. M., Chattopadhyay, S., Miller, J. T., Wu, T., Shibata, T., Guo, W., & Alvarez, P. J. J. (2012). Defense mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 against quantum dots and their released heavy metals. *ACS Nano*, 6(7), 6091–6098. <https://doi.org/10.1021/nn3011619>

- Yuan, Y. G., Peng, Q. L., & Gurunathan, S. (2017). Effects of silver nanoparticles on multiple drug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from mastitis-infected goats: An alternative approach for antimicrobial therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030569>
- Zhou, Y., Yuan, J., Xu, K., Li, S., & Liu, Y. (2024). Nanotechnology Reprogramming Metabolism for Enhanced Tumor Immunotherapy. *ACS Nano*, 18(3), 1846–1864. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c11260>



Bölüm 12

GELİŞMİŞ MULTİPARAMETRİK MR TEKNİKLERİ VE YAPAY ZEKA İLE PROSTAT KANSERİ TANISI

Ahmet BAYTOK¹

Gökhan ECER²

¹ Karapınar Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Konya, Türkiye

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2805-8664>

² Karapınar Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, Konya, Türkiye

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1615-5771>

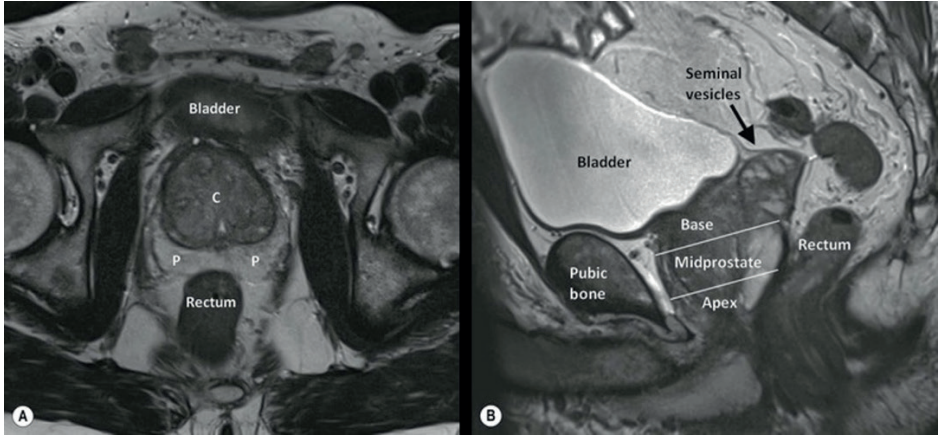
Giriş

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde en sık görülen malignitelere biri olup, kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Prostat kanserinin erken evrede teşhisi, hastalığın yönetimi ve tedavisinin etkinliği açısından büyük bir önem taşır. Ancak, geleneksel tarama yöntemleri olan PSA ve dijital rektal muayene (DRM), duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olması sebebiyle yetersiz kalmaktadır. Bundan dolayı ileri görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesine olan ihtiyaç artmıştır (1).

Anatomik olarak, prostat bezi üç ana bölgeden oluşur: periferik zon (PZ), santral zon (CZ) ve transizyonel zon (TZ). Prostat kanseri genellikle periferik zonda gelişir. T2 ağırlıklı görüntüleme (T2AG) gibi görüntüleme teknikleri periferik zonlu ayrıntılı bir şekilde değerlendirebildiğinden önemlidir (2). Periferik zon, prostatın en dış kısmında yer alır ve prostat kanserinin yaklaşık %70'i buradan başlar. Transizyonel zon ise genellikle benign prostat hiperplazisinin (BPH) görüldüğü bölgedir (3).

Prostat bezi ortalama 30-40 gr ağırlığındadır. Anatomik olarak, anterior da simfizis pubis, retropubik boşluk (Retzius) ve puboprostatik ligamentlerle sınırlandırılmıştır. Posterior komşuluğunda ise ampulla rekti ve Denonvillier fasyası vardır. Prostat bezi, glandüler ve fibromusküler dokulardan oluşur ve erkek üretrasının proksimal kısmını ve ejakülatör kanalların etrafını örter(4). Prostat bezinin anatomik yapısı ve çevresindeki önemli yapılar, tümörlerin yayılımı açısından hayati önem arz etmektedir.

Prostat, cerrahi kapsül olarak bilinen psödokapsül ile çevrilidir ve bu yapı, periferik zon ile santral glandı ayırır. Prostat, huni biçimli bir organ olup bazal, midgland ve apeks olarak üç ana segmente ayrılır. Bazal segment, prostatın tabanı olup en büyük kısmıdır ve mesane boynuyla komşudur. Midgland ise verumontanumu içerir. Apeks bölgesi ise inferiora doğru uzanarak ürogenital diyaframa ve eksternal üretral sfinktere kadar uzanır (5).



Figür 1. Sırasıyla aksiyel (A) ve sagittal (B) planlarda prostat bezi MR anatomisi (Bladder = Mesane, P = Periferik zon, S = Santral zon, Rectum = Rektum, Seminal Vesicles = Seminal veziküller, Pubic bone = Pubik kemik, Rectum = Rektum) (Kaynak: [6]).

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG), prostat kanseri tanısında noninvaziv bir yöntem olup önemli bir yeri vardır. MpMRG'nin tarihsel gelişimi, MR görüntüleme teknolojisinin ilerlemesiyle paralellik göstermiştir. 1980'lerde klinik uygulamalara giren MRI, başlangıçta daha çok anatomik yapıların incelenmesinde kullanıldı. Ancak zamanla, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve dinamik kontrastlı görüntüleme (DKG) gibi yeni MR tekniklerinin eklenmesiyle birlikte prostat kanseri tanısında daha etkili bir araç haline gelmiştir. İlk olarak 1990'lı yılların sonunda prostat MR görüntüleme çalışmaları yapılmaya başlandı ve bu yıllarda T2 ağırlıklı görüntüleme, prostat anatomisinin detaylı incelenmesini sağlamıştır (7).

2000'li yılların başlarında DAG ve DKG tekniklerinin eklenmesiyle, mpMRG daha kapsamlı bir görüntüleme yöntemi haline geldi. DAG, prostat dokusundaki su moleküllerinin hareketini ölçerek, kanserli dokunun sağlıklı dokudan ayırt edilmesini sağlar. Bu ilerlemeler, biyopsiye gerek kalmadan prostat kanserinin tanısında önemli başarılar elde edilmesini sağlamıştır (8). 2010'lu yıllarda ise MR spektroskopisi (MRS) ve yapay zeka destekli görüntüleme tekniklerinin devreye girmesiyle, mpMRG'nin prostat kanseri tanısındaki doğruluğu daha da arttı. MRS, kanserli dokudaki biyokimyasal değişiklikleri analiz ederek, kanserin agresifliği ve türünü belirlemede önemli bir rol oynar (9).

Son yıllarda yapay zeka (YZ) teknolojilerinin tıbbın farklı alanlarına entegrasyonu, prostat kanseri tanısında yenilikler getirmiştir. Yapay zeka, birçok veriyi analiz ederek, hem görüntüleme sonuçlarını değerlendirme sürecini hızlandırmış hem de tanısal doğruluğu artırmıştır. Özellikle derin

öğrenme algoritmaları, prostat kanserinin farklı MR parametreleri ile elde edilen verilerini entegre ederek, daha net ve doğru bir teşhis koyulmasına yardımcı olmaktadır (10). YZ, bu süreçte klinik olarak tanı hakkında karar vermeyi kolaylaştırırken, aynı zamanda radyologlar arasındaki tanısal uyumu da artırmıştır.

Yapılan araştırmalar, YZ'nin klinik tanı kararını ve prostat kanseri biyopsi ihtiyacının değerlendirilmesine olanak tanıdığını göstermektedir. Zhao ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada, YZ tabanlı analizlerin, prostat kanseri teşhisinde yalnızca radyologların değerlendirmesine kıyasla %10-15 daha fazla doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir (11). Ayrıca, bu teknolojiler biyopsi gerektirmeyen kanserlerin tanısını da kolaylaştırmıştır.

T2 Ağırlıklı Görüntüleme (T2AG) ve Prostat Kanserinde MR Kullanımı

T2 ağırlıklı görüntüleme (T2AG), prostat kanserinin tanısında kullanılan en temel MR tekniklerindendir. Bu teknik, prostat bezi anatomisini yüksek çözünürlükte görüntüleyerek kanserli dokuların tespitine olanak sağlar. Prostat kanserinin en sık görüldüğü bölge olan periferik zon, T2AG'de düşük sinyal yoğunluğu gösterir ve bu özellik sayesinde sağlıklı dokulardan kanserli dokuların ayrılmasında kritik önem taşır (12)

T2AG'nin Çalışma Prensibi

T2AG, su moleküllerinin manyetik alandaki davranışlarını görüntüler. Prostat bezinde, malign dokuların yapısal farklılıkları nedeniyle, sağlıklı dokulara kıyasla daha kısa T2 relaksasyon zamanları gözlenir. Bu durum, kanserli dokuların T2AG'de düşük sinyal yoğunluğu göstermesine neden olur (13)

Periferik zon, T2AG'de yüksek çözünürlükte görüntülenir ve kanserli dokular bu bölgede düşük sinyalli alanları oluşturur. Öte yandan, transizyonel zon ve santral zon gibi diğer bölgelerde kanser dokuları, bu teknikle daha az belirgin gözükür(14).

Prostat Kanserinde T2AG'nin Kullanımı

T2 ağırlıklı görüntüleme, prostat kanserinin erken evrelerde tespit edilmesinde önemli bir role sahiptir. Bu teknik, kanserli dokuların lokalizasyonunu ve yayılımını belirlemek için kullanılırken, aynı zamanda cerrahi müdahalelerin ve radyoterapi planlamalarının hassasiyetini artırır. Örneğin, T2AG, prostat kanserinin yayılımını belirlemek için de faydalıdır ve bu da biyopsi yapılacak bölgelerin seçilmesinde radyologlara yol gösterir (15).

T2AG aynı zamanda prostatın çevresindeki nörovasküler yapıların görüntülenmesinde de kullanılır. Prostat kanserinin cerrahi tedavisinde, bu yapıları koruyarak sinir koruyucu cerrahinin planlanması, fonksiyonel sonuçlar açısından önemlidir. T2AG, nörovasküler demeti ayrıntılı şekilde göstererek, cerrahi sırasında buraların korunabilmesine olanak sağlar (16). T2AG saye-

sinde, prostat kanserinin sınırlı olduğu bölgeler net bir şekilde görüntülenir ve biyopsi yapılacak alanlar daha doğru bir şekilde belirlenebilir (17)



Figür 2. Multiparametrik MR incelemede T2AG'de midgland düzeyinde sağ periferel zonda ekstraprostatik uzanımı bulunan 1.7 cm uzunluğundaki hipointens kitlesel lezyon (ok işareti) (Kaynak: [18]).

Avantajlar ve Kısıtlamalar

T2 ağırlıklı görüntülemenin en büyük avantajı, non-invaziv olması ve prostatın detaylı anatomik görüntülerini sunabilmesidir. Bununla birlikte, transizyonel zon ve santral zon gibi bölgelerde malign dokular T2AG'de daha zor fark edilebilir ve bu da yanlış negatif sonuçlara yol açabilir (19).

T2AG'nin kısıtlamaları arasında, biyopsi sonrası doku hasarı veya inflamasyon gibi durumların yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmesi de yer alır. Ayrıca, prostatit gibi inflamatuvar hastalıklar da T2AG'de kanserli dokularla benzer sinyaller verebilir. Bu nedenle, T2AG genellikle diğer MR teknikleri, özellikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve dinamik kontrastlı görüntüleme (DKG) ile kombine kullanılarak, tanısal doğruluğun artırılması gerekmektedir (20).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ve Prostat Kanserinde Kullanımı

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), prostat kanserinin tanısında, agresifliğinin derecelendirilmesinde ve yayılımının değerlendirilmesinde önemli bir MR tekniğidir. Bu teknik, kanserli dokuların mikroyapısal özelliklerini inceleyerek kanserin varlığını ve yayılımını saptamada etkilidir. Prostat kanseri

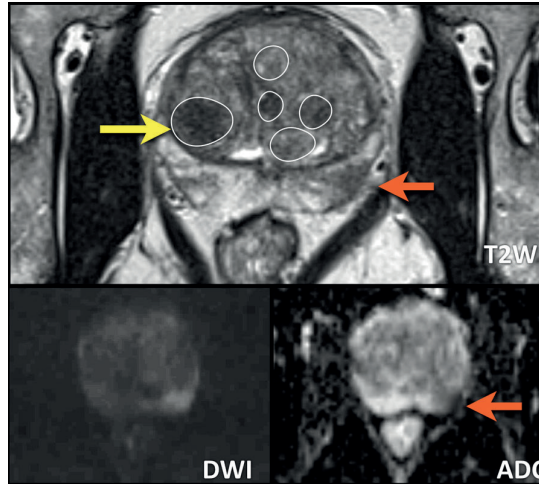
olan dokularda hücrel yoğunluk arttığı için, su moleküllerinin hareketi kısıtlanır ve bu durum DAG'de düşük difüzyon sinyali ile kendini gösterir (21) Prostat kanserli dokuların sağlıklı dokulara göre daha yoğun ve sıkı hücrel yapısı, DAG'de belirgin bir şekilde düşük ADC (apparent diffusion coefficient) değerleri ile ortaya çıkar (22).

ADC Haritaları ve Klinik Kullanımı

Apparent Diffusion Coefficient (ADC) haritaları, DAG'nin kantitatif ölçümü olup prostat kanseri tanısında önemli bir araçtır. ADC haritaları, su difüzyonunun doku içindeki sınırlandırılmasını sayısal olarak ölçer. Sağlıklı prostat dokuları yüksek ADC değerleri gösterirken, malign dokular daha düşük ADC değerleri ile ayırt edilir. ADC haritaları, prostat kanserinin biyolojik davranışını değerlendirmede de kullanılabilir ve bu sayede tümörün ne kadar agresif olduğunu gösterir (23).

Geleneksel görüntüleme yöntemleriyle elde edilemeyen mikroyapısal değişiklikler, DAG ile belirlenebilir böylece prostat kanserinin erken evrede tanınmasına olanak sağlar. DAG, transizyonel ve santral zon gibi prostatın zor görüntülenilen bölgelerinde tanısal doğruluğu artırır (24).

DAG'nin bir diğer önemli kullanımı, prostat kanserinin tedaviye verdiği yanıtın izlenmesidir. Tedavi öncesi ve sonrası yapılan DAG ölçümleri, tümörün tedaviye verdiği yanıtın önemli bir göstergesidir. Tedavi süresince ve sonrasında tümör hücrel yapısında meydana gelen değişiklikler, DAG ile izlenebilir ve tedavinin etkinliği hakkında bilgi sağlar. Özellikle radyoterapi ve hormon tedavisi gören hastalarda, tedavi yanıtını takipte DAG oldukça faydalıdır (25).



Figür 3. Multiparametrik prostat MR incelemesinde sol periferik zonda DAG'de sinyal artışı, ADC haritasında ise sinyal kaybı (kırmızı ok). Biyopsi sonucu Gleason 7(3+4) adenokanser (Kaynak: [26]).

DAG'nin Avantajları ve Kısıtlamaları

DAG'nin en büyük avantajlarından biri, prostat kanserinin noninvaziv bir yöntemle tespit edilmesini sağlamasıdır. Ayrıca, diğer MR tekniklerine kıyasla hücresel düzeyde bilgi sunarak, kanserli dokuların mikroyapısal farklılıklarını da gösterebilir. Bu da prostat kanserinin erken evrelerinde tanı konulmasını kolaylaştırır ve tedavi planlamasının yapılmasını sağlar (27).

Bununla birlikte, DAG'nin bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. İlk olarak, prostatit veya diğer inflamatuvar durumlarda DAG, kanserli dokulara benzer sinyaller verebilir. Bu durum, yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, prostatın transizyonel zon gibi bölgelerinde DAG sinyalleri sağlıklı dokularla kanserli dokular arasında ayırt edici olmayabilir (28). Bu nedenle, DAG genellikle diğer MR teknikleri ile kombine kullanılarak, tanısal doğruluk artırılmaya çalışılır.

Dinamik Kontrastlı Görüntüleme (DKG) ve Prostat Kanserinde Kullanımı

Dinamik Kontrastlı Görüntüleme (DKG), prostat kanseri tanısında, tümörün vaskülarizasyonunu ve kanlanma paternini değerlendiren ileri bir MR görüntüleme tekniğidir. DKG, intravenöz kontrast madde enjeksiyonunun ardından prostat dokusundaki kan akışını ve kontrastın zamanla dokulara yayılımını değerlendirir. Bu teknik, özellikle tümör dokusunun ve normal prostat dokusu arasındaki farkları ortaya koyarak, prostat kanserinin erken tespitinde ve agresifliğinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar (29).

DKG'nin Çalışma Prensibi

DKG, intravenöz kontrast maddesi (genelde gadolinyum) enjekte edilerek gerçekleştirilir. Kontrast madde IV verildikten sonra, prostat dokularına yayılır ve bu süreç boyunca MR görüntüleme ile bölgedeki kontrast madde dağılımı ve yıkım hızı izlenir. Kanserli dokular, genellikle daha fazla vaskülarize olduklarından, kontrast maddeyi daha hızlı bir şekilde çeker ve dışarı boşaltır. Bu dinamik değişiklikler, tümör dokusu ile sağlıklı doku arasındaki farkları belirlemek için kullanılır (30).

DKG'de elde edilen zaman-intensite eğrileri, prostat kanserinin vasküler özellikleri hakkında bilgi sağlar. Kanserli dokular genellikle hızlı kontrast emilimi ve hızlı boşalma gösterirken, sağlıklı dokular daha yavaş kontrast emilimi ve daha düşük boşalma hızı ile karakterizedir. Budokular arasındaki farktan dolayı DKG prostat kanseri tanısında yüksek doğruluk sunar(31).

Zaman-İntensite Eğrileri ve Klinik Kullanımı

DKG, prostat dokularındaki kontrast akışını zaman içinde ölçerek zaman-intensite eğrilerini oluşturur. 3 tip eğri tanımlanır.

1. **Tip 1 Eğrisi:** Normal dokularda görülür. Yavaş ve devamlı bir kontrast madde alımını gösterir. Genelde sağlıklı prostat dokusunda bu eğri görülür.

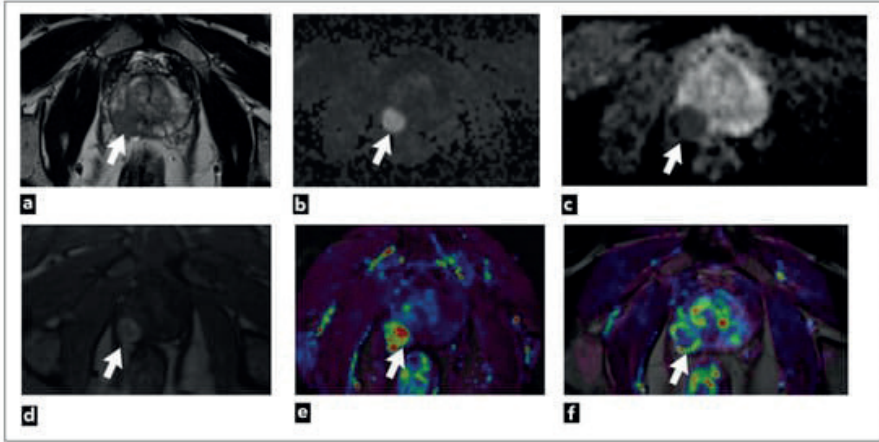
2. **Tip 2 Eğrisi:** Orta dereceli kontrast alımı görülür. BPH'ta görülür.

3. **Tip 3 Eğrisi:** Hızlı kontrast alımı ve hızlı boşalma gösteren eğridir. Prostat malign neoplazmında izlenir(32).

Bu zaman-intensite eğrileri, aynı zamanda tümörün büyüme hızını ve agresifliğini değerlendirmede de kullanılır. Daha agresif tümörler, Tip 3 eğrisine daha fazla benzer. Zaman-intensite eğrilerinin kullanımı sayesinde DKG, yalnızca prostat kanserinin varlığını değil, aynı zamanda tümörün biyolojik davranışını değerlendirme konusunda da güçlü bir araç sunar (33)

DKG, prostat kanserinin biyolojik karakteri için önemli bir araçtır ve Gleason skoru ile birlikte tümörün agresifliği hakkında önemli bilgiler verir (34).

DKG'nin bir diğer klinik kullanımı, prostat kanserinin evrelendirilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesidir. Tedavi öncesi ve sonrası yapılan DKG incelemeleri, tümör dokusunun vaskülarizasyonundaki değişiklikleri objektif şekilde değerlendirir. Radyoterapi veya hormon tedavisi alan hastalarda DKG, tedaviye verilen yanıtı izlemek ve tümörün rezidüel olup olmadığını değerlendirmek için kullanılır. Tedavi sonrasında azalan vaskülarizasyon, tedavinin etkinliğinin bir göstergesidir (35).



Figür 4. Multiparametrik prostat MR incelemesinde T2A'da (a) sağ periferik zonda hipointens kitlesel lezyon (ok işareti), DAG (b) ve ADC (c)'de malignite lehine difüzyon kısıtlaması. DKG'de (d) ve semikantitatif renklendirilmiş parametrik haritalarda (e, f) prostat kanseri lehine erken dönem kontrast tutulumu (Kaynak: [36]).

DKG'nin Avantajları ve Kısıtlamaları

DKG, prostat kanserinin non-invaziv bir şekilde tespit edilmesi ve mikrovasküler özelliklerinin değerlendirilmesini sağlar. Bu teknik, tümör vasküleri-

tesini görselleştirerek, doğru tanı koymayı sağlar ve tedavi planlamasını sağlar. Ayrıca DKG, prostat biyopsisinin olası risklerinden kaçınılmasını sağlayabilir ve özellikle biyopsinin negatif olduğu ancak kanser şüphesinin devam ettiği durumlarda faydalı olabilir (37).

DKG'nin en önemli kısıtlaması kontrast madde kullanımı ve alerjik reaksiyon riski taşıyabilmesidir. Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca, prostatit ve BPH gibi durumlarda DKG'de kanserli dokulara benzer vasküler değişiklikler görülebilir. Bu durum yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Ayrıca DKG'nin yorumlanması uzmanlık ve deneyim isteyen özellikli bir işlemdir (38).

MR Spektroskopisi (MRS) ve Prostat Kanserinde Kullanımı

MR Spektroskopisi (MRS), prostat kanserinde metabolik değişiklikleri değerlendirerek malign dokuların sağlıklı dokulardan ayrılmasında kullanılan ileri bir MR görüntüleme yöntemidir. MRS, dokulardaki kimyasal bileşenlerin konsantrasyonlarını ölçer ve bu ölçümler malignitelerin tanısında önemli bilgiler verir. MRS, diğer MR teknikleri ile birlikte kullanıldığında prostat kanserinin tespiti, evrenmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından önemli bir tamamlayıcı yöntemdir(39).

MRS, dokulardaki belirli moleküllerin manyetik rezonans sinyallerini ölçerek kimyasal bileşimlerini analiz eder. Bu sinyaller, dokuda bulunan metabolitlerin konsantrasyonuna bağlı olarak farklı frekanslarda ortaya çıkar. Prostat kanserinde en sık analiz edilen metabolitler:

- **Sitrat:** Sağlıklı prostat dokusunda yüksek oranda bulunur ve prostat bezinin normal işlevinin bir göstergesidir.
- **Kolin:** Hücre zar sentezinin bir yan ürünüdür, hücre büyümesi ve bölünmesi sırasında artar. Prostat kanseri dokusunda kolin seviyeleri genellikle yükselir.
- **Kreatin:** Enerji metabolizmasının bir göstergesidir, prostat kanseri dokusunda azalmış seviyelerde bulunur (40).

Prostat kanserli dokularda sitrat seviyeleri azalırken, kolin seviyeleri artar. Bu değişim incelenerek dokunun malignite riski hakkında yorum yapılabilir. MRS, bu metabolik farklılıkları ölçerek prostat kanserinin varlığını ve biyolojik davranışını ölçmeye yarar (41).

MRS'nin prostat kanseri tanısında en yaygın kullanımı, kolin/sitrat oranının değerlendirilmesidir. Kolin/sitrat oranının yükselmesi, prostat kanserinin varlığına işaret eder (42).

Bu oran, özellikle düşük veya orta dereceli kanserlerin tespitinde önemli bir tanı aracı olarak kullanılır. Gleason skoru ile birlikte kullanıldığında kolin/sitrat oranı, tümörün agresifliğinin değerlendirmesinde önemli veriler sunar.

Ayrıca, bu oran prostat kanserinin biyolojik davranışını anlamada kritik öneme sahiptir ve tedavi planlamasında yardımcı olabilir (43).

Prostat Kanserinde MRS'nin Klinik Rolü

PSA düzeylerinin normal olduğu ancak kanser şüphesinin devam ettiği vakalarda MRS kullanımı, metabolik anormallikleri saptayarak tanıya yardımcı olabilir. MRS, Prostat kanserinin biyolojisini değerlendirerek, tümörün agresifliğini ve yayılım potansiyelini değerlendirir (44).

Tedavi öncesi ve sonrası yapılan MRS incelemeleri, tümör dokusundaki metabolik değişiklikleri objektif bir şekilde değerlendirmeye olanak tanır. Özellikle radyoterapi ve hormonoterapi sonrası tümörün metabolik aktivitesindeki değişiklikler, MRS ile izlenebilir ve tedavinin etkinliğini gösterebilir (45).

MRS'nin Avantajları ve Kısıtlamaları

MRS diğer MR yöntemleri gibi noninvazivdir. Ayrıca, tümör dokusunun kimyasal bileşimini analiz ederek, prostat kanserinin erken evrelerinde doğru tanı konulmasını kolaylaştırır. Aynı DKG gibi, MRS de biyopsi yapılması zor veya riskli hastalarda alternatif bir tanı aracı olarak kullanılabilir (46).

MRS'nin en önemli kısıtlılığı kullanımının ve yorumlanmasının uzmanlık gerektirmesidir. Ayrıca, bazı vakalarda BPH ve prostatit gibi inflamatuvar hastalıklar malign dokular gibi sonuçlar verebilir ve bu da yanlış pozitif sonuçlara sebep olabilir. Bu nedenle, MRS genellikle diğer MR teknikleri ile birlikte kullanılarak tanısal doğruluğun artırılması hedeflenmelidir (47).

PIRADS (Prostat Imaging-Reporting and Data System) ve Prostat Kanserinde Kullanımı

PIRADS (Prostat Imaging-Reporting and Data System) prostat kanseri şüphesi olan hastalarda mpMR görüntülemeyi standartlaştırmak amacıyla geliştirilen bir derecelendirme sistemidir. PIRADS, görüntüleme bulgularına göre şüpheli lezyonları değerlendirir ve klinisyenlere tanı, biyopsi gereksinimi ve tedavi kararlarında yardımcı olur. PIRADS sisteminin amacı, prostat kanserini erken teşhis etmek ve doğru şekilde sınıflandırmaktır (48).

PIRADS'ın Çalışma Prensibi

PIRADS; T2AG, DAG, DKG ve MRS gibi mpMR görüntüleme tekniklerini kullanarak prostat bezindeki lezyonları derecelendirir. PIRADS şüpheli lezyonları 1'den 5'e kadar bir ölçekte değerlendirir.

- **PIRADS 1:** Düşük olasılık . Klinik olarak anlamlı prostat kanseri bulgusu yok.
- **PIRADS 2:** Düşük olasılık. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığı düşük.

- **PIRADS 3:** Belirsiz. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri varlığı belirsiz.
- **PIRADS 4:** Yüksek olasılık. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığı yüksek.
- **PIRADS 5:** Çok yüksek olasılık. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri bulguları çok yüksek (49).

Bu derecelendirme sistemi, prostat kanserinin riskini değerlendirmek için kullanılır ve özellikle biyopsi yapılacak alanların belirlenmesinde önemli rol oynar.

PIRADS'ın Klinik Kullanımı

PSA yüksekliği olan, ancak diğer tanı yöntemleriyle karar verilemeyen hastalarda prostat kanseri riskini net ve kantitatif bir ölçü vererek değerlendirir. PIRADS, her bir görüntüleme tekniğinin (T2AG, DAG ve DKG) bulgularını birlikte değerlendirerek bir lezyonun genel değerlendirmesini sağlar (50).

PIRADS değerlendirmesinde T2AG, özellikle periferik zonda şüpheli lezyonların anatomik değerlendirilmesinde önem taşır. Periferik zon kanserleri genellikle düşük sinyal verir.

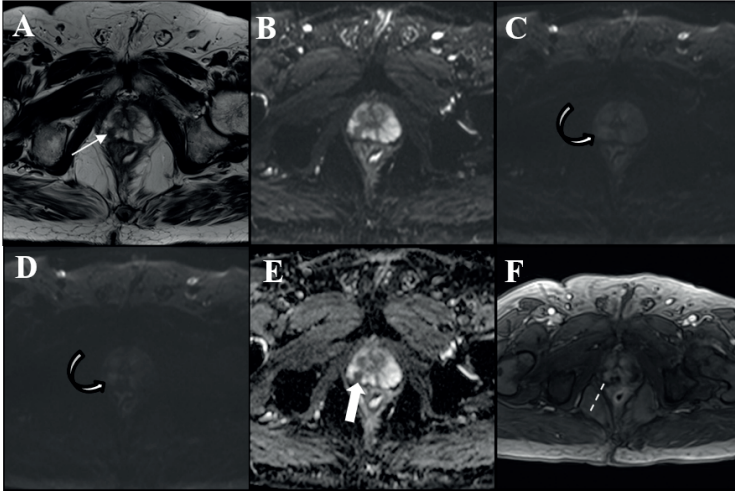
DAG prostat dokusundaki su moleküllerinin difüzyonunu ölçer ve prostat kanserli dokular, sağlıklı dokulara göre sınırlı difüzyon gösterdiğinden, düşük ADC değerleri ile ayırt edilir. PIRADS derecelendirmesinde DAG, en ağırlıklı kriterlerden birisidir (51).

DKG kanserin vasküler özelliklerini değerlendirir. Ancak DKG, yalnızca DAG ve T2AG'de net bir sonuç alınamadığında tamamlayıcı bir rol oynar (52)

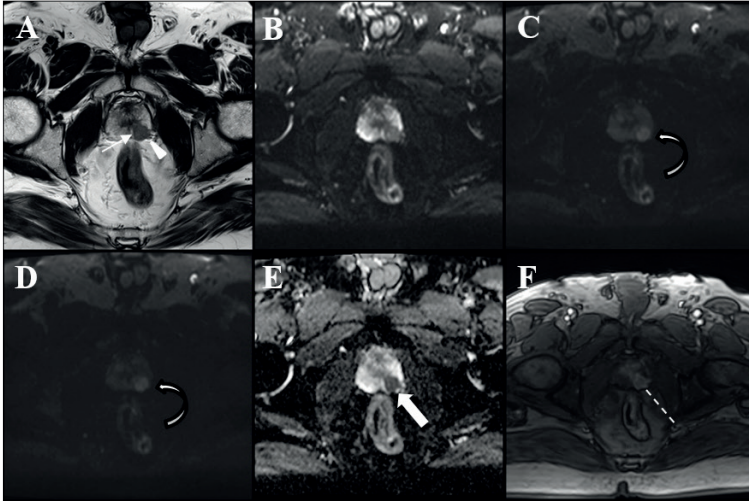
PIRADS ve biyopsi gerekliliğinin değerlendirilmesi

PIRADS 3 ve üzeri lezyonlar prostat biyopsisi açısından anlamlıdır. PIRADS 4 ve 5 lezyonlar ise yüksek ve çok yüksek kanser riski taşıdıklarından mutlaka biyopsi önerilir. PIRADS 1 ve 2 ise biyopsi gerektirmeyen düşük riskli lezyonlardır (53).

PIRADS, prostat kanseri riskini değerlendirirken DRM ve PSA seviyeleri ile birlikte kullanılarak doğru tanı konulmasını sağlar. Ayrıca, mpMR sonuçlarına dayalı olarak biyopsi yapılacak alanların belirlenmesi gereksiz biyopsilerin önlenmesi ve kognitif biyopsi yapılmasını sağlar.



Figür 5. MpMRG'de apeks düzeyinden geçen kesitlerde PZ sağ posteriorda 8x6x8 mm ebatlarında T2AG'de (A) hipointens nodüler lezyon (ince ok). DAG'de b1000 (C) ve b1500 (D) görüntülerde lezyon hiperintens (kırık oklar). ADC haritasında (E) lezyonda malignite lehine belirgin difüzyon kısıtlanması (kalın ok). DKG'nin (F) erken aşamasında ise lezyonda komşu normal prostat bezi parankimine göre erken kontrast tutulumu (kesikli çizgiler). Olgunun PI-RADS v2.1'e göre T2 skoru 4, DAG skoru 4 ve DKG'de (+) şeklinde raporlanmış olup final skoru PI-RADS 4. Biyopsi patolojisi Gleason 7(4+3) adenokarsinom



Figür 6. MpMRG'de apeks düzeyinden geçen kesitlerde sol PZ'de posteromedialde 16x9x15 mm ebatlarında T2AG'de (A) hipointens (ince ok), DAG'de b1000 (C) ve b1500 (D) görüntülerde lezyon hiperintens (kırık oklar). ADC haritasında (E) lezyonda malignite lehine belirgin difüzyon kısıtlanması (kalın ok). DKG'nin (F) erken aşamasında lezyonda komşu normal prostat bezi parankimine göre erken kontrast tutulumu (kesikli çizgiler). Ayrıca solda nörovasküler demette şüpheli invazyon görünümü (A'daki üçgen). Olgunun PI-RADS v2.1'e göre T2 skoru 5, DAG skoru 5 ve DKG'de (+) şeklinde raporlanmış olup final skoru PI-RADS 5'tir. TRUS-MRG füzyon biyopsisi yapılan hastanın patolojisi asiner adenokarsinom Gleason 9 (4+5).

PIRADS'ın Avantajları ve Kısıtlamaları

PIRADS, prostat kanseri teşhisinde standardizasyon sağlaması ve doktorlar arasında görüş birliği sağlanması açısından önemli bir sistemdir. Özellikle klinik olarak anlamlı kanserlerin tespitini ve yüksek doğruluk oranı sağlar. Aynı zamanda, PIRADS ile biyopsi yapılacak alanlar daha hassas belirlenebilir, bu da gereksiz ve tekrarlayan biyopsilerin önlenmesini sağlar (54).

PIRADS sisteminin yorumlanması uzmanlık gerektirir. Deneyimsiz radyologlar arasında sonuçlar arasında uyumsuzluklar olabilir. Ayrıca, prostatit veya BPH gibi durumlar PIRADS derecelendirmesinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (55).

Yapay Zeka ve Multiparametrik MR'a Entegrasyonu

Yapay Zeka (YZ) kullanımı, tıp dünyasında her alanda giderek artmaktadır. Prostat kanseri tanısında kullanılan mpMR görüntüleme teknikleri, yapay zeka algoritmalarının sistemlere entegre edilmesiyle birlikte daha hassas ve güvenilir hale gelmiştir. YZ, görüntü verilerini hızlı bir şekilde analiz ederek kanserli dokuların tespit edilmesinde, kanserin agresifliğinin değerlendirilmesinde ve tedavi planlamalarının yapılmasında önemli katkılar sunmaktadır (56).

MpMR görüntüleme yapılırken çok katmanlı ve kompleks verilerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi zaman alıcı ve yorucu bir süreç olabilmektedir. Bu noktada, yapay zeka algoritmaları devreye girerek bu süreçlerin daha hızlı, verimli ve hatasız şekilde yürütülmesine yardımcı olur (57).

YZ algoritmaları, büyük miktarda görüntü verisini hızlıca işleyip insan gözünün göremeyeceği detayları yakalayabilir. YZ'nin temel avantajlarından biri, çok sayıda görüntü verisini analiz ederken, kanserli ve sağlıklı dokular arasındaki ince farkları ayırt edebilmesidir. Özellikle derin öğrenme (deep learning) teknikleri, bu ince farklılıkları belirlemek için kullanılan en gelişmiş algoritmalardır. Bu sayede, YZ destekli sistemler, prostat kanserini erken evrede daha yüksek doğruluk oranlarıyla ve hızlı bir şekilde tespit edebilir (58).

Derin Öğrenme ve Görüntü Analizinde Yapay Zeka

Derin öğrenme orijinal terimiyle 'deep learning' yapay zekanın en önemli bileşenlerinden biri olup, çok katmanlı ağlar (artificial neural networks) kullanılarak görüntüleri analiz eder. Prostat kanseri tanısında derin öğrenme sayesinde mpMR verilerini işleyerek, kanserli dokuları sağlıklı dokulardan ayırt eder ve tümörlerin boyutunu, yerleşimini ve biyolojik davranışını değerlendirebilir. YZ, bu süreçte hem görüntüleme verilerindeki yapısal bilgileri hem de biyokimyasal bilgileri entegre ederek daha kapsamlı bir analiz sunar (59).

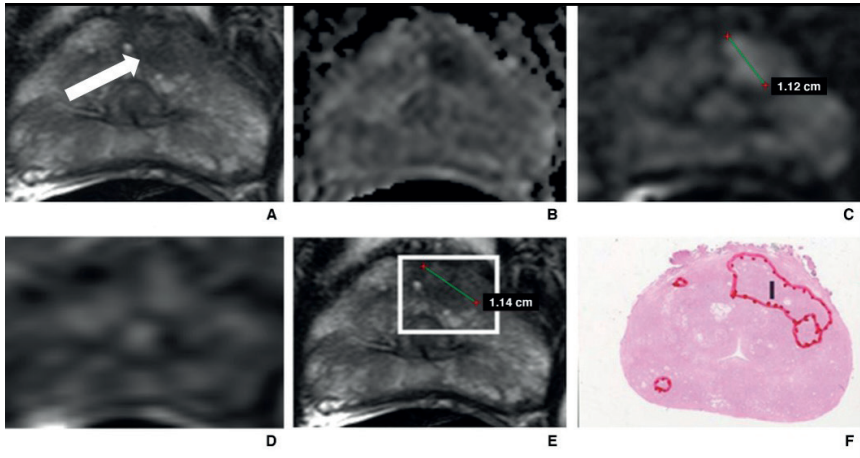
YZ'nin mpMR'ye entegrasyonu ile geliştirilen sistemler, doktorlara tanı sürecinde yardımcı olur. YZ kullanılarak prostat kanserinin biyopsi gereksi-

nimi olup olmadığını ve biyopsi yapılacak en uygun alanlar belirlenebilir. YZ bu süreci otomatize ederek, gereksiz biyopsi işlemlerini azaltabilir ve hedefe yönelik biyopsi yapılmasını sağlayarak etkin tanı ve tedavi yapılmasına olanak sağlar. Ayrıca Gleason skoru gibi prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde de YZ büyük bir rol oynar (60).

Yapay Zeka ile Biyopsi ve Tedavi Kararları

YZ, prostat kanserinin tespiti ve sınıflandırılmasındaki katkılarının yanı sıra, tedavi planlamasında da önemli bir role sahip olabilir. İçerdiği veriler ve deep learning modeli sayesinde YZ, prostat kanserinin hangi tedavi yöntemine daha iyi yanıt vereceğini öngörerek, kişiye özel tedavi planları oluşturulmasına yardımcı olabilir. Bununla birlikte, YZ algoritmaları, prostat kanserinin tedaviye verdiği yanıtı da izleyebilir. Örneğin, tedavi öncesi ve sonrası mpMR görüntüleri karşılaştırılarak, tümör dokusundaki değişiklikler YZ vasıtasıyla analiz edilerek tedavinin etkinliği değerlendirilebilir (61).

YZ, özellikle biyopsi öncesi çekilen mpMR görüntülerini analiz ederek, biyopsi yapılacak bölgenin doğru belirlenmesine yardımcı olur. Zhao ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada, YZ algoritmalarının biyopsi gereksinimi olan prostat kanseri vakalarını %10-15 daha yüksek oranda doğrulukla tespit ettiği bildirilmiştir. Bu durum, YZ ile gereksiz biyopsi işlemlerinin önüne geçilmesine olanak tanırken, biyopsi yapılan vakalarda tanı doğruluğunu artırmaktadır (62).



Figür 7. MpMRG'de T2A'da (A) sol anterior transizyonel zonda hipointens izlenen lezyon (ok işareti), DAG (C) ve ADC (B)'de malignite lehine difüzyon kısıtlaması, lezyonda DKG'de erken kontrast tutulumu. Radyologlar tarafından PI-RADS 5 olarak raporlanan lezyon, YZ destekli algoritmada T2A'da (E'de kutu içi) doğru bir şekilde saptanmış olup aynı şekilde PI-RADS 5 skorunu vermiştir. Nihai patoloji sonucu Gleason 7 (3+4) prostat adenokanseri (Kaynak: [63]).

Yapay Zeka'nın Avantajları ve Kısıtlamaları

YZ, prostat kanseri tanısında sağladığı yüksek doğruluk oranları ve hızlı analiz kabiliyeti ve iş gücünden yüksek oranda tasarruf sağlaması ile büyük avantajlar sunmaktadır. Karmaşık mpMR verilerinin değerlendirilmesinde, YZ verileri hızlı şekilde işlediği için tanı süreçleri hızlanmaktadır. Aynı zamanda daha güvenilir sonuçlar elde edilmektedir. Ayrıca, YZ'nin prostat kanserine entegrasyonu ile klinik kararları standart hale getirerek hedefe yönelik ve etkili tedavi seçeneklerinin belirlenmesine yardımcı olur (64).

Yapay zekanın en önemli kısıtlılığı; YZ algoritmalarının doğruluğu YZ'yi eğiten verilerin kalitesine ve çeşitliliğine bağlıdır. Yani YZ'nin de kendine has bir eğitim süreci mevcuttur. Yeterince geniş ve farklı tipteki görüntülerle eğitilmeyen yapay zeka modelleri, bazı durumlarda yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar verebilir. İyi eğitilmeyen bir YZ modeli donanımsız bir hekim gibi hatalı kararlar verebilir. Aynı şekilde YZ'nin doğru bir şekilde çalışabilmesi için sürekli güncellenmesi ve yeni verilerle beslenmesi gerekmektedir. Bu nedenle YZ'nin klinik uygulamalarda kullanılması, kalifiye ve branşında uzmanlaşmış hekimler tarafından yapılacak doğrulamalarla desteklenmelidir (65).

Gelecekte, bu sistemlerin daha da yaygınlaşarak, prostat kanseri gibi kompleks malignitelerin tanısında standart bir uygulama haline gelmesi beklenmektedir. Yapay zeka teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte, çok daha hassas, efektif ve kişiye özgü tedavi yaklaşımlarının önü açılacaktır. Ayrıca, YZ'nin sürekli öğrenme kapasitesi sayesinde, zaman içinde daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilebilecektir (66).

Kaynaklar

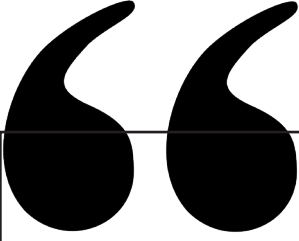
1. Canellas R, Kohli MD, Westphalen AC. The Evidence for Using Artificial Intelligence to Enhance Prostate Cancer MR Imaging. *Curr Oncol Rep.* 2023 Apr;25(4):243-250. doi: 10.1007/s11912-023-01371-y. Epub 2023 Feb 7
2. Chatterjee A, Oto A. Future Perspectives in Multiparametric Prostate MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2019 Feb;27(1):117-130. doi: 10.1016/j.mric.2018.08.003.
3. Bhattacharya I, Khandwala YS, Vesal S, et al. A review of artificial intelligence in prostate cancer detection on imaging. *Ther Adv Urol.* 2022 Oct 10;14:17562872221128791. doi: 10.1177/17562872221128791
4. Hamm CA, Baumgärtner GL, Biessmann F, et al. Interactive Explainable Deep Learning Model Informs Prostate Cancer Diagnosis at MRI. *Radiology.* 2023 May;307(4) doi: 10.1148/radiol.222276. Epub 2023 Apr 11.
5. Kaneko M, Fukuda N, Nagano H, et al. Artificial intelligence trained with integration of multiparametric MR-US imaging data and fusion biopsy trajectory-proven pathology data for 3D prediction of prostate cancer: A proof-of-concept study. *Prostate.* 2022 May;82(7):793-803. doi: 10.1002/pros.24321
6. Radiology Key. (n.d.). Prostate imaging. Retrieved October 9, 2024, from <https://radiologykey.com/prostate-imaging/>
7. Zhao LT, Liu ZY, Xie WF, et al. What benefit can be obtained from magnetic resonance imaging diagnosis with artificial intelligence in prostate cancer compared with clinical assessments? *Mil Med Res.* 2023 Jun 26;10(1):29. doi: 10.1186/s40779-023-00464-w
8. Chatterjee A, Harmath C, Oto A. New prostate MRI techniques and sequences. *Abdom Radiol (NY).* 2020 Dec;45(12):4052-4062. doi: 10.1007/s00261-020-02504-8.
9. Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, et al. Variability of the Positive Predictive Value of PI-RADS for Prostate MRI across 26 Centers: Experience from the PROMISE Consortium. *Radiology.* 2022 Oct;305(1):103-111. doi: 10.1148/radiol.212296.
10. Baytok A., et al. Comparison of Diagnostic Performance of PI-RADS V2 and V2.1 and Interobserver Agreement in Both Versions. *Genel Tıp Dergisi*, 34(2), 223-229.
11. Muller BG, Van Den Bos, Brausi et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: a Delphi consensus project. *BJU international*, 114(5), 698-707.
12. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016 Jan;69(1):16-40. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052
13. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and

- . Sağlık Bilimlerinde Uluslararası Çalışma ve Değerlendirme 205 Data System version 2.1: 2019 update of Prostate Imaging - Reporting and Data System version 2. *Eur Urol.* 2019;76(3):340-351.
14. Naik N, Tokas T, Shetty DK, et al. Role of deep learning in prostate cancer management: past, present and future based on a comprehensive literature review. *Journal of Clinical Medicine*, 11(13), 3575.
 15. Fascelli M, George AK, Frye T, et al. The role of MRI in active surveillance for prostate cancer. *Current urology reports*, 16, 1-8.
 16. Yoo S, Kim JK, Jeong IG. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A review and update for urologists. *Korean journal of urology*, 56(7), 487-497.
 17. Mendhiratta N, Taneja SS, Rosenkrantz AB et al. The role of MRI in prostate cancer diagnosis and management. *Future Oncology*, 12(21), 2431-2443.
 18. Radiology Assistant. (2018). Prostate cancer - PI-RADS v2.1. Retrieved October 9, 2024, from <https://radiologyassistant.nl>
 19. Fennessy FM, Maier SE Et al. Quantitative diffusion MRI in prostate cancer: image quality, what we can measure and how it improves clinical assessment. *European Journal of Radiology*, 111066.
 20. Panebianco V, Barchetti F, Barentsz J et al. Pitfalls in interpreting mp-MRI of the prostate: a pictorial review with pathologic correlation. *Insights into imaging*, 6, 611-630.
 21. Stamatakis L, Siddiqui MM, et al. Accuracy of Multiparametric MRI in Confirming Eligibility for Active Surveillance in Men with Prostate Cancer. *Cancer*. 2013.
 22. Vermoolen MA, Kwee TC, Nievelstein RAJ. Apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between benign and malignant lesions: a systematic review. *Insights into imaging*, 3, 395-409.
 23. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, et al. Rationale for modernising imaging in advanced prostate cancer. *European urology focus*, 3(2-3), 223-239.
 24. Barrett T, Haider MA. The emerging role of MRI in prostate cancer active surveillance and ongoing challenges. *American Journal of Roentgenology*, 208(1), 131-139.
 25. Baltzer PA, Clauser P. Applications of artificial intelligence in prostate cancer imaging. *Current Opinion in Urology*, 31(4), 416-423.
 26. Radiology Assistant. (2018). Prostate cancer - PI-RADS v2.1. Retrieved October 9, 2024, from <https://radiologyassistant.nl>
 27. Schoots IG, Nieboer D, Giganti F, et al. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU international*, 122(6), 946-958.

28. Harland N, Stenzl A, Todenhöfer T. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in predicting pathologic outcomes in prostate cancer. *The World Journal of Men's Health*, 39(1), 38.(2020)
29. Ahmed HU, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer. *Lancet*. 2017.
30. Rai BP, Mayerhofer C, Somani BK. Et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-guided transperineal versus magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-guided transrectal prostate biopsy—a systematic review. *European Urology Oncology*, 4(6), 904-913.(2021)
31. Reynolds HM, Tadimalla S, Wang YFet al. Semi-quantitative and quantitative dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI parameters as prostate cancer imaging biomarkers for biologically targeted radiation therapy. *Cancer Imaging*, 22(1), 71.(2022)
32. Borofsky S, George AK, Gaur S, et al. What are we missing? False-negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. *Radiology*, 286(1), 186-195.(2018)
33. Zhao J, Kader A, Mangarova DB, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate lesions of simultaneous [68Ga] Ga-PSMA-11 PET/MRI: comparison between intraprostatic lesions and correlation between perfusion parameters. *Cancers*, 13(6), 1404 (2021).
34. Zhu G, Luo J, Ouyang Z, et al. The assessment of prostate cancer aggressiveness using a combination of quantitative diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Cancer Management and Research*, 5287-5295 (2021)
35. Radiology Key. (n.d.). *Dynamic Contrast-Enhanced MRI of the Prostate*. Retrieved October 23, 2024
36. Schiavina R, Droghetti M, Novara G. Et al. The role of multiparametric MRI in active surveillance for low-risk prostate cancer: the ROMAS randomized controlled trial. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 39, No. 7, pp. 433-e1). (2021)
37. Guljaš, S., Krivdić, Z. D., Madunić, M. D., Penc, M. Š., Pavlović, O., Krajina, V., Pavoković, D., Takač, P. Š., Štefančić, M., & Salha, T. (n.d.). Dynamic contrast-enhanced study in the mpMRI of the prostate—Unnecessary or underutilised? A narrative review.
38. Selvan A, Wright C. Dynamic Contrast Enhanced (DCE) MRI: Hierarchical Clustering-based Segmentation (HCS) as an aid to diagnosis. (2014).
39. Thomas M, Murali S, Simpson BSS, et al (2023). Use of artificial intelligence in the detection of primary prostate cancer in multiparametric MRI with its clinical outcomes: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 13(8), e074009.
40. Tătaru OS, Vartolomei MD, Rassweiler JJ, et al. Artificial intelligence and machine learning in prostate cancer patient management—current trends and future perspectives. *Diagnostics*, 11(2), 354.(2021)

41. Bertilsson H, Tessem MB, Flatberg A, et al. Changes in gene transcription underlying the aberrant citrate and choline metabolism in human prostate cancer samples. *Clinical Cancer Research*, 18(12), 3261-3269.(2021)
42. Bellomo G, Marcocci F, Bianchini D, et al. MR spectroscopy in prostate cancer: new algorithms to optimize metabolite quantification. *PLoS One*, 11(11), e0165730.(2016)
43. Selnæs KM, Vettukattil R, Bertilsson H, et al. Tissue microstructure is linked to MRI parameters and metabolite levels in prostate cancer. *Frontiers in oncology*, 6, 146.(2016).
44. Tikkinen KA, Dahm P, Lytvyn L et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline. *Bmj*, 362.(2018).
45. Speight JL, Shinohara K, Roach III. M. Radiation Therapy for Prostate Cancer-A Patient Guide.
46. Rebez G, Barbiero M, Simonato FA, et al. Targeted Prostate Biopsy: How, When, and Why? A Systematic Review. *Diagnostics*, 14(17), 1864. (2024).
47. Yadav K, Sureka B, Elhence P, et al. Pitfalls in Prostate Cancer Magnetic Resonance Imaging. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 42(01), 080-088. (2021).
48. Park SY, Woo S, Park KJ, et al.. A pictorial essay of PI-RADS pearls and pitfalls: toward less ambiguity and better practice. *Abdominal Radiology*, 1-16. (2024).
49. Oh JJ, Ahn H, Hwang SI., et al. Favorable intermediate risk prostate cancer with biopsy Gleason score of 6. *BMC urology*, 21, 1-7. (2021).
50. Scheenen TW, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer management: current status and future perspectives. *Investigative radiology*, 50(9), 594-600. (2015).
51. Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging curve-type analysis: is it helpful in the differentiation of prostate cancer from healthy peripheral zone?. *Radiology*, 275(2), 448-457. (2015).
52. Ziayee F, Mueller-Lutz A, Gross J, et al. Arterial input function for quantitative dynamic contrast-enhanced MRI to diagnose prostate cancer. *Diagnostic and Interventional Radiology (Ankara, Turkey)*, 28(2), 108-114. (2022).
53. Ding Y, Mo C, Din Q, et al. Prediction of T staging in PI-RADS 4–5 prostate cancer by combination of multiparametric MRI and 68Ga-PSMA-11 PET/CT. *BMC urology*, 23(1), 206. (2023).
54. Shen Y, Wu S. Value of dynamic contrast-enhanced MRI and DWI in diagnosis of prostate cancer and its pathological comparison. *Journal of Men's Health*, 19(12), 119-126. (2023).
55. Padhani AR, Barentsz J, Villeirs G et al. PI-RADS steering committee: the PI-RADS multiparametric MRI and MRI-directed biopsy pathway. *Radiology*, 292(2), 464-474. (2019).

56. Wang T, Ni Y, Liu L et al. Innovative Imaging Techniques for Advancing Cancer Diagnosis and Treatment. *Cancers*, 16(14), 2607. (2024).
57. Thomas M, Murali S, Simpson BSS, et al. Use of artificial intelligence in the detection of primary prostate cancer in multiparametric MRI with its clinical outcomes: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 13(8), e074009. (2023).
58. Gavade AB, Nerli R, Kanwal N, et al. Automated diagnosis of prostate cancer using mpMRI images: A deep learning approach for clinical decision support. *Computers*, 12(8), 152. (2023).
59. Biswas N, Chakrabarti S. Artificial intelligence (AI)-based systems biology approaches in multi-omics data analysis of cancer. *Frontiers in oncology*, 10, 588221. (2020).
60. Khalid U, Gurung J, Doykov M, et al. Artificial Intelligence Algorithms and Their Current Role in the Identification and Comparison of Gleason Patterns in Prostate Cancer Histopathology: A Comprehensive Review. *Diagnostics*, 14(19), 2127. (2024).
61. Liberini V, Laudicella R, Balma M., et al. Radiomics and artificial intelligence in prostate cancer: new tools for molecular hybrid imaging and theragnostics. *European radiology experimental*, 6(1), 27. (2022).
62. Martinez-Marroquin E, Chau M, Turner M., et al. Use of artificial intelligence in discerning the need for prostate biopsy and readiness for clinical practice: a systematic review protocol. *Systematic reviews*, 12(1), 126. (2023).
63. Mehralivand, H., Harmon, S. A., Shih, Jet all. (2020). Multicenter multireader evaluation of an artificial intelligence-based attention mapping system for the detection of prostate cancer with multiparametric MRI. *American Journal of Roentgenology*, 215(4), 903–912. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22573>:contentReference[oaicite:0]{index=0}
64. Feretzakis G, Juliebø-Jones P, Tsaturyan A., et al (2024). Emerging Trends in AI and Radiomics for Bladder, Kidney, and Prostate Cancer: A Critical Review. *Cancers*, 16(4), 810. (2024).
65. Karalis VD. (2024). The integration of artificial intelligence into clinical practice. *Applied Biosciences*, 3(1), 14-44.
66. Kanjee Z, Crowe B, Rodman A. Accuracy of a generative artificial intelligence model in a complex diagnostic challenge. *Jama*, 330(1), 78-80. (2023).



Bölüm 13

MİKRORNA'LARIN RENAL TRANSPLANTASYONDAKİ ROLÜ

Demet Kıvanç¹

Ayşe Erol Bozkurt²

1 Arş.Gör. Dr., İstanbul University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology demet.kivanc@istanbul.edu.tr ORCID No: 0000-0002-2451-5709

2 Öğr. Gör.Dr.; İstanbul University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology Ayse.erol@istanbul.edu.tr; bioayseerol@gmail.com ORCID No: orcid.org/0000-0003-4454-4651

Giriş:

Kodlanmayan RNA'ların evrimsel olarak korunan bir sınıfı olan mikroRNA'lar (miRNA'lar), transkripsiyon sonrası gen ifadesinin negatif düzenleyicileridir. MiRNA'ların, hedef mRNA'ya diziye özgü olarak bağlanması, translasyonel inhibisyon veya mRNA degradasyonu ile sonuçlanmaktadır. MiRNA düzensizliği, kanser, kardiyovasküler ve böbrek hastalığı dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde rol oynar. MiRNA sentezi, dört anahtar enzimi içeren kanonik bir yolla veya alternatif olarak mirtron yolu aracılığıyla gerçekleşir (Şekil 1).

Genomik olaylar veya düzenleyici enzimlerin inhibisyonu, bazı hastalıklarda miRNA düzensizliğine yol açabilir. MiRNA'lar sadece baskılayıcı işlevlerini hücre içinde gerçekleştirmekle kalmaz, aynı zamanda hormon ve/veya biyobelirteç olarak hareket ettikleri hücre dışı bölmeye de salınırlar. Hücre ölümü veya yaralanması sonucu pasif olarak salınmalarının yanı sıra, miRNA'lar ekzosomlar, mikroveziküller ve apoptotik cisimler dahil olmak üzere farklı tipteki hücre dışı veziküllerde aktif olarak da salgılanabilirler. Dolaşımdaki miRNA'lar, Argonaute (AGO) 2 proteinleri ve lipoproteinler dahil olmak üzere RNA bağlayıcı proteinlerle kompleksler oluşturur ve bu da onları RNAz bağımlı bozunmadan korur (Michell,2016).

Aynı zamanda miRNA'lar, transkripsiyon sonrası düzeyde gen ifadesinin epigenetik düzenleyicileridir. Hücreler arası iletişimde ve farklı organlar arasındaki çapraz iletişimde rol oynarlar (Bayraktar,2017; Zhang,2016). Homeostazın temel düzenleyicileri olarak, düzensizlikleri böbrek hastalığı da dahil olmak üzere çeşitli morbiditelerin altında yatar. Dahası, plazma ve idrar içindeki dikkate değer stabilite onları çekici biyobelirteçler yapar.

MikroRNA biyogenezi ve işlevi:

İnsan genomundaki mikroRNA kodlama bölgeleri, genler arası veya açıklamalı genlerin intronlarında bulunur. mikroRNA sentezi, çoğu mikroRNA'nın RNA polimeraz II tarafından birkaç kilobazlık, yerel sap-ilmek yapıları içeren birincil miR transkriptlerine (pri-miR) transkripsiyona uğradığı çekirdekte başlar. mikroRNA olgunlaşmasının ilk adımı, Drosha'dan (bir RNase III proteini) ve onun kofaktörü DiGeorge Sendromu Kritik Bölge 8'den (DGCR8) oluşan bir mikroşilemci kompleksi tarafından saç tokası yapısının sapında kesilmesidir; bu, öncül miR (pre-miR) olarak adlandırılan 70 nükleotitlik küçük bir saç tokası yapısını serbest bırakır. Nükleer işlemiden sonra, pre-miR'ler, Dicer adı verilen başka bir RNase enzimi tarafından terminal halkanın yakınında kesildikleri ve böylece yaklaşık 22 nükleotitlik bir miRNA dupleksi serbest bırakıldığı exportin 5 (XPO-5) tarafından sitoplazmaya aktarılır. Bu dupleks, miRNA kaynaklı susturma kompleksini (miRISC) oluşturmak için bir AGO proteinine yüklenir. Bir iplik (kılavuz iplik) biyolojik olarak aktif bir miRNA olarak AGO proteininde kalırken, diğer iplik (miR* olarak bilinen yolcu iplik)

NA'ların böbreğin gelişimi ve fizyolojisindeki rolleri ortaya konulmuştur (Shi,2008). İnsan kronik böbrek hastalığı çalışmalarında da, miRNA'ların büyüme faktörü $\beta 1$ aracılı fibrozisi dönüştürmede rol oynadığı bildirilmiştir (Trionfini,2015). Böbrek fizyolojisi ve patolojisindeki önemli rolleri nedeniyle, miRNA'lar böbrek nakli hastalarında greft durumu hakkında bilgi iletme potansiyeline de sahiptir.

Yapılan bir çalışmada böbrek nakli ortamında, akut T hücresi aracılı reddin greft dokusunda miR-142-5p, -155 ve -223 seviyelerinin ölçülmesiyle tahmin edilebileceğini bildirilmiştir (Anglicheau,2009). Başka bir çalışmada hem periferik kan mononükleer hücrelerinde hem de biyopsi materyalinde miR-142-3p ve miR-223'ün yüksek ekspresyonunun akut red ile normal greft fonksiyonu arasında ayırıcı bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (Soltaninejad,2015). İskemi-reperfüzyon kaynaklı böbrek hasarı, böbrek naklinden sonra greft fonksiyonu için ilk tehdittir. Proksimal tübüler epitel hücrelerinde Dicer ekspresyonu olmayan farelerin iskemi/reperfüzyon hasarına dirençli olduğu gösterilmiştir ve bu da iskemi/reperfüzyon hasarı patogenezinde miRNA'ların önemini ortaya koymaktadır (Wei,2010).

Böbrek Naklinde MiRNA'lar

Epigenetik modifikasyonların böbrek allotransplantasyon sonuçlarına katkıda bulunan çoklu biyolojik süreçlerde önemli bir rol oynadığı yapılan çalışmalar ışığında giderek daha fazla kabul edilmektedir (McCaughan,2012; Suárez-Álvarez,2013; Mlcochova,2014). Her bireyin epigenomunda benzersiz modifikasyonlar vardır. Bu nedenle epigenetik, bir bireyin bir hastalığa nasıl yanıt verdiğinin güçlü bir belirleyicisidir (Murrell,2013). Hem alıcı hem de organ bağışçısı genotipleri, nakilden önce bile sürekli ve dinamik epigenetik modifikasyonlara uğramaktadır (LaMere,2013; Schildberg,2010).

-İskemi reperfüzyon hasarında mikroRNA'lar:

İskemi reperfüzyon hasarı, böbrek nakli dahil olmak üzere çeşitli klinik ortamlarda ortaya çıkan ve doku hipoksisi ile karakterize karmaşık bir olgudur. İskemik dönemde, dokular normal metabolizmayı ve enerji homeostazını korumak için gereken oksijen ve besinlerden mahrum kalır (Menke,2014). İskemi reperfüzyon hasarı, erken ve geç inflamasyon ve fibrozis dahil olmak üzere bir dizi patolojik tepkiye neden olur ve bu da hücre ve organ greft yaranmasına yol açar (Menke,2014; Ponticelli,2014). Böbrek naklinde, bu lezyonlar kronik renal allotransplant disfonksiyonuna yol açarak bozulmuş kısa vadeli allotransplant fonksiyonu, gecikmiş greft fonksiyonu ve uzun vadeli greft sağkalımı ile ilişkilidir (Menke,2014; Ponticelli,2014; Cravedi, 2014; De-necke, 2014; Cooper, 2013).

İskemi reperfüzyon hasarının başlıca nedenlerinden biri, oksijen ve hidroksil serbest radikallerinin üretimiyle reperfüzyonda oluşan doğal oksidatif

hasardır (Kleikers,2012; Gang,2014). Bu reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, proteinler, lipitler ve DNA dahil olmak üzere çeşitli hücresel bileşenlere zarar veren yaygın bir altta yatan mekanizmadır.

Epigenetik mekanizmalar arasında, gen ifadesinin miRNA'lar aracılığıyla düzenlenmesi en dinamik olanıdır (Curtale,2013). Birkaç çalışma, miRNA'ların iskemik reperfüzyon hasarında işlevsel bir rolü olduğunu öne sürmüştür (Eltzschig,2011). Bazı böbrek iskemik reperfüzyon hasarı modelleri çalışmaları, miR-21, miR-7 ve miR-192 dahil olmak üzere birkaç miRNA'nın yukarı düzenlendiği, miR-322 gibi miRNA'ların ise aşağı düzenlendiği gösterilmiştir (Godwin,2010; Wei,2010).

MiRNA'ların gecikmiş iskemik ön koşullandırma yoluyla böbrek korumasındaki rolü ile ilgili de literatürde çalışmalar mevcuttur (Hu, 2014). Özellikle, bir çalışmada 15 dakikalık böbrek iskemik ön koşullandırmasının miR-21 ekspresyonunu 4 saate kadar önemli ölçüde artırdığı ve 4 gün sonra indüklenen iskemik reperfüzyon hasarını önemli ölçüde hafiflettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada iskemik ön koşullandırma sırasında verilen bir anti-miR-21, miR-21'i devre dışı bırakmış ve fare böbreğinde müteakip iskemik reperfüzyon hasarını önemli ölçüde şiddetlendirmiştir. miR-21'in devre dışı bırakılması, miR-21'in proapoptotik hedef geni olan programlanmış hücre ölüm proteini 4'ün (PDCD4) önemli ölçüde yukarı regülasyonuna ve tübüler hücre apoptozunun önemli ölçüde artmasına neden olmuştur. İskemik ön koşullandırma olmaksızın miR-21'in susturulması ise iskemik reperfüzyon hasarını iyileştirmemiştir. Diğer bir çalışma, yukarı düzenlenen miR-21'in daha düşük plazma kan üre azotu (BUN) ve kreatinin seviyelerine, daha düşük histopatolojik skorlara ve PDCD4 mRNA ve aktif kaspaz-3, kaspaz-8 protein ifadelerinde azalmaya sahip olduğunu gösteren bir iskemik reperfüzyon fare modelinde, miR-21'in böbrek iskemik reperfüzyon hasarı durumunda PDCD4 geni ve aktif kaspaz 3 ve 8 fragmanlarının ifadesini baskılayarak anti-apoptotik özelliklere sahip olduğunu desteklemektedir (Xu,2012). MiR-21'in iskemik reperfüzyon hasarı üzerindeki çeşitli etkilerinin, miR-21 hedef genlerinin ifadesindeki zamansal değişikliklerden ve iskemik reperfüzyon hasarı patolojisinin farklı aşamalarındaki yol tutulumundan kaynaklanması muhtemeldir (Xu,2014).

Başka bir grup araştırmacı, miR-127'nin bir sıçan modelinde in vitro ve in vivo iskemik reperfüzyon sırasında sürekli olarak düzensizleştiğini belirlemiştir. MiR-127'nin hipoksi-indüklenebilir faktör 1α (HIF-1α) tarafından biyoförmatik olarak düzenlendiği ve kinezin ailesi üyesi 3B'yi (KIF3B) hedef aldığı bildirilmiştir (Aguado-Fraile,2012). Ancak, miR-127'nin HIF-1α tarafından düzenlenmesi bu çalışmada deneysel olarak doğrulanamamıştır. Ayrıca, Bijkerk ve ark.'ları (Bijkerk,2014) çalışmalarında miR-126'nın fareleri iskemi sonrası akut böbrek hasarından koruduğunu göstermiştir.

Bazı çalışmalarda endotel progenitör hücreleri tarafından salgılanan miRNA ile zenginleştirilmiş mikroveziküllerin (MV'ler), fare böbreğinde iskemik reperfüzyon hasarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Cantaluppi,2012). Mikroveziküllerin RNA içeriği, proliferasyonu, anjiyogenezisi ve apoptozu düzenleyen miRNA'larla zenginleştirilmiştir. Lorenzen ve ark. (Lorenzen,2014), miR-24 antagonizmasının in vivo renal reperfüzyon hasarını önlediğini göstermiştir. İskemik reperfüzyon hasarının indüklenmesinden önce miR-24'ü hedef alan bir antisens oligonükleotid ile tedavi, böbrek fonksiyonlarında önemli bir iyileşme ile sonuçlanmış olup araştırmacılar bu etkiyi, miR-24'ün susturulmasının bir sonucu olarak hedef genler HO-1 ve H2A.X yoluyla böbrekte iskemik hakareten sonra apoptotik yanıtın azalması ile ilişkilendirmiştir (Lorenzen,2014).

-Akut rejeksiyon ve tolerans indüksiyonunda miRNA'lar:

MiRNA'ların akut rejeksiyon tanısı ve tedaviye yanıt için biyobelirteç olarak potansiyeli, nakil alanında kritik bir etkiye sahip olabilir. Sui ve arkadaşları (Sui,2008), böbrek naklinden sonra akut rejeksiyonda farklı şekilde ifade edilen 20 mikroRNA'yı tanımladılar. Ancak bu çalışmanın küçük örneklem boyutu ve birleştirilmiş örneklerin kullanımı gibi bazı sınırlamaları olduğunu da bildirdiler. Yapılan bir çalışmada (Anglicheau,2009), miR-142-5p, -155, -223, -10b, -30a-3p ve let-7c'nin greft içi düzeylerinin insan böbrek allotransplantlarında akut rejeksiyon için tanısal olduğu öne sürülmüştür.

Başka bir çalışmada, akut rejeksiyonlu üç hastanın biyopsilerinde protein, mRNA, miRNA ve uzun ncRNA arasındaki veri entegrasyonunu kullanarak red mekanizmaları araştırılmış ve akut rejeksiyonlu biyopsilerde aktive olan ve 12 miRNA ve 32 uzun ncRNA ile korelasyon gösteren beş transkripsiyon faktörü tanımlanmıştır (Sui,2013).

Lorenzen ve arkadaşları (Lorenzen,2011), miRNA'ların idrarda da tespit edilebilir olup olmadığını ve akut rejeksiyonlu hastalarda biyobelirteç olarak hizmet edip edemeyeceğini değerlendirdikleri çalışmalarında, miR-10a, miR-10b ve miR-210'un, akut rejeksiyonlu hastaların idrarında güçlü bir şekilde düzensizleştiğini tespit ettiler. Başka bir çalışmada (Danger,2013), kronik anti-kor aracılı rejeksiyon veya stabil greft fonksiyonuna sahip böbrek nakli alıcılarının periferik kan mononükleer hücrelerinde (PKMH) miRNA'ların ekspresyon profili incelenmiş, PKMH'de farklı şekilde ifade edildiği belirlenen 257 miRNA arasında, kronik anti-kor aracılı rejeksiyon ile en ilişkili olabilecek 10 miRNA seçilmiş ve bu bulgu ana bileşen analizi kullanılarak hastaları sınıflandırmak için kullanılmıştır. Yeni bir hasta grubundan alınan PKMH kullanılarak yapılan bağımsız bir doğrulamada, miR-142-5p, anti-kor aracılı rejeksiyon belirteci olarak doğrulanmıştır. Ek olarak, miR-142-5p kronik anti-kor aracılı rejeksiyonlu hastaların eşleştirilmiş böbrek biyopsilerinde artmıştır. Bu veriler miR-142-5p'nin PKMH'de veya biyopsilerde kronik anti-kor aracılı rejeksiyonda bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

-Böbrek Greft fibrozunda mikroRNA'lar:

MiRNA'lar çeşitli mekanizmalar aracılığıyla doku fibrogenezini etkileyebilir (Kato,2013; Pottier,2014). MiRNA'lar hem fibrojenik hem de fibrozis baskılayıcı sinyal yollarının temel alt akış bileşenleri olabilir ve miRNA ifadesindeki değişiklikler bu yolların aktivasyonunu takiben biyolojik yanıtı doğrudan etkiler (Pottier,2014). Bu miRNA'lar fibrozis meydana geldiğinde sürekli olarak aşağı düzenlenir ve düşük ifadeleri hücre dışı matris ile ilişkili genlerin yukarı düzenlenmesiyle ilişkilidir (Wang,2012).

miR-200 ailesinin üyeleri, TGF β 'nin indüklediği epitel-mezenkimal geçişten (EMT) sonra aşağı düzenlenir ve normal epitel fenotipinin koruyucuları olarak görev yaparlar (van Rooij,2008). Zeb1 ve Zeb2 gibi mezenkimal transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla TGF- β sinyalleme, EMT'nin güçlü bir indükleyicisidir. Aksine, miR-200'lerin ayrıca EMT'yi inhibe edebilen ve fibrozu önleyebilen TGF- β 2'yi baskıladığı tahmin edilmektedir (Kriz,2011; Korpai,2008). Ancak, in vivo EMT'nin varlığına ilişkin tartışmaların bir sonucu olarak, miR-200 ve EMT'nin böbrekteki rolünü açıklığa kavuşturmak için ek in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan bir çalışmada miR-200 ailesinin farelerde üreter tıkanıklığından sonra yukarı düzenlendiği ve miR-200b'nin güçlü bir şekilde indüklendiği gösterilmiştir (Oba,2010). Kronik renal allograft disfonksiyon tanısı konulan böbrek nakli hastalarının idrar hücre peletlerinde yapılan bir miRNA çalışmasında 22 miRNA'nın, kronik interstisyel fibroz (IF) ve tübüler atrofi (TA) ile greft biyopsisi yapılan hastaların idrar örneklerinde farklı şekilde ifade edildiği ve miR-200'ün aşağı düzenlendiği bildirilmiştir (Maluf,2014). Aynı araştırmacıların yaptığı diğer bir çalışmada miR-200 ailesinin, histolojik allotransplant hasarı belirginleşmeden önce, böbrek naklinden sonra erken dönemde IF/TA'ya ilerleyen hastalardan alınan örneklerde farklı şekilde ifade edildiği bildirilmiştir.

Literatürde yer alan bazı çalışmalarda TGF- β sinyallemesinin miRNA'nın transkripsiyon sonrası işlenmesini geliştirerek miR-21 sentezini desteklediği bildirilmiştir (Chung,2013). Buna karşılık, miR-21, inhibitör bir Smad olan Smad7'yi inhibe ederek TGF- β sinyallemesinin amplifikasyonuna yol açarak fibrotik bir yanıtı neden olmaktadır (Zhong,2011). Lin ve arkadaşları, çalışmalarında SMAD7'nin miR-21'in doğrudan bir hedefi olduğunu ve miR-21'in aşırı ekspresyonunun sıçan böbrek tübüler epitel hücrelerinin çoğalmasını engelleyebileceğini gösterdiler (Lin,2014). MiR-21 ayrıca ERK sinyalleme yolunun aktivasyonu yoluyla fibrozu desteklemekte ve bu da apoptozisin inhibisyonu ve fibroblastların çoğalmasının desteklenmesiyle sonuçlanmaktadır (Maluf,2014).

Sonuç: Epigenetik, transplantasyonda önemi her geçen gün daha da iyi anlaşılan bir alandır. Epigenetik modifikasyonlar, nakil başarısını etkileyen biyolojik süreçlerde önemli bir rol oynar. Transplantasyon, bağımsız epigenetik

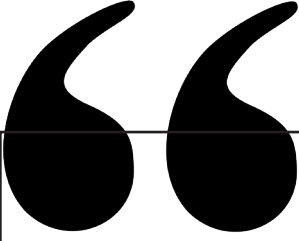
değişikliklere sahip iki genomun (donör organ ve alıcı) ortak bir fenotipe yol açması nedeniyle karmaşık bir modeldir. Mevcut literatür verileri miRNA'ların insan böbrek allotransplant durumunu değerlendirmek için sağlam moleküler belirteçler olabileceğini göstermektedir ancak sonuçları doğrulamak ve tanısal ve prognoz potansiyellerini kapsamlı bir şekilde araştırmak için daha büyük klinik prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Referanslar:

- Aguado-Fraile, E., Ramos, E., Saenz-Morales, D. et al. (2012). miR-127 protects proximal tubule cells against ischemia/reperfusion: identification of kinesin family member 3B as miR-127 target. *PLoS One*; 7: e44305.
- Anglicheau, D., Sharma, V.K., Ding, R., et al. (2009). MicroRNA expression profiles predictive of human renal allograft status. *Proc Natl Acad Sci USA*; 106: 5330–5335.
- Bayraktar, R., Van Roosbroeck, K., Calin, G.A., (2017). Cell-to-cell communication: MicroRNAs as hormones. *Mol Oncol* 11: 1673–1686.
- Bijkerk, R., van Solingen, C., de Boer, H.C., et al. (2014). Hematopoietic microrna-126 protects against renal ischemia/reperfusion injury by promoting vascular integrity. *J Am Soc Nephrol*;25:1710.
- Cantaluppi, V., Gatti, S., Medica, D., et al. (2012). Microvesicles derived from endothelial progenitor cells protect the kidney from ischemia-reperfusion injury by microRNA-dependent reprogramming of resident renal cells. *Kidney Int.* 82:412.
- Chung, A.C., Yu, X., Lan, H.Y. (2013). MicroRNA and nephropathy: emerging concepts. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 6:169.
- Cooper, J.E., Wiseman, A.C. (2013). Acute kidney injury in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 22:698.
- Cravedi, P., Heeger, P.S. (2014). Complement as a multifaceted modulator of kidney transplant injury. *J Clin Invest.*;124:2348.
- Curtale, G., Citarella, F. (2013). Dynamic nature of noncoding RNA regulation of adaptive immune response. *Int J Mol Sci.*; 14:17347.
- Danger, R., Paul, C., Giral, M., et al. (2013). Expression of miR-142–5p in peripheral blood mononuclear cells from renal transplant patients with chronic antibody-mediated rejection. *PLoS One*, 8:e60702.
- Denecke, C., Tullius, S.G. (2014). Innate and adaptive immune responses subsequent to ischemia-reperfusion injury in the kidney. *Prog Urol.*; 24 Suppl 1:S13.
- Eltzschig, H.K., Eckle, T. (2011). Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med*; 17:1391.
- Gang, G.T., Hwang, J.H., Kim, Y.H., et al. (2014). Protection of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 against renal ischemia/reperfusion injury in mice. *Free Radic Biol Med.*; 67:139.
- Godwin, J.G., Ge, X., Stephan, K., Jurisch, A., Tullius, S.G., Iacomini, J. (2010). Identification of a microRNA signature of renal ischemia reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 107:14339.
- Hu, H., Jiang, W., Xi, X., Zou, C., Ye, Z. (2014). MicroRNA-21 attenuates renal ischemia reperfusion injury via targeting caspase signaling in mice. *Am J Nephrol.*; 40:215.

- Kato, M. (2013). TGF- β -induced signaling circuit loops mediated by microRNAs as new therapeutic targets for renal fibrosis? *Kidney Int.*; 84:1067.
- Kleikers, P.W., Wingler, K., Hermans, J.J., et al. (2012). NADPH oxidases as a source of oxidative stress and molecular target in ischemia/reperfusion injury. *J Mol Med (Berl.)*; 90:1391.
- Korpai, M., Lee, E.S., Hu, G., Kang, Y. (2008). The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2. *J Biol Chem.*; 283:14910.
- Kriz, W., Kaissling, B., Le Hir, M. (2011). Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy? *J Clin Invest.*; 121:468.
- LaMere, S.A., Komori, H.K., Salomon, D.R. (2013). New opportunities for organ transplantation research: epigenetics is likely to be an important determinant of the host immune response. *Epigenomics*; 5:243.
- Ledeganck, K.J., Gielis, E.M., Abramowicz, D., Stenvinkel, P., Shiels, P.G., Van Craenenbroeck, A.H. (2019). MicroRNAs in AKI and Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7;14(3):454-468.
- Lin, L., Gan, H., Zhang, H., et al. (2014). MicroRNA-21 inhibits SMAD7 expression through a target sequence in the 3 untranslated region and inhibits proliferation of renal tubular epithelial cells. *Mol Med Rep.*;10:707.
- Lorenzen, J.M., Kaucsar, T., Schauerte, C., et al. (2014). MicroRNA-24 antagonism prevents renal ischemia reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*;25:2717.
- Lorenzen, J.M., Volkmann, I., Fiedler, J., et al. (2011). Urinary miR-210 as a mediator of acute T-cell mediated rejection in renal allograft recipients. *Am J Transplant*; 11:2221.
- Maluf, D.G., Dumur, C.I., Suh, J.L., et al. (2014). The urine microRNA profile may help monitor post-transplant renal graft function. *Kidney Int*; 85:439.
- McCaughan, J.A., McKnight, A.J., Courtney, A.E., Maxwell, A.P. (2012). Epigenetics: time to translate into transplantation. *Transplantation*; 94:1.
- Menke, J., Sollinger, D., Schamberger, B., Heemann, U., Lutz, J. (2014). The effect of ischemia/reperfusion on the kidney graft. *Curr Opin Organ Transplant.*; 19:395.
- Michell, D.L., Vickers, K.C. (2016). Lipoprotein carriers of microRNAs. *Biochim Biophys Acta* 1861[12 Pt B]: 2069–2074.
- Mlcochova, H., Hezova, R., Stanik, M., Slaby, O. (2014). Urine microRNAs as potential noninvasive biomarkers in urologic cancers. *Urol Oncol.*;32:41.e1.
- Murrell, A., Hurd, P.J., Wood, I.C. (2013). Epigenetic mechanisms in development and disease. *Biochem Soc Trans*; 41:697.
- Oba, S., Kumano, S., Suzuki, E., et al. (2010). miR-200b precursor can ameliorate renal tubulointerstitial fibrosis. *PLoS One.*; 5:e13614.
- Ponticelli, C. (2014). Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.*; 29:1134.

- Pottier, N., Cauffiez, C., Perrais, M., Barbry, P., Mari, B. (2014). FibromiRs: translating molecular discoveries into new anti-fibrotic drugs. *Trends Pharmacol Sci.*; 35:119.
- Schildberg, F.A., Hagmann, C.A., Böhnert, V., Tolba, R.H. (2010). Improved transplantation outcome by epigenetic changes. *Transpl Immunol.*; 23:104.
- Shang, R., Lee, S., Senavirathne, G., Lai, E.C. (2023). microRNAs in action: biogenesis, function and regulation. *Nat Rev Genet.*;24(12):816-833. doi: 10.1038/s41576-023-00611-y.
- Shi, S., Yu, L., Chiu, C., et al. (2008). Podocyte-selective deletion of dicer induces proteinuria and glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.*; 19: 2159–2169.
- Soltaninejad, E., Nicknam, M.H., Nafar, M., et al. (2015). Differential expression of microRNAs in renal transplant patients with acute T-cell mediated rejection. *Transpl Immunol.*; 33: 1–6.
- Suárez-Álvarez, B., Baragaño Raneros, A., Ortega, F., López-Larrea, C. (2013). Epigenetic modulation of the immune function: a potential target for tolerance. *Epigenetics.*; 8:694.
- Sui, W., Dai, Y., Huang, Y., Lan, H., Yan, Q., Huang, H. (2008). Microarray analysis of MicroRNA expression in acute rejection after renal transplantation. *Transpl Immunol.*; 19:81.
- Sui, W., Lin, H., Peng, W., et al. (2013). Molecular dysfunctions in acute rejection after renal transplantation revealed by integrated analysis of transcription factor, microRNA and long noncoding RNA. *Genomics.*; 102:310.
- Trionfini, P., Benigni, A., Remuzzi, G. (2015). MicroRNAs in kidney physiology and disease. *Nat Rev Nephrol.*; 11: 23–33.
- van Rooij, E., Sutherland, L.B., Thatcher, J.E., et al. (2008). Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 105:13027.
- Wang, B., Komers, R., Carew, R., et al. (2012). Suppression of microRNA-29 expression by TGF- β 1 promotes collagen expression and renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.*; 23:252.
- Wei, Q., Bhatt, K., He, H.Z., Mi, Q.S., Haase, V.H., Dong, Z. (2010). Targeted deletion of Dicer from proximal tubules protects against renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.*; 21: 756–761.
- Xu, X., Kriegel, A.J., Jiao, X., et al. (2014). miR-21 in ischemia/reperfusion injury: a double-edged sword? *Physiol Genomics.*; 46:789.
- Xu, X., Kriegel, A.J., Liu, Y., et al. (2012). Delayed ischemic preconditioning contributes to renal protection by upregulation of miR-21. *Kidney Int.*; 82:1167.
- Zhang, W., Zhou, X., Zhang, H., Yao, Q., Liu, Y., Dong, Z. (2016). Extracellular vesicles in diagnosis and therapy of kidney diseases. *Am J Physiol Renal Physiol* 311: F844–F851.
- Zhong, X., Chung, A.C., Chen, H.Y., Meng, X.M., Lan, H.Y. (2011). Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.*; 22:1668.



Bölüm 14

NANOTEKNOLOJİNİN FARMAKOLOJİDEKİ ÖNEMİ

Serap KORKMAZ¹

Sevda Gökçe Yılmaz²

1 Öğr. Gör., Orcid: 0000-0002-8119-8471

Kayseri Üniversitesi,
Safiye Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksekokulu
Veterinerlik Bölümü

2 Öğr. Gör., Orcid: 0000-0002-3100-9193

Kayseri Üniversitesi,
Yeşilhisar Meslek Yüksekokulu,
Bitkisel Ve Hayvansal Üretim Bölümü

GİRİŞ

Nanoteknoloji, maddenin atomik ve moleküler düzeyde özelliklerinin incelenmesini ve mühendisliğini gerçekleştirerek maddeye ait yeni özelliklerin keşfedilmesini sağlamaktadır. Nanoteknoloji özellikle 100 nm'nin altındaki madde boyutunda materyallerin sentezi ve bu boyutta gerçekleşen fiziksel, kimyasal ve biyolojik olayların anlaşılması ve kontrolü için fonksiyonel materyaller, cihazlar ve sistemler geliştirmeyi hedeflemektedir. Nanoboyut, metrenin milyarda biri ölçeğidir (Berk ve Akkurt, 2012; Güneşoğlu, 2009; Kocaefe, 2007).

Madde üzerinde çalışan farklı bilim dallarının özellikle son yıllarda yöneldiği nanobilim ve nanoteknoloji, geniş bir gelişme potansiyeline sahiptir. Bu teknoloji; sağlık, fizik, kimya, biyoloji, malzeme bilimi, enerji, çevre, ziraat ve veteriner alanlarında sıklıkla kullanılır hale gelmiştir. Bu alanlara; insan sağlığının korunması, ilaç geliştirme, tanı, tedavi, hastalık ve travmatik yaralanmaların önlenmesi, ağrı yönetimi, insan sağlığının korunması, su arıtma, bilgi ve iletişim teknolojileri, dayanıklı ve hafif malzemelerin üretimi gibi uygulamalar örnek gösterilebilir (Sahoo, Parveen ve Panda, 2007; Singh ve ark., 2009). Özellikle sağlık uygulamalarında ilaç dağıtım sistemleri, farmakoloji, rejeneratif tıp, tanı ve hasta takip cihazları konularındaki gelişmeler, bu alandaki araştırmaların merkezinde yer almaktadır (Staggers ve ark., 2008). Nanoteknolojinin bu alanlarda inovatif bir şekilde uygulanması ile birlikte, ilaçlar hedef hücre ve dokulara yönlendirilebilmekte, tıkanmış damarlar açılabilen ve hasta dokuları onarılmaktadır (Kocaefe, 2007).

Ayrıca, gen onarımını gerçekleştirebilecek nanorobotların vücut içerisine entegre edilmesi ve DNA içindeki bilgilere ulaşabilmesi, kistik fibrozis ve Huntington hastalığı gibi genetik rahatsızlıkların önlenmesinin önünü açacaktır (Botstein ve Risch, 2003). Sağlık alanında birçok soruna devrim niteliğinde çözümler sunabilen nanoteknoloji temelli uygulamalar, bazı riskleri de beraberinde getirmektedir.

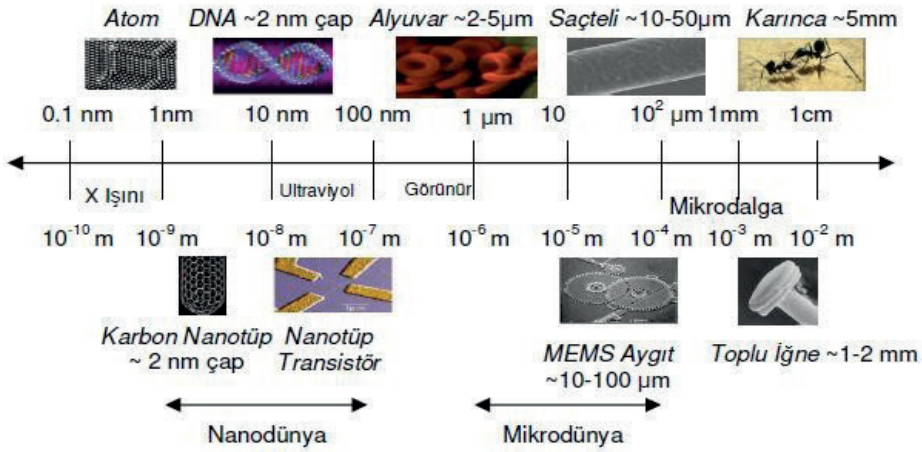
Bu derleme makalenin amacı, sağlık alanına yansıyan nanoteknolojik gelişmeler ile bu gelişmelerin doğurabileceği risklerin ve farmakolojik öneminin belirlenmesidir.

1. Nanoteknoloji Tanımı

Nanoteknoloji, maddenin atomik veya moleküler boyutta işlenerek mikroskobik boyuttaki ürünlerin üretilmesi sürecini tanımlayan bir terimdir (Ateş, H., Bahçeci, E.; 2015). Bazı kaynaklarda nanoteknoloji, moleküler ve atomik seviyede gerçekleştirilen çalışmaları ifade etmekte iken bazı kaynaklarda ise tanecik boyutu 100 nm'nin altında olan maddeler üzerinde uygulamalar gerçekleştiren bir alan olarak sınıflandırılmaktadır. İncelenen malzemelerin gerçek boyutlarını dikkate alırken, uygun boyut aralıkları genellikle

100 nm'nin altı olarak tanımlanmakta iken 1 mikrondan (μm) daha küçük boyutlar ise nadiren belirtilmektedir (Akbarzadeh ve ark., 2013)

Nanoteknoloji, bir başka deyişle son derece küçük yapıların işlevselliği ile ilgilidir. “Nano” öneki, Yunanca kökenli olup “cüce” anlamına gelir; ayrıca çok küçük veya minyatür boyutları ifade etmekte kullanılmaktadır. Bu teknoloji, bireysel atomlar, moleküller veya bileşenlerin belirli yapılar oluşturmak üzere bir araya getirilmesiyle, özel mukavemet özelliklerine sahip materyaller ve cihazların üretilmesini amaçlamaktadır (Botstein D, Risch N., 2003).



Şekil 1. Nano ve Mikro Boyut Kıyaslaması (Duffin R, Mills Nl, 2007)

1.1. Nanoteknoloji Tarihçesi

1959 yılında Amerikan Fizik Topluluğu'nda konuşan fizikçi Richard Feynman'ın "There's Plenty of Room at the Bottom" (Aşağıda daha çok yer var) ifadesiyle nanoteknolojinin ilk adımları atılmış ve bu terim, 1974 yılında Taniguchi tarafından ilk kez kullanılmıştır. 1981 yılında, atomların bireysel olarak incelenmesine olanak sağlayan Tarama Tünel Mikroskobu (STM) geliştirilmiştir. 1985 yılında, "bucky ball" adı verilen karbon 60 (C60) fulleren keşfedilmiştir. Nanoteknoloji alanında ilk kitap olan "Engines of Creation" K. Eric Drexler tarafından 1986 yılında yayımlanmıştır. 1989 yılında, IBM logosu bireysel atomlarla oluşturulmuştur. Nanomateryaller ailesinin önemli üyesi olan karbon nanotüpler S. Iijima tarafından 1991 yılında keşfedilmiştir. R. Freitas, "Nano Tıp" başlıklı ilk nano tıbbi kitabını 1999 yılında yayımlamıştır. 2000 yılında ise Türkiye'de ulusal nanoteknoloji girişimi başlatılmıştır. 2001 yılında, nanometre ölçeğinde elektronik cihazlar üzerine teorik geliştirmeler gerçekleştirilmiş ve karbon nanotüpler kullanılarak nano tellerin sentezine yönelik buluşlar için Feynman Ödülü verilmiştir. Bu ödül, ayrıca yeni mal-

zeme ve materyallerin elektronik ve moleküler yapılarının modellenmesi ve tek molekülü biyolojik motorların nano ölçekli silikon cihazlarla entegrasyonuna dair yenilikçi çalışmalar için de verilmiştir. 2004 yılında, gelişmiş nanoteknoloji ile ilişkili ilk politika konferansı gerçekleştirilmiş, nano mekanik sistemler için ilk merkez kurulmuş ve istikrarlı protein yapıları tasarlamak amacıyla yeni enzim üretim çalışmaları başlatılmıştır. 2005 ve 2010 yılları arasında, kullanım sırasında durumlarını değiştiren robotik, üç boyutlu ağlar ve aktif nano ürünler gibi üç boyutlu nano sistemler geliştirilmiştir. Moleküler nanoteknolojinin başlangıç dönemi ise 2011 yılı olarak kabul edilmektedir.

1.2. Nanoteknolojinin Özellikleri

Günümüzde, **nanoteknoloji**, moleküler düzeyde yeni organizasyonlara sahip büyük yapılar üretme olanağı sunmaktadır (Durna Z., 2012, Damgacıoğlu, A. B, 2011, Derman S., Kızılbey K., 2013). Yapılan araştırmalar, yaklaşık 1 nanometre (10^{-9} m) boyutundaki izole moleküllerin yapısal özelliklerinin, yaklaşık 10^{-9} ile 10^{-7} m aralığında önemli değişiklikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Nanoteknoloji, maddenin makro boyutlarından farklı ve yeni fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip nano boyuttaki maddeleri incelemektedir (Etheridge M.L., Campbell S.A., 2013, Meetoo D, And Lappin M., 2009). Nanoteknoloji, atomik ve moleküler düzeydeki yapı ve cihazları kontrol ederek, bunların nasıl üretileceğini ve kullanılacağı üzerine odaklanmaktadır (Kahraman, D., 2010, Nanoscience And Nanotechnologies, 2017, Nanotechnology And Medicine, 2017). Farklı özelliklerdeki nano yapıların stabiliteğini koruyarak mikron ve makro boyutlara dönüştürebilmek, nanoteknoloji temelli çalışmaların başarısının anahtarı olacaktır (Kocaefe Ç., 2007, Kut D, Güneşoğlu C., 2005).

Mikron ve makro boyutlardan farklı olarak nanoyapı taşlarının sahip olduğu bazı yüzey özellikleri, çeşitli uygulama alanlarında önemli bir etki yaratmıştır (Öztürk, Ö., 2008, Nehru Mr, Singh Po., 2008). Sertlik ve çizilmeye karşı dayanıklılık gibi mekanik özellikler, materyallerin ve ekipmanların yıpranmaya karşı korunmasına olanak sağlamıştır. Yüzeylerin anti-yapışkan, hidrofilik veya hidrofobik özellikleri, kirlenmeyen ve kendi kendini temizleyebilen tekstil ürünleri, seramik yüzeyler ve camlar geliştirilmiştir (Güvenç D, Gökmen S., 2022, Jain, Nk, 2007). Yalıtkanlık ve ısı dayanıklılığı gibi termal ve kimyasal özellikler, ısıya dayanıklı ve termal yalıtım malzemelerin üretiminde kullanılmaktadır. Biyoyumluluk ve anti-mikrobiyal özellikler sayesinde antibakteriyel tıbbi gereçler ve biyoyumlu implantlar üretilmiştir (Li W, Ma X., 2011, Medina C, ve ark., 2007, Medical Devices And Methods, 2017). Dielektrik özelliklerinden dolayı transistörler, manyetizmaya dayanıklı sensörler ile anti-yansıma, elektro-kromatik ve foto-kromatik özellikler sayesinde ise anti-yansıtıcı camlar ve güneş pilleri üretilmiştir (Oruçoğlu, P., 2007, Shatkin Ja, Abbott Lc, ve ark, 2010).

1.3. Nanoteknoloji Kullanım Alanları

Nanoteknoloji, farklı bilim dallarını kapsayan multidisipliner bir çalışma alanıdır. Kimya, tıp, biyoloji, veterinerlik, elektronik, ziraat, malzeme bilimi ve fizik gibi çeşitli disiplinlerden birçok araştırmacı, nanoteknoloji alanında çalışmalar yürütmektedir (Tocco I, Zavan B., 2012, Streletskiy A., Zabavnikov V.,2015).

Nano düzeyindeki malzemelerin sunmuş olduğu üstün fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler sayesinde, canlıların günlük yaşantısında iç içe olduğu birçok alanda ve sektörde inovatif ticari ürünlerin geliştirilmesi mümkün hale gelmektedir (Salehahmadi Z, Hajliasgari F., 2013, Üstün Alkan F, Anlaş C., 2022). Nanoteknoloji temelli materyallerin ve uygulamaların çok farklı alanlarda kullanılmasının temel nedeni, malzemelerin nanoboyutta makro-boyuttan farklı özellikler sergilemesidir (Zhang L, Keogh S., 2013, Shimada A, Kawamura N., 2006). Örneğin, makro boyutta altın (külçe altın vb.) inert olmasından dolayı başka maddelerle reaksiyona girme eğiliminde değilken, nanoboyutta bu durum değişmektedir. Bu özellik, araştırmacıların mevcut maddelerin nano boyuttaki özelliklerini inceleyerek yeni kullanım alanları keşfetmelerinin önünü açmaktadır. Kendi kendini temizleme özelliğine sahip boyalardan, kir tutmayan kumaşlara, kanserli hücrelerin vücuda zarar vermeden yok edilmesi uygulaması olan magnetoterapiye ve hatta tek bir şarbon mikrobu algılama seviyesinde sensör sistemlerinin geliştirilmesi gibi çok çeşitli nanoteknolojik gelişmeler hızla ilerlemektedir (Singh N, Manshian B, 2009).

Nanoteknoloji, birim kütle başına daha geniş yüzey alanı sunan materyalleri kullanarak ürün maliyetlerinin düşürülmesi, daha yüksek mukavemete sahip, kaliteli, uzun ömürlü, küçük, hafif ve daha fonksiyonel ürün ve cihazların geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Soffar,H., 2017, Üreyen Me, Çavdar A, 2009). Minyatürleşmenin önünü açan ve ağırlıklı olarak minyatür ssitemler üzerine çalışan nanoteknoloji; üretimde daha az malzeme kullanımı, daha az enerji tüketimi, daha ekonomik ve kolay nakliye olanağı sunmaktadır (Yula E, Deveci Ö., 2010, Zhou, J.; 2020).

Nanoteknoloji temelli ürünlerin uygulama alanları genel olarak yedi ayrı alanda toplanabilir;(Yokoyama, M. J, 2005)

- 1.3.1. Malzeme ve imalat sektörü
- 1.3.2. Bilgisayar ve elektronik teknolojileri
- 1.3.3. Uzay ve havacılık teknolojileri
- 1.3.4. Enerji ve çevre sektörü
- 1.3.5. Tarım ve biyoteknoloji sektörü
- 1.3.6. Savunma sanayi
- 1.3.7. Tıp ve sağlık sektörü

1.3.1. Tıp ve Sağlık Sektörü

Nanoteknoloji, hali hazırda tıp ve sağlık alanlarına önemli derecede katkılar sunmuş olmak ile birlikte gelecekte de bunun büyük bir ivme ile devam etmesi öngörülmektedir. Bu teknoloji, yenilikçi ve etkisi yüksek ilaç taşıyıcı sistemlerinin üretilmesinde, sinir rejenerasyon çalışmalarında, erken tanı, görüntüleme ve teşhis uygulamalarında ve sağlıklı beslenme ürünlerinin geliştirilmesinde kritik rol oynamaktadır. Örnek olarak ülkelerin ulusal kanser enstitüleri, kanser türlerinin tespiti, erken teşhis ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi amacıyla nanoteknolojiyi araştırmalarında kullanmaktadır (Sarı AB, Güneş Y., 2022, Tang M, Lei L, 2010).

Nanoteknoloji, tıp alanında pasif yapıların ötesine geçerek aktif yapıların keşfi, daha hedefli ilaç taşınımları ve “akıllı ilaçlar” gibi inovasyonlarla hızla ilerlemektedir (Sarı Ss, Fennırı H., 2007). Bu yeni ilaç uygulamalarının, geleneksel tedavilere kıyasla daha az yan etkiye yol açtığı ve daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Gelecekte, nanoteknoloji, canlı sistemler için moleküler yapıların oluşturulmasına katkı sağlayarak enfeksiyon, kaza veya hastalık nedeniyle kaybedilen vücut parçalarının yenilenmesi için temel oluşturabilir (Yula E, Deveci Ö, 2010, Lacerda L, Bianco A., 2006).

Sağlık ve tıp sektöründeki patent başvurularına göz atıldığında, birçok patentin Gazi Üniversitesi tarafından gerçekleştirildiği görülmektedir. Bu alandaki patent başvurularından ilki, 2014/08284 numaralı “Glutamin İçeren Bir Nanolif Formülasyonu” başlıklı başvurudur. Bu buluş, oral mukozaya uygulanabilen ve oral mukozit tedavisinde kullanılabilecek glutamin etkin maddesi içeren mukoadhesif nanolif formülasyonunu kapsamaktadır (Karahaliloğlu Z, Vural T., 2009). Formülasyonda etkin madde olarak glutamin ile birlikte, yardımcı madde olarak polietilen oksit veya selüloz türevleri, kitozan, aljinat ya da bunların çeşitli tuzları veya türevleri gibi maddeler yer almaktadır (Kaplan Cy, Gelal A., 2006). Bir diğer örnek ise 2016/02454 numaralı “Ritonavir İçeren Liyofilize Nanosüspansiyon Formülasyonu” başvurusudur. Bu buluş, ritonavir içeren nanosüspansiyonların mikrofluidizasyon tekniği kullanılarak elde edilmesi ile ilgilidir. Nanosüspansiyon formülasyonunda stabilizan olarak hidroksipropil metilselüloz, sürfaktan olarak ise sodyum dodesil sülfat kullanılmış ve kriyoprotektan maddeye ihtiyaç duyulmadan liyofilizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Liyofilize nanosüspansiyonlar, çözünürlüğü ve stabiliteyi artırarak, tablet ve sert jelatin kapsül gibi katı ilaç formlarının hazırlanmasında kullanılmaktadır. 2007/00760 numaralı “Fulleren, Fulleren Türleri, Karbon Nanotüp veya Lipid Nanotüp ile Hazırlanan/Stabilize Edilen Lipozomlar” başlıklı buluş, lipid ve fosfolipidlerden oluşan, mikrometre ve nanometre boyutlarında kesecikler şeklinde işlev gören lipozomların stabilitesinin artırılması, iç fiziksel destek sağlanması ve etkin maddenin kontrollü salımının gerçekleştirilmesi amacıyla lipozomların içerisine fulleren, fulleren türleri, karbon nanotüp veya lipid nanotüp eklenmesi ile ilgilidir. Bu buluş,

etkin madde ile kompleks haline getirilmiş veya getirilmemiş şekilde, fulleren, fulleren türleri, karbon nanotüp veya lipid nanotüpün lipozom hazırlama sürecinde ortama eklenmesi ve lipozomun içine hapsedilmesini detaylandırmaktadır.

2. NANOTEKNOLOJİ TEMELLİ İLAÇ VE İLAÇ ÜRÜNLERİ

2.1. Nanoteknoloji Temelli İlaç ve İlaç Ürünlerinde Kullanılan Tanımlar

Nanoteknoloji kullanılarak geliştirilen ilaç ve ilaç ürünlerinde çeşitli temel terimler kullanılmaktadır. “**Farmasötik nanoteknoloji**”, nanobiliimin eczacılık alanında nanomalzemelerle uygulanmasını ifade eder ve bu kapsamda ilaç taşıyıcı sistemler, teşhis cihazları, görüntüleme teknikleri ve biyosensörler gibi araçlar yer almaktadır (Kuzma J, Priest S., 2010, Leading Patenting Countries İn Nanotechnology, 2016). “**Nanoilaç**” terimi ise, biyolojik sistemlerin tedavi, teşhis, izleme ve kontrolü için kullanılan submikron boyutlu modüller olarak tanımlanmaktadır (Kresie L., 2001).

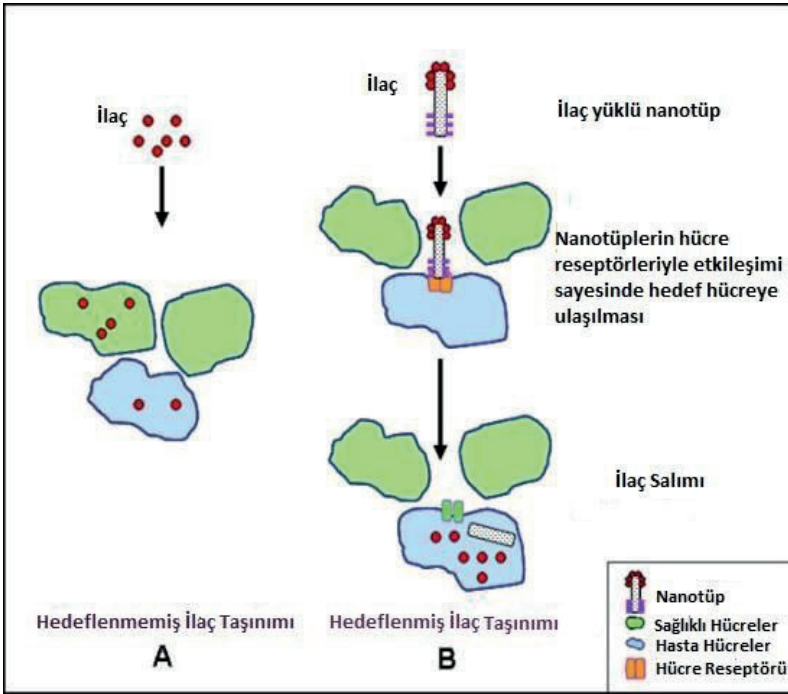
Nanocihazlar ve nanomalzemeler, farmasötik nanoteknoloji ve ilgili alanlarda önemli bir role sahiptir. Nanomalzemeler, ortopedik ve diş implantları ya da doku mühendisliği uygulamaları için kullanılan biyomalzemeler gibi çeşitli alanlarda önemli işlevler üstlenmektedir. Yüzey modifikasyonları ve kaplamalar, canlı hücrelerin biyomateriyallerle etkileşimini kolaylaştırarak biyoyumluluk oranını önemli ölçüde artırabilir (Long Tc, Saleh N., 2006, Nanotechnology Timeline, 2017).

Nanomalzemeler, nanokristalin ve nanoyapılı materyal olmak üzere iki ana alt sınıfa ayrılmaktadır. Nanokristal malzemeler, üretimi kolay olan ve daha düşük performansla sahip dökme malzemelerin yerine kullanılabilen malzemelerdir. Ham nanomalzemeler, kemik replasmanında, ilaçların enkapsülasyonunda, protez üretiminde (yaralanma sonucunda kaybedilen vücut parçalarının yapay mekanik cihazlarla değiştirilmesi, örneğin yapay bacaklar, nöroprotezler ve yüz protezleri) ve implantlar gibi çeşitli uygulamalarda yer almaktadır. Nanoyapılı materyaller ise, karbon nanotüpleri, kuantum noktacıkları, fullerenler ve dendrimerler gibi özel şekillere sahip işlevsellik sağlayan işlenmiş nanomalzemeleri kapsamaktadır (Park Jy, Kricka Lj., 2007).

Nanocihazlar, nanometre ölçeğindeki minyatür cihazlardır. Mikro-elektromekanik sistemler (MEMS), nano-elektromekanik sistemler (NEMS) ile mikroakışkanlar (akışkanların mikro veya nanolitre düzeyinde kontrol ve manipülasyonu) ve mikrodizileri (Protein ve DNA gibi çeşitli biyolojik analiz türleri, hücreler ve antikörler) kapsamaktadır. Nanocihazların uygulamaları arasında; Eser ve ultra eser düzeyde hastalık belirteçlerini, bakterileri, havadaki patojenleri, ve biyolojik tehditleri tespitinde kullanılan dedektör ve biyosensör sistemler bulunmaktadır (Ezeroğlu, F., 2016).

2.2. İlaç Taşıyıcı Sistemler

Bir ilacın farmakolojik etkinliklerinin gerekli olduğu belirli fizyolojik bölgeler, organlar, dokular veya hücreler üzerinde seçici olarak iletilmesi sürecine “ilaç hedefleme” denilmektedir. Bu bağlamda, nanopartiküller, zayıf çözünürlük gösteren ilaçların çözünürlük özelliğini artırmak, ilaçların belirli bir hedef bölgeye yönlendirilmesini sağlamak ve ilaç biyoyararlanımını iyileştirmek amacıyla hastalığın bulunduğu bölgelere doğrudan ilaç taşınımı için kullanılabilir (Doak Sh, Griffiths Sm, 2009). Hedeflenmemiş ve hedeflenmiş ilaç taşıyıcıların şematik bir karşılaştırması Şekil 2.’de sunulmaktadır.

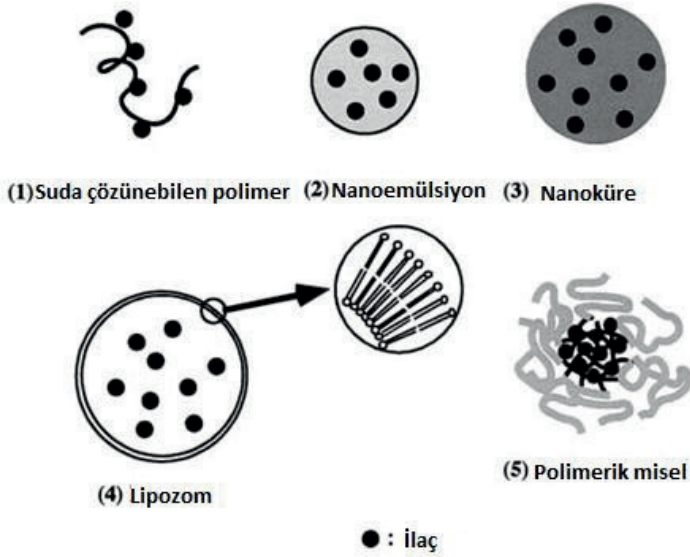


Şekil 2. Hedeflenmemiş ve Hedeflenmiş Nano İlaç Taşıyıcı Sistem (Geys J, Nemmar A, 2008)

İlaç taşıyıcı sistemlerinde kullanılan nanoparçacıkların en az bir boyutu 100 nm’den küçük olmalıdır. Bu nanoparçacıklar, doğal veya sentetik polimerler, metaller ve lipidler gibi çeşitli biyolojik olarak parçalanabilir materyallerden oluşmaktadır (Geys J, Nemmar A, 2008). Büyük mikromoleküllere kıyasla nanopartiküller hücre içine daha verimli bir şekilde alınabilme kapasitesine sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı etkili dağıtım ve taşıma sistemleri olarak kullanılma potansiyeline sahiptirler (Gordon At, Lutz Ge, 2007). Terapötik uygulamalar kapsamında ilaçlar, ya parçacık yüzeyine tutunmakta

ya da parçacık matrisine entegre edilmektedir (Biçer, E.; 2015). Bir ilaç hedefleme sisteminin, biyolojik ortama giren bir ilaç molekülünün hareketini ve kabiliyetini kontrol edebilmesi gerekmektedir. Farklı içerik ve biyolojik özelliklere sahip nanosistemlerin, ilaç ve gen taşıyıcı sistemlerindeki kullanımları kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Barkale, M.M. 2010).

Suda çözünür formdaki polimerik taşıyıcılar, antikorlar ve doğal polimerleri içermektedir. Emülsiyonlar, yüzeyde amfifilik bir maddenin tek katmanı ile stabilize edilmiş küçük yağ damlacıkları içermektedir. Nanoküreler, polimerlerden (doğal veya sentetik) üretilmiş katı küçük parçacıklardır. Nanoemülsiyonlar ve nanoküreler arasındaki temel fark, nanoemülsiyonlardaki damlacıkların sıvı, nanokürelerdeki ise katı olmasıdır. Taşıyıcı sistemlerin dördüncü türü, hücresel zarları taklit eden lipid iki katmanlı veziküller olan lipozomlar iken Beşinci türü polimerik misellerdir: Bu yapılar, küresel bir iç çekirdek ve dış kabuk ile birlikte fazla sayıda polimer zinciri içermektedir (Espacenet Patent Search. 2017).



Şekil 3. Nano İlaç Taşıyıcı Sistem Türleri

Bu taşıyıcı sistemlerde sağlanan seçici bağlanma, bir ilacın terapötik etkilerinin yalnızca hedeflenen bölgelerde ortaya çıkmasını sağlarken, terapötik olmayan alanlarda toksik yan etkilerin oluşumunu engellemektedir (Betbeder Ds, Sperandio Jp, 2000).

Yeni geliştirilen nano taşıyıcı sistemler, enkapsüle edilmiş ilacın hücre içi ve dışı yollarla daha etkili bir şekilde verilmesini mümkün kılan, ilaç verililiş sürecinde yapı ve özelliklerini değiştirebilme kapasitesine sahip önceden programlanabilir sistemlerdir. Bu işlem, redoks potansiyeli, pH veya enzim

aktivitelerindeki değişimlere yanıt veren moleküler sensörler aracılığıyla gerçekleştirilir (Berube K. Balharry D, 2007). Tümör hedefleme sistemleri, sistemik pasif hedefleme ve aktif reseptörle hedefleme yöntemlerini bir araya getirmektedir. Fiziksel kuvvetler (örneğin ışık, hipertermi, ultrason, elektrik ve manyetik alanlar) nano sistemlerin aktivasyonunu başlatarak hedefleme süreçlerine katkı sağlar. Programlanmış nano taşıyıcı sistemlerle birlikte uygulanan biyolojik ilaçlar, siRNA, plazmid DNA ve diğer terapötik nükleik asitleri de içerebilmektedir (Atmaca, G, 2017).

Etkili bir taşıyıcı sistemi, uygun ilaç taşıma ve salım özelliklerine sahip olmalı, uzun bir raf ömrü sunmalı ve düşük toksisite seviyeleri göstermelidir. Misel çözeltileri gibi kolloidal yapılar, vezikül ve sıvı kristal dispersiyonları ile birlikte 10-400 nm çapındaki küçük partiküllerden oluşan nanopartikül dispersiyonları, ilaç taşıyıcı sistemler arasında en etkili seçenekler olarak öne çıkmaktadır (Bilim Dergisi, 2007).

2.3. Piyasada Bulunan Nanoteknoloji Temelli İlaç Örnekleri

Kanser, sağlık alanında çözülmesi gereken en önemli sorunların başında gelmektedir. Gelişmiş ülkelerde nüfus artışına bağlı olarak diyet, sigara ve alkol tüketiminin artması ile birlikte fiziksel aktivite eksikliği gibi faktörlerin etkisiyle yeni kanser vakalarının sayısında sürekli bir artış gözlemlenmektedir. Kanser tedavisindeki en büyük zorluk, geleneksel yöntemlerle kullanılan antikanser ajanların, tümör hücrelerine ve dokularına seçici olarak ulaşamamalarıdır (Burgess P., Hutt Pb.,2010).

Bu sorunu çözmek amacıyla, nanopartiküller, lipozomlar, polimerik miseller, etkin madde-polimer konjugatları ve dendrimerler gibi çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemler, etkin maddeleri doğrudan bağlayarak veya içlerine hapsederek ilaçların hedeflenmesini mümkün kılmaktadır (Celep, Ş.; 2007). Hedefleme stratejileri sayesinde, konvansiyonel, genetik kökenli ve biyoteknolojik ilaçlar, vücudun spesifik hücre, doku ve organlarına seçici bir şekilde iletebilmektedir (Çalışkan, M.G, 2011).

2.4. Farmakolojide Nanoteknoloji

Son otuz yıl içerisinde nanoteknolojinin farmakoloji alanına girmesi, tıbbi yöntemler ve klinik mikrobiyolojideki gelişmelere önemli bir katkı sağlamıştır (Couvreur ve Vauthier, 2006). Hastalıkların teşhis edilmesi, belirli dokulara yönelik ilaç hedefleme ve moleküler görüntüleme konularında gerçekleştirilen araştırmaların sayısı oldukça fazladır (Sahoo, Parveen ve Panda, 2007). Nanoteknolojik çalışmalarla geliştirilen çok fonksiyonlu nano dağıtım sistemleri, hedefleme, tanı ve tedavi gibi çok çeşitli uygulamalarda kullanılma potansiyeline sahiptir (Couvreur ve Vauthier, 2006).

Şa an ilaçlar, hastalıkların tedavisinde kullanılan nano dağıtım sistemleri aracılığıyla nano boyutlardaki küre ve kapsüller içine yerleştirilmektedir. Bu

sistemler, kandan kapiler damarlar yoluyla dokulara doğrudan etki sağlama kapasitesine sahip olup, istenen etkin konsantrasyona ulaşarak sistemik etki yerine lokal etki oluşturma imkânı sunmaktadır. İlaç molekülleri ve dağıtım sistemleri, hücre zarları ve kan-beyin bariyeri gibi biyolojik yapıları geçebilme yetenekleri sayesinde hedeflenen alanlara kolayca ulaşabilmektedirler. Ayrıca, nano boyutta tasarlanan küre ve kapsüller içindeki ilaçlar, küçük boyutları sayesinde fagositoz yoluyla vücuttan kolayca atılabilmektedir (Gök, 2007; Misra, Acharya ve Sahoo, 2010).

Nano dağıtım sistemlerinin temel özellikleri arasında ilaçları bozulmadan koruma, epitelden difüzyonu artırarak ilaç emilimini iyileştirme, ilacın dokudaki dağılımını ve farmakokinetiğini değiştirmek, ayrıca intrasellüler alanda etkinlik gösterme yer almaktadır. Bu sistemler, doku içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilme yetenekleri nedeniyle kanser ve ciddi enfeksiyon hastalıklarında ilaç hedefleme uygulamaları için önemli bir potansiyel taşımaktadır (Couvreur ve Vauthier, 2006; Sahoo, Parveen ve Panda, 2007). Ayrıca, nanoteknoloji sayesinde protein ve peptitlerin uygun şekilde yönetimi sağlanarak, yeni ilaç molekülleri ile geleneksel tedavi yöntemlerinin yan etkilerinin azaltılması hedeflenmektedir (Couvreur ve Vauthier, 2006).

Yeni farmakolojik yaklaşımlar arasında gümüş tabanlı ürünler dikkat çekmektedir. Gümüş (Ag) nano yapılar, diğer organik ve inorganik malzemelerle etkileşime girerek enfeksiyon riskini azaltma potansiyeline sahiptir. Klinik ortamda gümüş nanopartiküllerin, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* üremesini önleyebileceği öngörülmektedir. Ayrıca, Ag kristalleri ile kaplanmış üriner sondalar, pansuman malzemeleri ve hasta yatak örtüleri, kolonizasyonları ve klinik enfeksiyonları önemli ölçüde azaltma kapasitesine sahiptir. Benzer bir şekilde, gümüş nano yapılarının yanık tedavisi gören hastalarda enfeksiyon gelişimini önlemede de etkili olabileceği ifade edilmektedir (Couvreur ve Vauthier, 2006; Gök, 2007).

Nanoteknoloji, glokom hastalarının tedavisinde ve aşı geliştirme süreçlerinde önemli potansiyel faydalar sunmaktadır. Glokom tedavisinde kullanılan göz damlalarının tahriş edici etkileri, hastalar üzerinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Ancak, yeni geliştirilen nanopartikül bazlı göz damlaları, gözün tüm yapılarında etkin bir şekilde dağılarak bu rahatsızlığı minimize etmektedir. Böylece, hastaların tedavi süreçlerinde daha konforlu bir deneyim yaşamaları sağlanmaktadır (Couvreur ve Vauthier, 2006).

Son otuz yılda immünoloji, biyoloji, viroloji ve mikrobiyoloji alanlarındaki gelişmeler, yeni aşı tasarımlarının ortaya çıkmasını teşvik etmiştir. Nano aşılar, patojenik organizmaları içeren soya fasulyesi yağı damlacıklarından oluşan nanoemülsiyonlar şeklinde tasarlanmaktadır. Bu nanoemülsiyonlar, kozmetik ürünlere benzer bir özellik taşıyarak derideki gözeneklerden kolaylıkla geçebilmekte ve etkilerini gösterebilmektedir. Deri aracılığıyla emilen

nano aşılar, lenf nodlarını uyararak bağışıklık yanıtını güçlendirmektedir. Ayrıca, burun yolu ile uygulanan nano aşılar da geliştirilmiştir; bu aşılar burun mukozasından etkili bir şekilde emilerek hem sistemik hem de mukozal bağışıklık tepkileri oluşturmakta, dolayısıyla HIV gibi mukozal yollarla enfekte olan virüslerin kana girmesini engellemektedir (Couvreur ve Vauthier, 2006; Sonal, Prabhakar, Aneesh ve Sabitha, 2008). Araştırmalar, hepatit ve malarya gibi hastalıklarla mücadelede nano aşılardan potansiyel kullanımını da vurgulamaktadır (Staggers, McCasky, Brazelton ve Kennedy, 2008).

Nanoteknoloji Ürünlerinin Kullanımında Sorumluluklar

Sağlık alanında yararlı olduğu bilinen tekniklerin uzun süreli kullanımları, zamanla bazı olumsuz etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Nanoteknoloji ile ilgili erken dönem literatürde, bu teknolojinin insan sağlığına ve tıbbi uygulamalara sağlayacağı faydalara vurgu yapılırken, son zamanlarda insanlarda toksik, mutajenik ve sistemik etkiler yaratma potansiyeli üzerinde durulmaktadır. Bu durum, nanoteknolojinin klinik uygulamalardaki güvenilirliği ve sürdürülebilirliği açısından önemli bir endişe kaynağı haline gelmiştir.

Tıbbi uygulamalarda kullanılan nanoteknolojik ürünlerin etkileri genellikle deneysel hayvan modelleri üzerinde incelenmiştir. Ancak, insan üzerindeki nanopartiküllerin olumsuz etkilerine dair araştırmalar sınırlı sayıdadır. Mevcut çalışmalarda, nanoteknolojik ürünlerin moleküler özellikleri nedeniyle insanlarda solunum, sinir, sindirim, kan ve deri sistemlerinde potansiyel toksik etkiler oluşturabileceği belirtilmektedir (Berk ve Akkurt, 2012). Bu nedenle, klinik ortamda çalışan sağlıkçıların, kullanılan nanopartiküllerin moleküler yapıları ve boyutlarına dikkat etmeleri; ayrıca bu maddelerin inhalasyon veya dermal yol ile vücuda alınmasını önlemek amacıyla özel koruyucu önlemler geliştirmeleri önem arz etmektedir.

Kanserin erken tanı ve tedavisinde nanoteknolojik ürünlerin kullanımı önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle hedefe yönelik ilaç tedavilerinin kanser hastaları üzerindeki etkileri, ortaya çıkabilecek yeni semptomlar, hastaların tedavi süreçlerine ilişkin bireysel yorumları ve sağlıkçıların gözlemleri gibi bilgilerin sistematik bir şekilde kayıt altına alınması, araştırma ve klinik uygulamalar açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, geleneksel tedavi yöntemleri ile nanoteknolojik yaklaşımlar arasındaki farklılıkları ortaya koyan kanıt düzeyli araştırma sonuçlarının düzenli olarak izlenmesi, sağlıkçıların pratiğinin gelişimine katkı sağlayacaktır.

Klinik enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde Ag nanopartiküllerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Yapılan araştırmalar, bu ürünlerin enfeksiyon riskini azalttığını ve yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermektedir. Ancak, Türkiye’de sağlıkçıları tarafından bu alanda gerçekleştirilen herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Nanoteknolojik ürünlerin pansuman

materyalleri, üriner kateterler veya aspirasyon sistemleri gibi klinik uygulamalara entegre edilmesi ve bu araştırma sonuçlarının yayımlanması, sağlıkçıların pratiği açısından oldukça önemlidir. Bununla birlikte, sağlıkçıların ağrı kontrolü, yara iyileşmesi, diyabet yönetimi ve ateroskleroz tedavisi gibi alanlarda nanoteknolojinin sağlık üzerindeki uzun vadeli olumlu ve olumsuz etkilerini araştırmaları ve bu konularda hastalara danışmanlık yapmaları önerilmektedir.

Bitki ve bitki örtüsü kullanılarak gerçekleştirilen tedavi yöntemleri, fitoterapi, hem insan hem de veteriner hekimlik alanında giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Veteriner hekimlikte fitoterapi, evcil hayvanlar (kafes kuşları, köpek ve kedi) ile birlikte, ekonomik değeri olan çiftlik hayvanlarına da (koyun, keçi, sığır, at vb.) akut ve kronik enfeksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde uygulanabilmektedir.

Bitkilerden elde edilen biyolojik aktif türlerin (flavonoidler, tanenler, terpenoidler vb.) çoğunda su çözünürlüğü, yüksek biyoyararlanım ve etkinlik açısından zayıf emilim gibi özellikler gözlemlenmektedir. Bu bağlamda, veteriner hekimlikte nanoteknoloji, özellikle farmakoloji alanında gelişmiş ve kapsamlı bir uygulama alanı haline gelmiştir. Fitoterapinin nanoteknoloji ile entegrasyonu, bitkisel aktif bileşenlerin etkinliğini ve seçiciliğini artırmakta, sürekli salınım ve hedefe yönelik yönlendirme imkanları sunmaktadır. Bu bölümde, veteriner hekimlikte kullanılan bitkisel ürünler ile nanopartiküllerin özelliklerini içeren mevcut uygulamalar özetlenerek değerlendirilmiştir. (Güvenç D, Gökmen S. 2022)

Kanser, evcil hayvanlarda düşük yaşam standardı ile ilişkilendirilen ve genel ölümlerde önemli yer tutan bir hastalıktır. Veteriner hekimlikte, kanser tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar geliştirilmektedir; bu bağlamda nanoteknoloji, önemli bir ilerleme alanı olarak öne çıkmaktadır. Nanoteknoloji alanındaki gelişmelerle birlikte, nanotipler, yeni nano sistemler, ilaç taşıma sistemleri, gen tedavisi ve biyomedikal uygulamalar gibi alanlarda kayda değer ilerlemeler sağlanmış ve kanser nanoteknolojisi dikkat çekici bir disiplin haline gelmiştir.

Kanser tedavisinde kullanılan klasik antineoplastiklerin yan etkilerini azaltmaya ve tedavi etkinliğini artırmaya yönelik olarak, nanoteknolojik yaklaşımlardan yararlanarak geliştirilen nano-ilâç salım sistemleri, kendilerine özgü özellikleri sayesinde hedeflenebilir hale gelmiştir. Bu sistemler, ilâç etken maddelerinin hedef bölgelerde etkinliğini sürdürmelerine olanak tanıırken, dolaşımda uzun süre kalabilme yetenekleri ile de önem kazanmaktadır. Sonuç olarak, hedef bölgelerdeki etkinliklerin artırılması sağlanmakta, aynı zamanda gizli dokularda istenmeyen birikimlerin önlenmesi mümkün olmaktadır. Ancak, bu nano-ilâç komplekslerinin güvenilirlikleri üzerine yapılan değerlendirmeler henüz yeterince kapsamlı bir şekilde ortaya konma-

mıştır. Bu bölümde, veteriner onkoloji alanında nanoteknolojik döküm nanoformülasyonlarının klinik aşama çalışmaları ve olası zehirlenme vakaları hakkında bilgi sunulmaktadır. (Üstün Alkan F, Anlaş C, 2022)

Antimikrobiyal ilaçlar, patojen mikroorganizmalarla etkili bir mücadele sağlamak amacıyla geliştirilmiş olup, hem beşeri hem de veteriner sağlığına önemli katkılar sunmaktadır. Özellikle antibakteriyel ilaçlar, kontrolsüz ve uygunsuz kullanımlar sonucunda direnç gelişimine yol açmakta, bu da bakterilerin üreme etkinliğini azaltmaktadır. Antibiyotiklerin fizyolojik hastalıklarla ilişkili değişiklikler nedeniyle artan direnci, dünya genelinde hastalık ve ölüm oranlarını endişe verici seviyelere taşımıştır. Küresel bir sorun haline gelen bu direnç durumlarına karşı alternatif tedavi yöntemleri arayışı, önemli bir konu olarak öne çıkmaktadır.

Nanoteknoloji, bu bağlamda umut verici bir çözüm olarak değerlendirilmektedir; nanofarmasötikler ve nano-ilâç taşıma sistemleri, antibiyotiklerin ve diğer antimikrobiyal ajanların hedeflenmesinde kullanılarak, biyoyararlanımın artırılmasına, dozlama aralığının uzatılmasına ve tedavi etkinliğinin artırılmasına olanak tanımaktadır. Bu sistemler, konvansiyonel formülasyonlara kıyasla yan etkileri azaltarak, tedavi sürecinin etkinliğini artırma potansiyeli sunmaktadır.

Bu bölümde, nanoteknolojik tabanlı antimikrobiyallerin veteriner sağlık uygulamalarındaki kullanımlarıyla ilgili güncel bilgilerin aktarılması, yapılan in vivo ve in vitro çalışmaların yanı sıra nanopartiküllerin antimikrobiyal tedavideki potansiyel uygulama alanları üzerinde durulacaktır. (Sarı AB, Güneş Y. 2022)

KAYNAKLAR

- Ateş, H., Bahçeci, E.; (2015). Nano Malzemeler İçin Üretim Yöntemleri. Gu J Sci Part C, 3(2)(483-499).
- Atmaca, G.; Türkiye'nin Nanoteknoloji Gündemi [Http://Www.Kuark.Org/2014/03/Turkiyede-Nanoteknoloji/](http://Www.Kuark.Org/2014/03/Turkiyede-Nanoteknoloji/) E.T: 28/04/2017
- Akbarzadeh Et Al.; Nanoscale Research Letters 2013, 8:102.
- Barkale, M.M. Faydalı Modelin Hükümsüzlüğü Yüksek Lisans Tezi 2010
- Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı Üniversite Ve Kamu Kurumları Araştırma Merkezleri 2010 S.83.
- Biçer, E.; İlaç Tabanlı Buluşların Patentlenebilirliği Ve Dünyadaki Uygulamalar, Türk Patent Enstitüsü Patent Uzmanlık Tezi, 2015.
- Bilim Dergisi 2007;165(12), 44-8.
- Berk S, Akkurt İ. Nanopartikül: Geleceğin Korkulu Rüyası. Tuberk Toraks 2012;60(2):180-4.
- Berube K, Balharry D, Sexton K, Koshy L, Jones T. Combustion-Derived Nanoparticles: Mechanisms Of Pulmonary Toxicity. Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology 2007;34(10):1044-50. Betbeder Ds, Sperandio Jp, Latapie J, Nadai De, Etienn A, Zajac Jm, Et Al. Nanoparticles Improve Antinociceptive Efficacy Of Nasal Morphine. Pharm. Res 2000;17(6):743-48.
- Botstein D, Risch N. Discovering Genotypes Underlying Human Phenotypes: Past Successes For Mendelian Disease, Future Approaches For Complex Disease. Nature Genetics 2003; Doi: Doi:10.1038/Ng1090
- Burgess P, Hutt Pb., Farokhzad Oc., Langer R., Mınick S., Zale S.; On Firm Ground: Ip Protection Of Therapeutic Nanoparticles. Nat Biotechnol. 2010 Dec; 28(12):1267-70.
- Celep, Ş.; Nanoteknoloji Ve Tekstilde Uygulama Alanları, Yüksek Lisans Tezi, 2007.
- Couvreur, P., 1988. Polyalkylcyanoacrylates As Colloidal Drug Carriers.
- Couvreur P, Vauthier C. Nanotechnology: Intelligent Design To Treat Complex Disease. Pharmaceutical Research 2006;23(7):1417-40.
- Çalışkan, M.G.; Türkiye'de Ve Dünyada Patent Süreçleri Ve Bu Süreçlerin Patent Sistemine Etkisi, Türk Patent Enstitüsü Patent Uzmanlık Tezi, 2011.
- Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Nanobilim Ve Teknoloji Araştırma Ve Uygulama [Http://Ntaum.Comu.Edu.Tr/Hakkimizda/Hakkimizda.Html](http://Ntaum.Comu.Edu.Tr/Hakkimizda/Hakkimizda.Html) E.T: 23/04/2017
- Çelebi, N.; Modern Farmasötik Teknolojisi Gazi Üniversitesi S.278.
- Çelik, M.; Farmasötik Biyoteknolojide İlaç Hedefleme Teknikleri Bitirme Tezi 2014.
- Damgacıoğlu, A. B. ;“Patent Sistemlerinde Buluş Basamağı Kriterinin Değerlendirilmesi”, Türk Patent Enstitüsü Uzmanlık Tezi, 2011.
- Derman S., Kızılbaş K.;Polymeric Nanoparticles Akdeste Sigma 31, 107- 120, 2013.

- Doak Sh, Griffiths Sm, Manshian B, Singh N, Williams Pm, Brown Ap Et Al. Confounding Experimental Considerations İn Nanogenotoxicology. *Mutagenesis* 2009;24(4):285-93.
- Duffin R, Mills Nl, Donaldson K. Nanoparticles-A Thoracic Toxicology Perspective. *Yonsei Med J* 2007;48(4):561-72.
- Durna Z. Kronik Hastalıklar Ve Bakım, 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012. P303-14.
- Epo Nanotechnology And Patent Brochure
- Espacenet Patent Search <https://www.epo.org/Searching-For-Patents/Technical/Espacenet.html#Tab1> E.T: 10/04/2017
- Etheridge M.L., Campbell S.A., Erdman A.G., Haynes C.L., Wolf S.M., Mccullough J., The Big Picture Of Nanomedicine: The state Of İvestigational And Approved Nanomedicine Products, *Nanomedicine: Nbm* 2013; 9:1-14.
- European Commission European Technology Platform On Nanomedicine – Nanotechnology For Health 2005.
- European Search Opinion <https://register.epo.org/application?documentid=Er82ky2h8236f4&Number=E P11305364&Lng=en&Npl=False> E.T: 28/04/2017
- Ezeroğlu, F.; İlaçlara İlişkin Patent Başvurularının Buluş Basamağı Açısından Değerlendirilmesi Türk Patent Enstitüsü Patent Uzmanlık Tezi 2016.
- Geys J, Nemmar A, Verbeken E, Smolders E, Ratoi M, Hoylaerts M, Et Al. Acute Toxicity And Prothrombotic Effects Of Quantum Dots: Impact Of Surface Charge. *Environ Health Perspect* 2008; 116(12):1607-13.
- Gordon At, Lutz Ge, Boninger Ml, Cooper Ra. Introduction To Nanotechnology: Potential Applications İn Physical Medicine And Rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86(3): 225-41.
- Gök H. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Uzmanlarının Nanoteknolojiden Beklentileri, *Türkiye Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Dergisi* 2007;53(2):13-7.
- Goel, A., Bhatnagar, S.; Green Nanotechnology (2014) http://www.academia.edu/6012442/Green_Nanotechnology
- Güneşoğlu C. Nanoteknoloji Ve Tekstil Sektöründeki Uygulamaları (Nanotekstiller). *Mühendis Ve Makine* 2009;50(591):25-9.
- Güvenç D, Gökmen S. Veteriner fitoterapide nanoteknolojinin kullanımı. Yavuz O, Editör. *Farmakoloji ve Toksikolojide Nanoteknoloji*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. s.60-70.
- İstanbul Technical University Mems Research Center <http://www.mems.itu.edu.tr/history--mission.html> E.T: 28/04/2017
- İstanbul Technical University Mems Research Center Patents <http://www.mems.itu.edu.tr/patents.html> E.T: 28/04/2017

- Jain, Nk. Pharmaceutical Nanotechnology, Dept. Of Pharmaceutical. Science. Dr Hari Singh Gour University Sagar 2007.
- Joseph T, Morrison M. Nanoforum Report: Nanotechnology İn Agriculture And Food, European Nanotechnology Gateway 2006.
- Kahraman, D.;Nanoteknoloji Alanında Türkiye’de Yürütülen Çalışmalar, 2010.
- Kıpo Annual Report, 2014, S.31
- Korea Intellectual Property Rights Information Service [Http://Eng.Kipris.Or.Kr/Enghome/Main.Jsp](http://Eng.Kipris.Or.Kr/Enghome/Main.Jsp) E.T: 10/04/2017
- Kaplan Cy, Gelal A. Farmakokinetik Ve Toksikokinetikte P-Glikoprotein’in Rolü. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2(46):33-8.
- Karahaliloğlu Z, Vural T. Devrim Niteliğindeki Uyuşturuç İlaç Test Sistemi, Nanobülten Dergisi 2009; 6(1):4.
- Kocaefe Ç. Nanotıp: Yaşam Bilimlerinde Nanoteknoloji Uygulamaları. Hacettepe Tıp Dergisi 2007; 38(1):33-8.
- Kresie L. Artificial Blood: An Update On Current Red Cell And Platelet Substitutes. Bumc Proceedings 2001;14(2):158-61.
- Kut D, Güneşoğlu C. Nanoteknoloji Ve Tekstil Sektöründeki Uygulamaları. Tekstil Teknik 2005;1(2):224-30.
- Kuzma J, Priest S. Nanotechnology, Risk, And Oversight: Learning Lessons From Related Emerging Technologies. Risk Anal 2010; 30(11):1688-98.
- Lacerda L, Bianco A, Prato M, Kostarelos K. Carbon Nanotubes As Nanomedicines: From Toxicology To Pharmacology. Adv Drug Deliv Rev, 2006;58(14):1460-70.
- Leading Patenting Countries İn Nanotechnology 2016 [Http://Statnano.Com/News/57346](http://Statnano.Com/News/57346) E.T: 10/04/2017
- Li W, Ma X, Peng Y, Cao J, Hao L, Cheung Mnb Et Al. Application Of A Nano-Antimicrobial Film To Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: A Pilot Study. African Journal Of Biotechnology 2011;10(10):1926-31.
- Long Tc, Saleh N, Tilton Rd, Lowry Gv, Veronesi B. Non-Photoactivated Titanium Dioxide Nanoparticles Produce Reactive Oxygen Species İn Immortalized Mouse Microglia (Bv2). Environ Sci Technol 2006;40(14):4346-52.
- Medina C, Santos-Martinez Mj, Radomski A, Corrigan Oı, Radomski Mw. Nanoparticles: Pharmacological And Toxicological Significance. Br J Pharmacol 2007;150(5):552-8.
- Medical Devices And Methods [Http://Www.Alphaip.Net/Medical-Device-Patents.Html](http://Www.Alphaip.Net/Medical-Device-Patents.Html) E.T: 10/04/2017
- Meetoo D, And Lappin M. Nanotechnology And The Future Of Fiabetes Management. Journal Of Diabetes Nursing 2009;13(8):288-97.
- Misra R, Acharya S, Sahoo Sk. Cancer Nanotechnology: Application Of Nanotechnology İn Cancer Therapy. Drug Discovery Today 2010;15(19/20):842-50.

- Nahar M., Et Al.; Functional Polymeric Nanoparticles: An Efficient And Promising Tool For Active Delivery Of Bioactives. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2006; 23(4): 259-318.
- Nanoscience And Nanotechnologies: Opportunities And Uncertainties [Http://Www.Nanotec.Org.Uk/Finalreport.Htm](http://www.nanotec.org.uk/finalreport.htm) E.T: 25/04/2017
- Nanotechnology Aerospace Application Conference Report [Http://Ieeexplore.Ieee.Org/Stamp/Stamp.Jsp?Tp=&Arnumber=1581103](http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=1581103) E.T: 25/04/2017
- Nanotechnology And Medicine [Http://Www.Nanotechproject.Org/İnventories/Medicine/](http://www.nanotechproject.org/inventories/medicine/) E.T: 25/04/2017
- Nanotechnology İn Electronics: Nanoelectronics [Http://Www.Understandingnano.Com/Nanotechnology-Electronics.Html](http://www.understandingnano.com/nanotechnology-electronics.html) E.T: 25/04/2017
- Nanotechnology Timeline [Https://Www.Nano.Gov/Timeline](https://www.nano.gov/timeline) E.T: 25/04/2017
- Naschie Mse. Nanotechnology For The Developing World. *Chaos, Solitons & Fractals* 2006; 30(4):769- 73.
- Nehru Mr, Singh Po. Nanotechnology And Cancer Treatment. *Asian J. Exp. Sci* 2008;22(2):45-50.
- Nıkalje Ap.; (2015) Nanotechnology And İts Applications İn Medicine. *Med Chem* 5: 081-089.
- Oruçoğlu, P.; Patent Verilebilirlik Şartları, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2007.
- Oylar Ö, Tekin İ. Kanserin Teşhis Ve Tedavisinde Nanoteknolojinin Önemi. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi* 2011;16(1): 147-54.
- Özer, Y.; Nanobilim Ve Nanoteknoloji: Ülke Güvenliği/ Etkinliği Açısından Doğru Modelin Belirlenmesi Yüksek Lisans Tezi 2008.
- Öztürk, Ö.; Türk Hukukunda Patent Verilebilirlik Şartları, Arıkan, İstanbul, 2008, Sayfa 249.
- Park Jy, Kricka Lj. Prospects For Nano- And Microtechnologies İn Clinical Point Of Care Testing. *Lab Chip* 2007; 7(1):547-9.
- Ranking Of Countries İn Nanotechnology Publications İn 2016 [Http://Statnano.Com/News/57105](http://statnano.com/news/57105) E.T: 10/04/2017
- Reasons For Patenting Your Inventions [Http://Www.Wipo.İnt/Sme/En/İp_Business/İmportance/Reasons.Htm](http://www.wipo.int/sme/en/ip_business/importance/reasons.htm) E.T: 29/04/2017
- Roco, Mihail C.” International Perspective On Goverment Nanotechnology Funding İn 2005”, *Journal Of Nanoparticle Research* Volume:7, 2005a:707-712.
- Qian L. Nanotechnology İn Textiles: Recent Developments And Future Prospects. *Aatcc*. 2004;4 (5):14-6.
- Sahoo Sk, Parveen S, Panda Jj. The Present And Future Of Nanotechnology İn Human Health Care. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, And Medicine* 2007; 3(1): 20-31.

- Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, Tayama K, Maekawa A, Imai K, Et Al. Induction Of Mesothelioma By A Single Intrascrotal Administration Of Multi-Wall Carbon Nanotube İn Intact Male Fischer 344 Rats. *J Toxicol Sci* 2009;34(1):65-76.
- Salehahmadi Z, Hajiliasgari F. Nanotechnology Tolls The Bell For Plastic Surgeons. *World J Plast Surg* 2013;2(2):71-80.
- Sarı AB, Güneş Y. Veteriner sağaltımında nanoteknoloji bazlı antimikrobiyaller. Yavuz O, Editör. *Farmakoloji ve Toksikolojide Nanoteknoloji*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. s.45- 52.
- Sabancı University Nanotechnology Research And Application Center [Http://Sunum.Sabancıuniv.Edu/](http://Sunum.Sabancıuniv.Edu/) E.T: 28/04/2017
- Shatkin Ja, Abbott Lc, Bradley Ae, Canady Ra, Guidotti T, Kulinowski Km Et Al. Nano Risk Analysis: Advancing The Science For Nanomaterials Risk Management. *Risk Anal*, 2010;30(11):1680-7.
- Shimada A, Kawamura N, Okajima M, Kaewamatawong T, Inoue H, Morita T. Translocation Pathway Of The Intratracheally Instilled Ultrafine Particles From The Lung Into The Blood Circulation İn The Mouse. *Toxicologic Pathology* 2006;34(7):949-57.
- Singh A., Garg G., Sharma P; Nanospheres: A Novel Approach For Targeted Drug Delivery System *International Journal Of Pharmaceutical Sciences Review And Research* Volume 5, Issue 3, November – December 2010.
- Soffar,H.; Benefits And Uses Of Nanotechnology İn Electronics [Http://Www.Online-Sciences.Com/Technology/Benefits-And-Uses-Of- Nanotechnology-İn-Electronics](http://Www.Online-Sciences.Com/Technology/Benefits-And-Uses-Of- Nanotechnology-İn-Electronics) E.T: 25/04/2017
- Soutter, W.; Nanotechnology İn Aerospace Materials [Http://Www.Azonano.Com/Article.Asp?ArticleId=3103](http://Www.Azonano.Com/Article.Asp?ArticleId=3103) E.T: 25/04/2017
- Singh Kk. Nanotechnology İn Cancer Detection And Treatment. *Technology İn Cancer Research And Treatment* 2005;4(6):583-4.
- Singh N, Manshian B, Jenkins Gjs, Griffiths Sm, Williams Pm, Maffei Tgg Et Al. Nanogenotoxicology: The Dna Damaging Potential Of Engineered Nanomaterials. *Biomaterials* 2009;30(23-24):3891–914.
- Sonal S, Prabhakar V, Aneesh T Sabitha M. Nanomedicine: Promise Of The Future İn Disease Management, *The Internet Journal Of Nanotechnology*, 2008;2(2)
- Song Y, Li X, Du X. Exposure To Nanoparticles İs Related To Pleural Effusion, Pulmonary Fibrosis And Granuloma. *Eur Respir J* 2009;34(3):559-67.
- Staggers N, Mccasky T, Brazelton N, Kennedy R. Nanotechnology: The Coming Revolution And Its Implications For Consumers, Clinicians, And Informatics. *Nurs Outlook* 2008;56(5):268-74.
- Statnano Nanotechnology Research Publications: Statistics And Analysis 2017.
- Streletskiy A., Zabavnikov V., Aslanov E., Kotlov D. (2015) Patent Landscape For Nanotechnology. *Foresight And Stı Governance*, Vol. 9, No 3, Pp. 40–53. Doi:

10.17323/1995-459x.2015.3.40.53.

Suri Ss, Fennırı H, Singh B. Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems. J Occup Med Toxicol. 2007;2:16.

Syed S, Zubair A, Frieri M. Immune Response To Nanomaterials: Implications For Medicine And Literature Review. Curr Allergy Asthm Rep 2013;13(1):50-7.

Tang M, Lei L, Guo S, Huang W. Recent Progress İn Nanotechnology For Cancer Therapy. Chinese Journal Of Cancer 2010;29(9):775-80.

Tocco I, Zavan B, Bassetto F, Vindigni V. Nanotechnology-Based Therapies For Skin Wound Regeneration. Journals Of Nanomaterials 2012; Doi: 10.1155/2012/714134

Üreyen Me, Çavdar A, Koparalı As, Doğan A. Yeni Geliştirilen Gümüş Katkılı Anti-mikrobiyal Tekstil Kimyasalı Ve Bu Kimyasal İle İşlem Görmüş Kumaşların Antibakteriyel Performansları. Tekstil Ve Mühendis 2009;15(69):25-31.

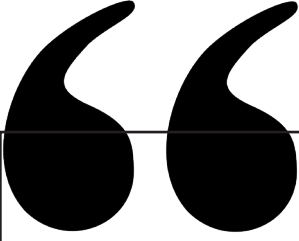
Üstün Alkan F, Anlaş C, Bakırel T. Veteriner onkolojide nanoteknoloji bazlı sistemler. Yavuz O, Editör. Farmakoloji ve Toksikolojide Nanoteknoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. s.53-9.

Yula E, Deveci Ö. Nanotıp, Mikrodizilimler Ve Klinik Mikrobiyolojide Kullanımları. Dicle Tıp Dergisi 2010;37(4):422-8.

Zhang L, Keogh S, Rickard Cm. Reducing The Risk Of Infection Associated With Vascular Access Devices Through Nanotechnology: A Perspective. International Journal Of Nanomedicine 2013; Doi: 10.2147/Ijn.S5031

Yokoyama, M. J Artif Organs (2005) 8: 77. Doi:10.1007/S10047-005-0285-0.

Zhou, J.; Nanomedicine: A Vast Horizon On A Molecular Landscape – Part Iv, Drug Delivery Via Nanomedicine [Http://Www.Dilworthip.Com/Nanomedicine-Part- Iv-Drug-Delivery-Viananomedicine/](http://www.dilworthip.com/nanomedicine-part-iv-drug-delivery-viananomedicine/) E.T: 25/04/20



Bölüm 15

ULTRA İŞLENMİŞ BESİNLERİN ÇEVRESEL ETKİLERİ

Dilay KARABIYIK¹, Kevser TARI SELÇUK²

1 Diyetisyen Dilay KARABIYIK. Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Bandırma/Balıkesir/Türkiye. ORCID ID: 0009-0000-2860-1834

2 Doç. Dr. Kevser TARI SELÇUK. Bandırma Onyedi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Bandırma/Balıkesir/Türkiye. ORCID ID: 0000-0003-1766-4914

GİRİŞ

Besin işleme binlerce yıldır mevcuttur ve besin güvenliğini sağlamaya, korumaya, besine değer katmak veya kullanım kolaylığı sağlamak amacıyla besinin özelliklerini değiştirmeye yönelik teknikleri kapsamaktadır (Mulrooney vd., 2023). Bu sebeple endüstrilerin işleme yöntemleri, teknikleri ve içerik maddeleri, insan sağlığını ve refahını etkileyebileceğinden diyetlerin vazgeçilmez bir unsuru olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, çeşitli besin işleme yöntemleri değerli olmasına rağmen, ultra işleme genellikle düşük kaliteli ve enerji açısından yoğun besinlerle ilişkilendirilmektedir (Aceves-Martins vd., 2022). Ultra işlemenin amacı genellikle diğer besin gruplarının yerini alması için tasarlanmış markalı, kullanışlı, dayanıklı, tüketilmeye hazır halde, çekici, lezzetli ve karlı besin ürünleri yaratmaktır (Seferidi vd., 2020).

NOVA besin sistemi sınıflandırmasına göre tanımlandığı şekliyle ultra işlenmiş besinler, evde yapılan mutfak hazırlıklarında kullanılmayan katkı maddeleri ve besin endüstrisi bileşenleri de dahil olmak üzere çeşitli bileşenler içeren endüstriyel yiyecek ve içecek formülasyonlarıdır (Lemos vd., 2022). Çevresel etkilerin en aza indirilmesi ve besleyici besinlerin üretimine öncelik verilmesi, sürdürülebilir besin sisteminin temel nitelikleridir. İşleme, besin güvenliği ve emniyeti için anahtar olsa da, ultra işlenmiş besinlerin besin güvenliği için gerekli olanın ötesinde işlendiği ve insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere ve olası olumsuz çevresel etkilere yol açtığı yönünde artan bir endişe vardır (Anastasiou vd., 2022). Ultra işlenmiş besinlerin tüketimi obezite ve kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi diyetle ilişkili bulaşıcı olmayan hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (Lemos vd., 2022). Ultra işlenmiş besinlerin aynı zamanda biyolojik çeşitlilik kaybını, yoğun ambalaj kullanımını, atık üretimini ve sera gazı emisyonunu tetiklediği, tarımı ve yoğun hayvancılık faaliyetlerini desteklemek için arazi kullanımı değişikliğini hızlandırdığı, çevrede plastik birikmesinden kaynaklanan toksik yan ürünlere maruz kalmanın artmasına neden olduğu ve büyük miktarlarda su ve tarım kimyasalları gerektirdiği ve tüm bu sebeplerle gezegen sağlığı üzerinde önemli olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir (Lemos vd., 2022; GFRP, 2023; Vega Mejía vd., 2018). Randomize kontrollü bir çalışmada, ultra işlenmiş besinlerden zengin diyetlerin tüketiminin yetişkinlerde aşırı kalori alımına, karbonhidrat tüketiminin artmasına ve kilo alımına neden olduğu belirtilmiştir (Hall vd., 2019). Aşırı kalori alımı çevresel bozulmanın itici gücü olarak bilinmektedir. Ultra işlenmiş besinler aşırı kalori tüketimiyle ilişkili olduğundan dolayı çevre üzerinde de olumsuz etkiler yaratmaktadırlar. Bu nedenle ultra işlenmiş besinlerden alınan kalori tüketimini sınırlamak, diyetlerin çevresel etkilerini kontrol etmek için bir çözüm yolu olabilmektedir. Örneğin, ultra işlenmiş besinlerin kısıtlanması yoluyla hiperkalorik bir diyetin normokalorik bir diyetle uyarlanması sera gazı emisyonunu yaklaşık %25 oranında azaltabilmektedir. Buna ek olarak, ultra işlenmiş besinlerin, geniş

alanlarda yetiştirilen az sayıda tarım türüne dayalı bir besin sisteminden veya ormanların yok edilmesi yoluyla elde edilmesi arazi dönüşümü, kimyasal kirlilik ve biyolojik çeşitlilik kaybı gibi olumsuz etkilere yol açmaktadır (da Silva vd., 2021).

Ultra işlenmiş besinlerin sağlık, sosyal ve ekonomik etkilerine ilişkin giderek artan kanıtlara rağmen, çevresel etkileri bilimsel literatürde yeterince tanımlanmamış ve ölçülememiş durumdadır. Bu bölümün amacı ultra işlenmiş besinlerin çevresel etkilerini bilimsel literatür ışığında incelemektir.

BESİN İŞLEME

Besin işleme ve teknolojisi, insanlık tarihi boyunca besinlerin bulunabilirliği ve bileşimi üzerinde büyük bir etkiye sahip olmuştur. Besin işlemeye ilişkin en eski kanıtların izi, yaklaşık 2 milyon yıl önce, ateşte pişirmenin keşfedildiği tarih öncesi çağlara kadar uzanabilmektedir (Capozzi vd., 2021). Besin işleme, insanoğlunun tarihi boyunca daha iyi veya daha güvenli besin ürünleri elde etmek amacıyla ham maddeleri işleme tabi tuttuğu yöntemdir. Çağlar boyunca insanlar, bozulmayı azaltmak ve besinlerin raf ömrünü uzatmak, lezzetlerini artırmak ve daha güvenli besin ürünleri yaratmak için avladıkları, topladıkları, yetiştirdikleri veya hayvanları evcilleştirerek elde ettikleri ham ürünleri işleme tabi tutmuşlardır. İnsanın hayatta kalmasına ve evrimine, besinleri işleme yeteneğinin tartışmasız bir şekilde yardımcı olduğu çok açıktır (Visioli vd., 2022). Ek olarak, bazı besinlerin lezzetli, güvenli veya uzun süre muhafaza edilmesi için işleme tabi tutulması gerekmektedir (Fardet & Rock, 2020).

İŞLENME DERCELERİNE GÖRE BESİNLER

İşleme türlerine özel önem veren bir dizi besin sınıflandırması geliştirilmiştir (Monteiro vd., 2019). Brezilya’da 2009 yılında bir grup, besinleri içeriklerine göre değil, işlenme derecelerine göre sınıflandırmak için ‘NOVA’ yaklaşımını önermiştir. Bu yaklaşım, bir besinin sağlık özelliklerini belirleyen şeyin içeriği değil, işlenme derecesi olduğunu ileri sürmektedir (Forde, 2023). Spesifik, tutarlı, açık, kapsamlı ve uygulanabilir bir sınıflandırma sistemi olan NOVA bilimsel literatürde evrensel olarak kullanılan popüler bir sınıflandırmadır (Mohamed Elfadil vd., 2021; Monteiro vd., 2019). NOVA tarafından tanımlanan besin işleme, “besinlerin doğadan ayrılmasından sonra, tüketilmeden veya yemek olarak hazırlanmadan önce kullanılan fiziksel, biyolojik ve kimyasal işlemler”i içermektedir. (Monteiro vd., 2018). Maruz kaldıkları endüstriyel işlemin kapsamına ve amacına göre NOVA tüm besinleri ve besin ürünlerini dört gruba ayırmaktadır (Monteiro vd., 2019).

1.Grup: İşlenmemiş veya Çok Az İşlenmiş Besinler

NOVA sınıflandırmasında grup 1’i oluşturan işlenmemiş veya çok az işlenmiş besinler yenmeyen veya istenmeyen kısımların uzaklaştırılması,

kurutma, kırma, öğütme, parçalama, kavurma, kaynatma, pastörizasyon, soğutma, dondurma, yerleştirme gibi endüstriyel işlemlerle değiştirilmiş işlenmemiş besinlerdir. Bu işlemlerin hiçbiri orijinal besine tuz, şeker, sıvı veya katı yağ veya başka besin maddeleri eklememektedir. Temel amaçları tahılların, baklagillerin, sebzelerin, meyvelerin, kuruyemişlerin, sütün, etin ve diğer besinlerin ömrünü uzatmak, bunların daha uzun süre saklanmasını sağlamak ve çoğunlukla hazırlanmalarını daha kolay veya daha çeşitli hale getirmektir (Monterio vd., 2019). İşlenmemiş veya minimum düzeyde işlenmiş besinlerin çoğu, evde veya restoran mutfaklarında, yemek veya öğün olarak işlenmiş mutfak malzemeleriyle birlikte hazırlanmakta ve pişirilmektedir (Monterio vd., 2018).

2.Grup: İşlenmiş Mutfak Malzemeleri

İşlenmiş mutfak malzemeleri doğrudan grup 1 besinlerden veya sıvı ve katı yağlar, şeker ve tuz gibi doğadan elde edilen maddelerdir. Presleme, sant-rifüjleme, rafinasyon, ekstraksiyon veya madencilik gibi endüstriyel işlemlerle oluşturulmaktadır ve grup 1 besinlerin hazırlanması, baharatlanması ve pişirilmesinde kullanılmaktadırlar (Monterio vd., 2019). Tek başlarına tüketilmeleri amaçlanmamıştır ve normalde grup 1 besinlerle birlikte taze hazırlanmış içecekler ve yemeklerin yapımında kullanılmaktadırlar (Monterio vd., 2018).

3.Grup: İşlenmiş Besinler

Şişelenmiş sebzeler, konserve balıklar, şuruplu meyveler, peynirler ve taze yapılmış ekmekler gibi işlenmiş besinlere esas olarak grup 2'den grup 1'e kadar olan besinlere tuz, yağ, şeker veya diğer maddelerin eklenmesiyle oluşmaktadır. Bu grupta yer alan işlenmiş besinler çeşitli pişirme ve saklama yöntemlerini ve ekmek, peynir söz konusu olduğunda da alkolsüz fermantasyonu içermektedir. İşlenmiş besinlerin çoğu iki veya üç bileşen içerir ve grup 1 besinlerin değiştirilmiş şekilleri olarak tanımlanmaktadır. Tek başlarına veya daha çok diğer besinlerle birlikte yenilebilirler. Bu grupta yer alan besinlere uygulanan işlemin amacı 1.grupta yer alan besinlerin dayanıklılığını arttırmak ya da duyuşsal niteliklerini değiştirmek veya geliştirmektir (Monterio vd., 2018).

4.Grup: Ultra İşlenmiş Besinler

Ultra işlenmiş besinler, bir dizi endüstriyel işlemle kaynaklanan, çoğunlukla özel endüstriyel kullanıma yönelik içeriklerin formülasyonlarıdır. Ultra işlenmiş besinlerin üretimini mümkün kılan süreçler, birkaç adımı ve farklı endüstrileri içermektedir. Son ürünü daha lezzetli hale getirmek için çoğunlukla renkler, tatlar, emülgatörler ve diğer katkı maddeleri eklenmektedir. Süreçler, genellikle sentetik malzemelerden yapılan karmaşık paketlemeyle sona ermektedir. Ultra işlenmiş besinlerin karakteristik bileşenleri,

mutfakta hiç kullanılmayan veya nadiren kullanılan besin maddeleri ve işlevi son ürünü lezzetli hale getirmek olan katkı maddeleri olarak ikiye ayrılabilir. Mutfakta hiç kullanılmayan veya nadiren kullanılan ve yalnızca ultra işlenmiş besinlerin üretiminde kullanılan besin maddeleri arasında şeker çeşitleri (fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu, meyve suyu konsantreleri, invert şeker, maltodekstrin, dekstroz, laktoz), değiştirilmiş yağlar (hidrojenlenmiş veya ara esterlenmiş yağlar) ve protein kaynakları (hidrolize proteinler, soya proteini izolatu, gluten, kazein, peynir altı suyu proteini ve mekanik olarak ayrılmış et) sayılabilmektedir. Yalnızca ultra işlenmiş besinlerin üretiminde kullanılan kozmetik katkı maddeleri, aromalar, lezzet arttırıcılar, renkler, emülsifiye ediciler, emülsifiye edici tuzlar, tatlandırıcılar, koyulaştırıcılar ve köpük önleyici, hacim artırıcı, karbonatlayıcı, köpürtücü, jelleştirici ve parlatıcı maddelerdir. Bu katkı maddeleri istenmeyen duyuşal özellikleri gizlemekte veya nihai ürüne çekici duyuşal özellikler kazandırmaktadır. Ultra işlemenin amacı genellikle diğere besin gruplarının yerini alması için tasarlanmış markalı, kullanışlı, dayanıklı, tüketilmeye hazır halde, çekici, lezzetli ve karlı besin ürünleri yaratmaktır (Seferidi vd., 2020). Gazlı alkolsüz içecek, tatlı veya tuzlu paketlenmiş atıştırmalık çikolata, şekerleme, dondurma, seri üretilen paketlenmiş ekmek ve çörek, margarin ve diğere sürülebilir ürünler, kurabiye, bisküvi, kek, kahvaltılık tahıl, makarna, sosis, hazır çorba ultra işlenmiş besinlere örnek olarak verilebilir (Monteiro vd., 2019).

Günümüzde tüketime sunulan ultra işlenmiş besinlerin çoğı uzun raf ömrüne sahiptir ve her yerde ve her zaman tüketilebilir yemeye ve ısıtmaya hazır haldedir. Şu anda ultra işlenmiş besinler mevcut besin arzına hakimdir ve çoğı yüksek ve orta gelirli ülkede ve giderek artan oranda düşük gelirli ülkelerde diyet enerjisinin %50'sinden fazlasını sağlamaktadır (Capozzi vd., 2021). Ultra işlenmiş besinlerin üretiminde kullanılan proseslerin ve içeriklerin doğası ve ultra işlenmiş besinlerin işlenmemiş veya minimum düzeyde işlenmiş besinler ile taze hazırlanmış yemeklerin yerini alması ultra işlenmiş besinleri sağlıksız hale getirmektedir. Ultra işlenmiş besinlerin artan tüketimi aynı zamanda sosyal, kültürel, ekonomik, politik ve çevresel bozulma ve krizlere de neden olabilmektedir (Monteiro vd., 2019).

ULTRA İŞLENMİŞ BESİNLERİN ÇEVRESEL ETKİLERİ

Sağlıklı ve sürdürülebilir beslenmeyi sağlamak günümüzün en büyük zorluklarından biridir. Küresel ısınma ve beslenmeyle ilişkili bulaşıcı olmayan hastalıkların artışı göz önüne alındığında, sağlıklı ve sürdürülebilir beslenmeyi engelleyen etkenleri belirlemek ve anlamak büyük önem taşımaktadır (Vellinga vd., 2022). Besin değere zincirleri, üretim ve dağıtım sistemleri küresel, ekonomik ve sosyal kalkınmayı sağlayacak ve aynı zamanda gelecek nesiller için yeterli gezegen kaynaklarını koruyacak şekilde organize edildiğinde sürdürülebilir kabul edilmektedir (Fardet & Rock, 2020).

Besin işleme, sürdürülebilir besin sisteminin ayrılmaz bir parçası olmalıdır. Besin işleme, besini daha güvenli hale getirmekte, besinlerin korunmasını sağlamaktadır. Öte yandan üretim, paketleme ve dağıtım gibi besin işleme adımları sera gazı emisyonuna neden olmaktadır. Aynı zamanda besin işlemede önemli miktarda enerji, su ve ambalaj malzemeleri kullanılmaktadır (Vellinga vd., 2022). Ultra işlenmiş besinler, karmaşık küresel besin sistemlerinin bir parçasıdır ve küresel besin tedariği, sevkiyat, besin satın alma ve tüketim kalıplarındaki değişiklikler nedeniyle yüksek oranda mevcuttur (Aceves-Martins vd., 2022). Ultra işlenmiş besinlerin küresel dağıtımı ve satışının, gezegensel sağlık diyetinin sürdürülebilirlik öncelikleriyle çeliştiği bildirilmektedir. Ultra işlenmiş besinlerin yüksek sera gazı emisyonu ve su kullanımı ile yoğun tarım/hayvancılık uygulamalarıyla ilişkili olduğu ve bunun sonucunda ormansızlaşma, biyolojik çeşitliliğin kaybı ve yüksek tarımsal kimyasal kullanımıyla sonuçlandığı belirtilmektedir (Liyanapathirana vd., 2023). Birçok ultra işlenmiş besin, sağlık ve çevre üzerinde önemli olumsuz etkileri olan palmiye ve soya yağı içermektedir. Ancak ultra işlenmiş besinlerin çevresel etkileri, içeriklerinin üretiminde kullanılan doğrudan kaynakların ötesine geçmektedir. Diyetlerin çevresel etkileri tarımsal ürünlerin üretimi ve talebinin etkisine dayanmaktadır. İşlenmiş besinlerin çevresel etkileri, yalnızca üretimleri için kullanılan birincil ürünlerin etkileri dikkate alındığında, yeterli düzeyde ölçülememektedir. Diyetlerle ilgili çevresel hususların, ultra işlenmiş besinlerin işleme, paketleme ve dağıtım aşamaları da dahil olmak üzere çiftlikten sofraya kadar olan genel etkisini kapsamaması gerekmektedir (Seferidi vd., 2020). Ultra işlenmiş besinlerin üretiminin var sayılan olumsuz çevresel etkileri arasında, geniş arazilerde tek kültürlü olarak yetiştirilen türlerin çeşitliliğinin azalması, ürünlerde sistematik gübre ve böcek ilacı kullanımı, aşırı su kullanımı, nihai ürünleri formüle etmek için çok sayıda işlem, uzun mesafelerde nakliye, paketlemeden kaynaklanan atık ve fizyolojik enerji gereksinimlerini aşan besin tüketimine teşvik yer almaktadır (Garzillo vd., 2022). İklim değişikliği, hava kirliliği, biyolojik çeşitlilik kaybı, arazi kullanımı, enerji kullanımı, su kullanımı ultra işlenmiş besinlerin sürdürülebilirliğini ölçmek için kullanılan çevresel parametrelerdir ve bu parametrelerin birbiriyle bağlantılı olduğu, ultra işlenmiş besin sisteminden olumsuz yönde etkilendiği bilinmektedir (García, vd., 2023). Bu bölümde ultra işlenmiş besinlerin çevresel etkileri sera gazı emisyonu, ekolojik, karbon ve su ayak izi başlıkları altında incelenecektir.

Sera Gazı Emisyonu:

Sera gazları, atmosferin sıcaklık tutma kapasitesini artıran gazlar olarak bilinmektedir. Bu gazlar, kısmen doğal süreçlerle oluşmakla birlikte, büyük ölçüde insan faaliyetlerinin bir ürünü olarak ortaya çıkmaktadır. Belirli bir zaman diliminde ve alanda atmosfere salınan bu gazlar, emisyon terimiyle ifade edilmektedir (Erdoğan, 2020). Belirli kaynaklardan salınan karbondi-

oksit (CO_2), metan (CH_4), diazot monoksit (N_2O), hidroflorokarbonlar (HFC), perflorokarbonlar (PFC) ve kükürt hekzaflorid (SF_6) gazlarının insan kaynaklı sera gazı emisyonlarının büyük bir kısmını oluşturduğu bilinmektedir (Şaffak Palacı, 2024). Besin üretim süreci, büyük miktarda doğal kaynak ve enerji tüketimi gerektirirken Tarım alanlarının genişlemesi, biyoçeşitlilik kaybı, toprak erozyonu ve sera gazı emisyonları gibi çevresel olumsuzluklara da yol açmaktadır. Gübre kullanımı, hem yeraltı sularında hem de atmosferde besin kayıplarına neden olmakta ve insan sağlığını tehdit etmektedir. Ayrıca, fosil yakıtların gübre üretimi, tarım makineleri ve ulaşımda kullanılması, CO_2 ve azot oksit (Nox) gibi sera gazlarının atmosfere salınımına yol açmaktadır (Erdoğan, 2018). Ultra işlenmiş besinlerin üretiminin ve dağıtımının önemli miktarda enerji girdisi gerektirdiği ve dolayısıyla sera gazı emisyonuna neden olduğu öne sürülmektedir (Anastasiou vd., 2022). Ultra işlenmiş besinler açısından zengin diyetlerin yüksek sera gazı emisyonunun çoğunlukla ham maddeden ziyade ek işleme ve paketlemeyle ilişkili emisyonlarla ilişkili olduğu bildirmiştir. Bir ürünü satın alma noktasında tüketime hazır hale getirmek ek enerji gerektirir ve patates cipsi, hazır kahve, cips, çikolata ve hazır ekmek gibi ultra işlenmiş besinler en fazla enerji gerektiren besinler arasındadır. Yüksek enerji kullanımı sera gazı emisyonunun artışına neden olmaktadır ve ayrıca ek işleme ve paketleme için gereken ek enerji ultra işlenmiş besinler açısından zengin diyetlerle ilişkili yüksek enerji kullanımının en olası açıklamasıdır (Liyanapathirana vd., 2023). İşlenmemiş veya minimum işlenmiş besin tüketimi ile ultra işlenmiş besin tüketiminin karşılaştırıldığı bir çalışmada ultra işlenmiş besinlerin 2000 kcal başına daha fazla (%36 vs %30) sera gazı emisyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Vellinga vd., 2022). Yapılan bir başka çalışmada daha düşük ultra işlenmiş besin tüketiminin sera gazı emisyonu ve enerji kullanımının azaltılması açısından çevresel sürdürülebilirliğe katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (García vd., 2023). İspanyol nüfusunda Akdeniz diyetinin sürdürülebilirliğini analiz etmek ve mevcut İspanyol diyeti, Akdeniz diyeti ve ultra işlenmiş besinleri içeren batı diyetinin sera gazı emisyonu, tarımsal arazi kullanımı, enerji tüketimi ve su tüketimini nasıl etkilediklerini karşılaştırmayı amaçlayan bir çalışmada ultra işlenmiş besinleri içeren batı diyetinin çevresel etkileri en yüksek diyet tipi olduğu bildirilmiştir (Sáez-Almendros vd., 2013). Avustralyalıların diyet tüketiminin sera gazı emisyonuna etkisini tahmin etmek amacıyla yapılan bir başka çalışmada taze et ve alternatiflerinin (%33.9) ve isteğe bağlı tüketilen besinlerin (işlenmiş et, hamburger, pizza, şekerli içecekler, bisküviler, kekler, hazır çorba gibi) (%29.4) sera gazı emisyonuna en fazla etkisi olan iki grup olduğu ve isteğe bağlı tüketilen grupta sera gazı emisyonuna en fazla neden olan besinlerin burger, taco ve pizza gibi et içeren besinlerin yer aldığı alt grup olduğu belirtilmiştir (Hendrie vd., 2016). Sağlıklı (hPDI) ve sağlıksız (uPDI) bitki bazlı diyetlerdeki ultra işlenmiş besinlerin sera gazı emisyonu ile ilişkisini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada ultra işlenmiş besinlerin uPDI'nin daha yük-

sek puanlarına sahip katılımcıların diyetleri için sera gazı emisyonuna %21, daha düşük puanlara sahip katılımcılar için ise %17 katkıda bulunduğu, ultra işlenmiş besinlerle ilişkili çevresel etkilerdeki bu farklılığın ise çoğunlukla tatlılar ve şekerlemeler, tatlandırılmış içecekler, meyve suları ve rafine tahılların tüketimindeki artıştan kaynaklandığı bildirilmiştir. Daha düşük hPDI skoruna sahip olan ve daha fazla ultra işlenmiş besin tüketen katılımcıların diyetleriyle karşılaştırıldığında, hem daha yüksek hPDI skoru hem de daha düşük ultra işlenmiş besin tüketimi için diyetle bağlı sera gazı emisyonunun %6.8 daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Daas vd., 2024). Yapılan bir başka çalışmada ise ultra işlenmiş besin tüketimi yüksek olanların düşük olanlara kıyasla %43 daha fazla tahmini sera gazı emisyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (Jayaswal, 2023).

Ekolojik Ayak İzi:

Ekolojik ayak izi, bir bireyin, topluluğun veya faaliyetin, mevcut teknoloji ve kaynak yönetimi ile tükettiği kaynakların yeniden üretilmesi ve bu tüketimden doğan atıkların bertarafı için gereken biyolojik olarak verimli toprak ve su alanını ifade eden bir kavramdır ve küresel hektar ile ölçülmektedir. Bu kavram, insanların doğayı sonsuz bir kaynak olarak görmeleri ve tüketim sonucu oluşan atıkları doğaya bırakmaları nedeniyle doğada ne kadar süre yaşamlarını sürdürebileceklerine ilişkin belirsizliği değerlendirmektedir (Özsoy & Dinç, 2016). Ekolojik ayak izi, insanın doğaya olan üretim ve tüketim etkilerini ortaya koymakta ve çevresel sürdürülebilirliği ölçülebilir hale getirmektedir. Bu kavram, insan doğa ilişkisini yeni bir perspektifle ele almakta ve doğal kaynaklar üzerindeki baskının niceliksel ölçümünü ve buna sebep olan etkenleri belirlemektedir (Günal vd., 2018).

Karbon Ayak İzi:

Karbon ayak izi, bir ürünün yaşam döngüsü (üretim, taşıma, kullanım ve bertaraf) veya bir eylemin sebep olduğu sera gazı emisyonlarının CO₂ eşdeğerinde ölçümüdür (Mirici & Berberoğlu, 2022). Tanımda yalnızca CO₂ emisyonları dikkate alınmakta ve diğer sera gazlarının dahil edilmemesi gerektiği belirtilmektedir (Şaffak Palacı, 2024). Karbon ayak izi; enerji, ulaşım, besin atıkları gibi çeşitli unsurları kapsamaktadır ve enerji tüketimi gerektiren faaliyetlerin maliyeti şeklinde değerlendirilebilir. Karbon ayak izi, birincil ve ikincil etkilere göre sınıflandırılmaktadır: Birincil karbon ayak izi, fosil yakıt kullanımı ve ulaşım gibi yüksek etkili faaliyetleri, ikincil ayak izi ise ürünlerin yaşam döngüsü boyunca neden olduğu emisyonları kapsamaktadır. Atmosferde artan CO₂ seviyeleri ekolojik borcun birikmesine neden olduğundan, karbon ayak izi ekolojik ayak izi hesaplamalarına dahil edilmektedir (Karataş, 2024). Ultra işlenmiş besin tüketimi ile karakterize edilen ev dışında yemek yeme alışkanlığı ile karbon ayak izi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada ev dışında yemek yiyen bireylerin karbon ayak izinin, ev dışında

yemek yemeyen bireylere göre daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Bezerra vd., 2022). Yapılan bir başka çalışmada ultra işlenmiş besinlere benzer şekilde tanımlanan isteğe bağlı besinlerin, Avustralya diyetinin karbon ve su ayak izlerinin üçte birinden fazlasını oluşturduğu ve bu oranın 2050 yılına kadar iki katına çıkması beklendiği belirtilmiştir (Hadjikakou, 2017).

Su Ayak İzi:

Su ayak izi, bireyler, topluluklar veya uluslar tarafından tüketilen mal ve hizmetlerin üretiminde kullanılan tatlı su miktarını ölçen bir göstergedir (Şaffak Palacı, 2024). Bir ürünün üretiminde kullanılan toplam temiz su kaynakları, birim ürün başına tüketilen veya kirletilen su hacmi cinsinden ifade edilmektedir (Turan, 2017). Su ayak izi hem doğrudan hem de dolaylı su kullanımını kapsamaktadır; doğrudan su kullanımı tüketim amaçlı, dolaylı su kullanımı ise gübre ve pestisit gibi kirleticilerin temizlenmesinde kullanılan suyu ifade etmektedir (Şaffak Palacı, 2024). Ayrıca su ayak izi sadece su hacmini değil suyun türünü (yeşil, mavi, gri) ve nerede, ne zaman kullanıldığını da içeren çok boyutlu bir göstergedir (Turan, 2017). Yeşil su ayak izi, bitkilerin büyüme ve gelişmesi için kullandığı toprakta depolanmış yağmur suyunun ölçüsüdür ve özellikle bitkisel üretim alanlarında su ayak izinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Mavi su ayak izi, mal ve hizmet üretimi sırasında tüketilen yüzey ve yer altı suyu miktarını ifade etmektedir. Bu, sulama, endüstriyel süreçler ve evsel kullanım için çekilen suyu kapsamaktadır. Gri su ayak izi ise kirleticileri asimile etmek için gereken tatlı su miktarını gösterir ve kirliliğe yönelik bir göstergedir. Bir sürecin gri su ayak izi, o sürecin her aşamasıyla ilişkili tatlı su kirliliğinin derecesini ölçmektedir (Öztaş Karlı & Artar, 2021; Şaffak Palacı, 2024). Ultra işlenmiş besinler ve özellikle şekerli alkolsüz içecekler gibi ultra işlenmiş içecekler, üretim için büyük miktarda suya ihtiyaç duymakta ve dolayısıyla büyük miktarda su ayak izine neden olmaktadır (GFRP, 2023). Yapılan çalışmalarda Meksika’da, fast food, şekerli içecekler, şekerler ve tatlılar gibi belirli ultra işlenmiş besin gruplarının ve işlenmiş etlerin tüketiminin yüksek su ayak izine neden olduğu, Fransa’da diyetteki ultra işlenmiş besinlerin yüzdesi ile su kullanımı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Kesse-Guyot vd., 2023; Lares-Michel vd., 2022). Brezilya metropol alanlarındaki sera gazı emisyonu, su ayak izi ve besin satın alımlarının ekolojik ayak izindeki zamansal eğilimleri ve bunların besin işleme miktarından nasıl etkilendiğini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada 1987-1988’den 2017-2018’e kadar sera gazı emisyonunun %21, günlük su ayak izinin %22, ekolojik ayak izinin %17 arttığı, ultra işlenmiş besinlerin sera gazı emisyonuna katkısının çalışma dönemi boyunca %245, su ayak izine katkısının %233 ve ekolojik ayak izine katkısının %183 arttığı rapor edilmiştir (da Silva vd., 2021). Brezilya, Fransa ve Hollanda’da ultra işlenmiş besin ve içecekleri satın almanın veya tüketmenin beslenmeyle ilişkili sera gazı emisyonunun sırasıyla %20, %24 ve %43’üne ve beslenmeyle ilişkili

su kullanımının sırasıyla %22, %23 ve %23'üne karşılık geldiği belirtilmiştir (Vellinga vd., 2023). Yapılan bir başka çalışmada ultra işlenmiş besinlerin diyetteki oranı ile su ayak izi arasında doğrusal bir ilişki olduğu, ultra işlenmiş besinlerin diyetteki payının en alt beşte birlik diliminden en üst beşte birlik dilime kadar su ayak izinin %10.1 arttığı bildirilmiştir (Garzillo vd., 2022). Lübnanlı yetişkinler ile yapılan ve Batı diyeti, yüksek proteinli diyet ve Lübnan-Akdeniz diyetinin su kullanımı, enerji kullanımı ve sera gazı emisyonunu nasıl etkilediğini karşılaştıran çalışmada su kullanımı, enerji kullanımı ve sera gazı emisyonunun batı tarzı diyetle en fazla olduğu ve tahıllar, fast food ve hazır meyve sularının çevresel ayak izlerine en çok neden olan besinler olduğu belirtilmiştir (Naja vd., 2018).

Ultra işlenmiş besinler sıklıkla tek kullanımlık plastik ambalajlarda, şişelerde veya kaplarda paketlenmektedir. Ultra işlenmiş besinlerin tüketiminin küresel olarak artması ultra işlenmiş besinlerin paketlenmesi, taşınması ve satılması için üretilen atık miktarını artıracak ve bu da plastik kirliliğinde artışa yol açacaktır. Plastiklerin deniz ortamında bozunması yüzlerce yıl sürebilmektedir. İşğe maruz kalmak, plastiklerin çatlamasına ve daha küçük parçacıklara ayrılmasına neden olabilmekte ve bu da deniz yaşamını olumsuz yönde etkileyebilecek küçük parçacıklar olan mikropplastiklerin oluşmasına yol açabilmektedir (GFRP, 2023). Amerika Birleşik Devletlerinde besin ambalajı, ağırlık itibarıyla toplam ambalajın yaklaşık yarısını, hacim itibarıyla toplam ambalaj atıklarının yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır. Ultra işlenmiş ürünlerden oluşan şişeler, kaplar ve ambalajlar bazıları biyolojik olarak parçalanamayan, sokaklara, kırsal bölgelere ve çöp depolama alanlarına atılan devasa miktarlarda çöpe sebebiyet vermektedir. Ultra işlenmiş besinlerin ve bunların bileşenlerinin üretimi ve dağıtımı genellikle uzun uluslararası nakliye rotalarını ve dolayısıyla yenilenemeyen enerjinin aşırı kullanımını gerektirmekte bu da iklimin bozulmasına neden olmaktadır (Monteiro vd., 2018). Süpermarketlerdeki ultra işlenmiş besinler paketlenmiş besinlerin yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Daha taze besinleri tüketmenin plastik atığını büyük ölçüde azaltması muhtemeldir (Fardet & Rock, 2020). Yapılan bir çalışmada paketlemenin, özellikle besinlerin yüksek hidrostatik işleme, otoklavlar, değiştirilmiş atmosfer paketleme veya mikrodalgalar ile pastörizasyon yoluyla korunması için çevre üzerinde değerlendirilen toplam etkilerin önemli bir kısmını ifade ettiği belirtilmiştir (Pardo & Zufía, 2012). İngiltere'de yapılan başka bir çalışmada ise endüstriyel olarak hazırlanan ultra işlenmiş yemeklerin, kısmen dondurucularda saklanması ve paket atıklarının miktarı nedeniyle, eşdeğer ev yapımı yemeklerden daha fazla çevresel etkiye sahip olabileceği rapor edilmiştir (Rivera vd., 2014). Yapılan bir başka çalışmada yılda kişi başına 31.8 litre şekerli soda tüketiminin, içeceklerin şişelenmesinde kullanılan plastik için önemli enerji maliyetine neden olduğu ve buna ilaveten yüksek fruktozlu mısır şurubu yapımında kullanılan mısırın

üretilmesi için büyük miktarda arazi, enerji, gübre ve böcek ilacına gereksinim duyulduğu bildirilmiştir (Hadjikakou, 2017). Birçok ultra işlenmiş besin yüksek miktarda şeker, bitkisel yağlar ve/veya rafine edilmiş transgenik tahıllardan oluşmaktadır. Bunlar genellikle geniş arazi kullanımı, pestisitler ve kimyasal gübreler, su kaynaklarının kirlenmesi ve toprak kalitesinin bozulması gibi üretim sistemleriyle bağlantılıdır. Ayrıca çok sayıda ultra işlenmiş besin, yüksek verimli bitki türünden elde edilen bileşenler kullanılarak üretilmekte ve bu da tarımsal biyoçeşitliliğin kaybına neden olmaktadır (da Cruz vd., 2024). Son yıllarda dünya çapında işlenmiş besinlere artan talebi karşılamak, batı diyetinin temel bileşenleri olan tatlandırıcılar ve yağların üretimi ve tüketimindeki artış büyük miktarlarda enerji gerektirmektedir ve bu enerji çoğunlukla fosil yakıtlardan sağlanmaktadır. Bunun sonucunda da CO₂ ve metan gazı salınımı olmaktadır (Dixon vd., 2023; Vega Mejía vd., 2018). On İsviçre hanesinden alınan besin günlüğü verilerine dayanan bir çalışmada kek, çikolata ve dondurma gibi tatlıların ve alkolsüz ve alkollü içeceklerin, besine gömülü toplam yaşam döngüsü enerjisinin üçte biri kadarını oluşturduğu rapor edilmiştir (Hadjikakou, 2017). İsviçre’de yapılan bir çalışmada sütü çikolatanın önemli çevresel etkiye sahip bir ürün olduğu (İsviçreli tüketiciler için besin ile ilgili toplam etkinin %3,5’i) belirtilmiştir (Jungbluth & König, 2014). Pimentel ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada da abur cubur alımının Amerika Birleşik Devletlerindeki mevcut %33 seviyesinden %10’a düşürülmesinin varsayımsal olarak önemli miktarda enerji tasarrufu sağlayacağı ve sağlığı iyileştireceği bildirilmiştir (Pimentel vd., 2008).

SONUÇ

Son yıllarda besin sistemleri ve tedarik zincirleri küreselleşme eğilimi göstermiştir. Kentleşme ve modernleşme yeme alışkanlıklarını derinden etkileyerek beslenme alışkanlıklarında değişikliklere neden olmuştur. Diyet seçimleri insan sağlığının ve çevresel sürdürülebilirliğin önemli belirleyicisidir. Günümüz diyetleri çoğunlukla yüksek miktarda tuz, yağ, şeker ve hayvansal ürünler içermekte, bu da bulaşıcı olmayan hastalıklar için risk oluşturmaktadır. Buna ilaveten ultra işlenmiş besin tüketimi dünya çapında artmakta ve bu durum çevre üzerinde de olumsuz etkiler yaratmaktadır. İnsan sağlığı yararlarına ek olarak daha sürdürülebilir bir beslenmeye geçişte ultra işlenmiş besin tüketiminin azaltılması sera gazının, enerji talebinin, arazi kullanımının, toprak ve su bozulmasının ve su kirliliğinin azaltılmasına katkıda bulunmada etkili bir strateji olabilmektedir. Bu nedenle ultra işlenmiş besin tüketiminin azaltılması insan sağlığının korunması ve sürdürülebilir beslenme ve çevre için önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir.

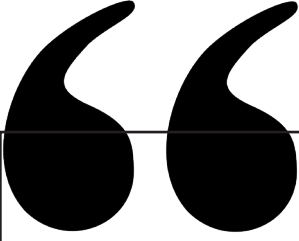
KAYNAKLAR

- Aceves-Martins, M., Bates, R. L., Craig, L. C., Chalmers, N., Horgan, G., Boskamp, B., & de Roos, B. (2022). Nutritional quality, environmental impact and cost of ultra-processed foods: a UK food-based analysis. *International journal of environmental research and public health*, 19(6), 3191.
- Anastasiou, K., Baker, P., Hadjikakou, M., Hendrie, G. A., & Lawrence, M. (2022). A conceptual framework for understanding the environmental impacts of ultra-processed foods and implications for sustainable food systems. *Journal of Cleaner Production*, 368, 133155.
- Bezerra, I. N., Verde, S. M. M. L., Almeida, B. D. S., & de Azevedo, C. V. (2022). Carbon footprint of away-from-home food consumption in Brazilian diet. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(24), 16708.
- Capozzi, F., Magkos, F., Fava, F., Milani, G. P., Agostoni, C., Astrup, A., & Saguy, I. S. (2021). A multidisciplinary perspective of ultra-processed foods and associated food processing technologies: a view of the sustainable road ahead. *Nutrients*, 13(11), 3948.
- da Cruz, G. L., da Costa Louzada, M. L., da Silva, J. T., Garzillo, J. M. F., Rauber, F., Rivera, X. S., ... & Levy, R. B. (2024). The environmental impact of beef and ultra-processed food consumption in Brazil. *Public health nutrition*, 27(1), e34.
- da Silva, J. T., Garzillo, J. M. F., Rauber, F., Kluczkowski, A., Rivera, X. S., da Cruz, G. L., ... & Levy, R. B. (2021). Greenhouse gas emissions, water footprint, and ecological footprint of food purchases according to their degree of processing in Brazilian metropolitan areas: a time-series study from 1987 to 2018. *The Lancet Planetary Health*, 5(11), e775-e785.
- Daas, M. C., Vellinga, R. E., Pinho, M. G. M., Boer, J. M., Verschuren, W. M., van der Schouw, Y. T., ... & Biesbroek, S. (2024). The role of ultra-processed foods in plant-based diets: associations with human health and environmental sustainability. *European Journal of Nutrition*, 1-17.
- Dixon, K. A., Michelsen, M. K., & Carpenter, C. L. (2023). Modern diets and the health of our planet: An investigation into the environmental impacts of food choices. *Nutrients*, 15(3), 692.
- Erdoğan, P. (2018). Türk Mutfak Kültürünün Sera Gazı Emisyonu ve Su Ayak İzinin Belirlenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara.
- Erdoğan, S. (2020). Enerji, Çevre ve Sera Gazları. *Çankırı Karatekin Üniversitesi İİBF Dergisi*, 10 (1), 277-303. Doi: 10.18074/ckuiibfd.670673.
- Fardet, A., & Rock, E. (2020). Ultra-processed foods and food system sustainability: what are the links?. *Sustainability*, 12(15), 6280.
- Forde, C. G. (2023). Beyond ultra-processed: considering the future role of food processing in human health. *Proceedings of the Nutrition Society*, 82(3), 406-418.

- García, S., Pastor, R., Monserrat-Mesquida, M., Álvarez-Álvarez, L., Rubín-García, M., Martínez-González, M. Á., ... & Bouzas, C. (2023). Ultra-processed foods consumption as a promoting factor of greenhouse gas emissions, water, energy, and land use: A longitudinal assessment. *Science of the Total Environment*, 891, 164417.
- Garzillo, J. M. F., Poli, V. F. S., Leite, F. H. M., Steele, E. M., Machado, P. P., Louzada, M. L. D. C., ... & Monteiro, C. A. (2022). Ultra-processed food intake and diet carbon and water footprints: a national study in Brazil. *Revista de saude publica*, 56, 6.
- Global Food Research Program (2023). Ultra-Processed Foods A Global Threat to Public Health. https://www.globalfoodresearchprogram.org/wpcontent/uploads/2023/11/GFRP_FactSheet_UltraProcessedFoods_2023_11.pdf (Erişim Tarihi: 10.05.2024).
- Günel, N., Işıldar, G. Y., & Atik, A. D. (2018). Üniversite Öğrencilerinin Ekolojik Ayak İzi Azaltılması Konusundaki Eğilimlerinin İncelenmesi. *TÜBAV Bilim Dergisi*, 11(4), 34-46.
- Hadjikakou, M. (2017). Trimming the excess: environmental impacts of discretionary food consumption in Australia. *Ecological Economics*, 131, 119-128.
- Hall, K. D., Ayuketah, A., Brychta, R., Cai, H., Cassimatis, T., Chen, K. Y., ... & Zhou, M. (2019). Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell metabolism*, 30(1), 67-77.
- Hendrie, G. A., Baird, D., Ridoutt, B., Hadjicakou, M., & Noakes, M. (2016). Overconsumption of energy and excessive discretionary food intake inflates dietary greenhouse gas emissions in Australia. *Nutrients*, 8(11), 690.
- Jayaswal, R. (2023). Associations Between Ultra-Processed Food Consumption and Dietary Greenhouse Gas Emissions among US Adults from 2007-2010.
- Jungbluth, N., König, A. (2014). Life Cycle Assessment of Swiss Chocolate. SETAC Europe 24th Annual Meeting, SETAC, Europe (11–15 May 2014, Basel).
- Karataş, S. (2024). Yetişkinlerde Ekolojik Ayak İzi Farkındalığının Eko Anksiyete Düzeyi ile İlişkisi (Yülsek Lisans Tezi). Kırklareli Üniversitesi.
- Kesse-Guyot, E., Allès, B., Brunin, J., Fouillet, H., Dussiot, A., Berthy, F., ... & Touvier, M. (2023). Environmental impacts along the value chain from the consumption of ultra-processed foods. *Nature Sustainability*, 6(2), 192-202.
- Lares-Michel, M., Housni, F. E., Aguilera Cervantes, V. G., Reyes-Castillo, Z., Michel Nava, R. M., Llanes Cañedo, C., & López Larios, M. D. J. (2022). The water footprint and nutritional implications of diet change in Mexico: a principal component analysis. *European Journal of Nutrition*, 61(6), 3201-3226.
- Lemos, T. C., Coutinho, G. M., Silva, L. A., Stariolo, J. B., Campagnoli, R. R., Oliveira, L., ... & David, I. A. (2022). Ultra-processed foods elicit higher approach motivation than unprocessed and minimally processed foods. *Frontiers in Public Health*, 10, 891546.

- Liyanapathirana, N. N., Grech, A., Li, M., Malik, A., Ribeiro, R., Burykin, T., Lenzen, M., Raubenheimer, D. (2023). Nutritional, Environmental and Economic Impacts of Ultra-Processed Food Consumption in Australia. *Public Health Nutrition*, 26(12), 3359–3369. <https://doi.org/10.1017/S136898002300232X>
- Mirici, M. E., & Berberoğlu, S. (2022). Türkiye perspektifinde yeşil mutabakat ve karbon ayak izi: tehdit mi? fırsat mı?. *Doğal Afetler ve Çevre Dergisi*, 8(1), 156-164.
- Mohamed Elfadil, O., Patel, J., Patel, I., Ewy, M. W., Hurt, R. T., & Mundi, M. S. (2021). Processed foods—getting back to the basics. *Current gastroenterology reports*, 23, 1-9.
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J. C., Louzada, M. L., Rauber, F., ... & Jaime, P. C. (2019). Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public health nutrition*, 22(5), 936-941.
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Moubarac, J. C., Levy, R. B., Louzada, M. L. C., & Jaime, P. C. (2018). The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public health nutrition*, 21(1), 5-17.
- Mulrooney, S. L., Lyng, J. G., O'Hara, C., O'Sullivan, A., O'Riordan, E. D., & Gibney, E. R. (2023). Examination of the interrelationships between nutrition, environmental sustainability and food-processing: a concept study using model diets. *Current Research in Food Science*, 7, 100627.
- Naja, F., Jomaa, L., Itani, L., Zidek, J., El Labban, S., Sibai, A. M., & Hwalla, N. (2018). Environmental footprints of food consumption and dietary patterns among Lebanese adults: a cross-sectional study. *Nutrition journal*, 17, 1-11.
- Özsoy, C. E., & Dinç, A. (2016). Sürdürülebilir kalkınma ve ekolojik ayak izi. *Finans Politik ve Ekonomik Yorumlar*, (619), 35-55.
- Karlı, R. G. Ö., & Artar, M. (2021). Kentsel su yönetiminde araç olarak su ayak izi ve mavi-yeşil altyapı. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 58(1), 145-162.
- Pardo, G., & Zufia, J. (2012). Life cycle assessment of food-preservation technologies. *Journal of Cleaner Production*, 28, 198-207.
- Pimentel, D., Williamson, S., Alexander, C. E., Gonzalez-Pagan, O., Kontak, C., & Mulkey, S. E. (2008). Reducing energy inputs in the US food system. *Human ecology*, 36, 459-471.
- Rivera, X. C. S., Orias, N. E., & Azapagic, A. (2014). Life cycle environmental impacts of convenience food: Comparison of ready and home-made meals. *Journal of cleaner production*, 73, 294-309.
- Sáez-Almendros, S., Obrador, B., Bach-Faig, A., & Serra-Majem, L. (2013). Environmental footprints of Mediterranean versus Western dietary patterns: beyond the health benefits of the Mediterranean diet. *Environmental Health*, 12, 1-8.
- Seferidi, P., Scrinis, G., Huybrechts, I., Woods, J., Vineis, P., & Millett, C. (2020). The neglected environmental impacts of ultra-processed foods. *The Lancet Planetary Health*, 4(10), e437-e438.

- Şaffak Palacı, S. (2024). Kuvvetlendirme Egzersizi Yapan Bireylerin Hayvansal ve Bitkisel Protein Alımlarının Sera Gazı Emisyonu ve Su Ayak İzi Üzerine Etkisi (Yüksek Lisans Tezi). Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara
- Turan, E. S. (2017). Türkiye'nin su ayak izi değerlendirmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 74(EK-1), 55-62.
- Vega Mejía, N., Ponce Reyes, R., Martinez, Y., Carrasco, O., & Cerritos, R. (2018). Implications of the Western diet for agricultural production, health and climate change. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 2, 88.
- Vellinga, R. E., van Bakel, M., Biesbroek, S., Toxopeus, I. B., de Valk, E., Hollander, A., ... & Temme, E. H. (2022). Evaluation of foods, drinks and diets in the Netherlands according to the degree of processing for nutritional quality, environmental impact and food costs. *BMC Public Health*, 22(1), 877.
- Vellinga, R. E., van den Boomgaard, I., Boer, J. M., van der Schouw, Y. T., Harbers, M. C., Verschuren, W. M., ... & Biesbroek, S. (2023). Different levels of ultraprocessed food and beverage consumption and associations with environmental sustainability and all-cause mortality in EPIC-NL. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 118(1), 103-113.
- Visioli, F., Marangoni, F., Fogliano, V., Del Rio, D., Martinez, J. A., Kuhnle, G., Buttriss, J., Da Costa Ribeiro, H., Bier, D., & Poli, A. (2023). The ultra-processed foods hypothesis: a product processed well beyond the basic ingredients in the package. *Nutrition research reviews*, 36(2), 340-350. <https://doi.org/10.1017/S0954422422000117>



Bölüm 16

YAŞLILARDA DÜŞME PROBLEMİNE FİZYOTERAPİST PERSPEKTİFİNDEN BİR BAKIŞ: GELENEKSEL DERLEME

Sena SÖNMEZ¹

Mehmet SÖNMEZ²

1 Atatürk Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Okul Öncesi Öğretmenliği Bölümü, Erzurum, TÜRKİYE, <https://orcid.org/0000-0002-7860-5689>

2 Erzurum Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ortopedik Fizyoterapi Anabilim Dalı, Erzurum/TÜRKİYE <https://orcid.org/0000-0002-3617-9087>

GİRİŞ

Yaşlı nüfus arasında düşmeler küresel olarak önemli bir halk sağlığı sorunudur ve 65 yaş ve üzeri yetişkinlerin yaklaşık üçte biri her yıl en az bir düşme yaşamaktadır. Düşmeler sadece yaygın değil, aynı zamanda ciddi bir sorundur; çünkü yaşlı yetişkinlerde yaralanmaya bağlı hastaneye yatışların ve uzun süreli sakatlıkların önde gelen nedenidir. Düşmelerin sonuçları yaşamı değiştirebilir; kırıklara, kafa travmalarına, hareket kabiliyetinin azalmasına ve bağımsızlık kaybına yol açabilir. Birçokları için tek bir düşme, fiziksel ve psikolojik refahta aşağı doğru bir sarmalın başlangıcını işaret edebilir.(Sönmez, 2024)

Yaşlılarda düşmelerin önlenmesi, yaşam kalitelerinin korunması ve sağlık sistemleri üzerindeki yükün azaltılması için çok önemlidir. Etkili düşme önleme stratejileri yaralanma oranlarını önemli ölçüde azaltabilir, hastaneye yatışları en aza indirebilir ve genel fonksiyonel kapasiteyi artırabilir.(Ungar et al., 2013) Bu çerçevede, fizyoterapistler çok önemli bir rol oynamaktadır. Denge, güç ve hareketliliği değerlendirme ve iyileştirme konusundaki uzmanlıkları, düşme risklerini azaltmanın merkezinde yer almaktadır. Fizyoterapistler yalnızca fiziksel işlevi geliştirmek için hedefe yönelik müdahaleler sağlamakla kalmaz, aynı zamanda hastaları çevrelerinde güvenli bir şekilde nasıl gezinecekleri konusunda eğitirler.(Amacher et al., 2016)

Düşmelerin sağlık sistemleri üzerindeki ekonomik yükü oldukça fazladır; düşmeye bağlı yaralanmalar için tıbbi bakım, rehabilitasyon ve uzun vadeli destek için her yıl milyarlarca dolar harcanmaktadır. Bağımsızlık kaybı, iş gücüne katılımın azalması ve bakıcı desteğine duyulan ihtiyacın artması gibi dolaylı maliyetler, toplum üzerindeki mali baskıyı daha da artırmaktadır.(Heinrich, Rapp, Rissmann, Becker, & König, 2010)

Bu kitap bölümü, fizyoterapistlerin düşmeyi önlemedeki kritik rolünü hem klinik hem de ekonomik perspektiflerden ele aldığı için gereklidir. Düşme riski değerlendirme araçlarını, müdahale stratejilerini ve düşmelerin ekonomik etkisini inceleyen bu bölüm, fizyoterapinin yaşlılarda düşmelerle ilişkili hem insani hem de finansal maliyetleri nasıl azaltabileceğine dair kapsamlı bir anlayış sunmaktadır.

Yaşlılarda Düşme Riskini Anlamak

İnsanlar yaşlandıkça, düşme riskini önemli ölçüde artıran çeşitli fizyolojik değişiklikler meydana gelir. En önemli değişikliklerden biri denge ve postüral kontrolün giderek azalmasıdır. Yaşlanmayla birlikte, özellikle alt ekstremitelerde kas kütlesi ve güç kaybı meydana gelir, bu da bireyin hareket sırasında dengesini koruma yeteneğini bozabilir. Azalan koordinasyon ve daha yavaş refleksler bu sorunu daha da kötüleştirerek yaşlı yetişkinleri günlük aktiviteler sırasında dengelerini kaybetmeye karşı daha savunmasız hale getirir. Ek olarak, genellikle artrit gibi durumlarla ilişkilendirilen eklem sertliği ve esnekli-

ğin azalması, hareket kabiliyetini sınırlar ve düşme olasılığını artırır.(Sönmez, 2024)

Görme, yaşla birlikte bozulan bir diğer kritik faktördür. Derinlik algısı, kontrast hassasiyeti ve görme keskinliğindeki değişiklikler, yaşlı bir kişinin özellikle düşük ışık koşullarında çevrelerinde güvenli bir şekilde gezinme becerisini etkiler. Görme bozuklukları mesafelerin yanlış değerlendirilmesine veya engebeli yüzeyler gibi tehlikelerin gözden kaçırılmasına yol açarak düşme riskini artırabilir.(Alma et al., 2011) Genellikle bunama gibi durumlarda görülen bilişsel gerileme, düşmenin önlenmesini daha da zorlaştırır. Hafıza bozukluğu, problem çözme becerilerinin azalması ve daha yavaş tepki süreleri, bireyin riskleri değerlendirme ve engellere uygun şekilde yanıt verme becerisini azaltarak düşme olasılığını artırır.(Sönmez, 2024)

Bu fizyolojik değişikliklere ek olarak, bazı yaygın tıbbi durumlar da yaşlılarda düşme riskine katkıda bulunur. Zayıflamış kemiklerle karakterize bir durum olan osteoporoz, küçük düşmelerde bile kırık olasılığını artırır. Artrit, özellikle dizlerde ve kalçalarda, ağrıya ve eklem hareketliliğinin azalmasına yol açarak güvenli hareket etme kabiliyetini daha da kısıtlar. Ortostatik hipotansiyon gibi kardiyovasküler sorunlar, ayakta dururken baş dönmesine ve bayılmaya neden olabilirken, Parkinson hastalığı gibi nörolojik bozukluklar, her ikisi de düşmeleri önlemenin anahtarı olan koordinasyonu ve yürüyüşü etkiler.(Hindmarsh & Estes, 1989)

Ayrıca, polifarmasi (birden fazla ilaç kullanımı) yaşlılarda düşme için önemli bir risk faktörüdür. Sakinleştiriciler veya antidepresanlar gibi merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlar uyuşukluğa, baş dönmesine veya kafa karışıklığına neden olarak dengeyi bozabilir ve düşme riskini artırabilir. Katkıda bulunan bu faktörlerin anlaşılması, yaşlılarda düşmenin karmaşık ve çok faktörlü doğasını vurgulamaktadır.(Hammond & Wilson, 2013)

Biyopsikososyal model, biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörler arasındaki etkileşimi göz önünde bulundurduğundan, yaşlılarda düşme riskini anlamak için yararlı bir çerçevedir. Biyolojik açıdan bakıldığında, daha önce bahsedilen fizyolojik değişiklikler ve tıbbi durumlar düşme riskini doğrudan etkiler. Yaşlanma, komorbiditeler veya ilaç kullanımı nedeniyle fiziksel yeteneklerde azalma, düşmelere karşı savunmasızlığı artırır. Ancak, düşme riski yalnızca biyoloji ile tam olarak anlaşılamaz.(Aparecida Damasceno, Ferreira Aleixo, Barbosa Luciano, Nogueira, & Pinto, 2024)

Psikolojik boyut, bilişsel işlev, ruh sağlığı ve günlük aktiviteleri yerine getirme konusundaki güveni içerir. Genellikle daha önceki bir düşmeden kaynaklanan düşme korkusu, bireyler algılanan risklerden kaçınmak için aktivitelerini sınırladıkça hareketliliğin azalmasına yol açabilir. Bu da fiziksel kondisyon kaybına yol açarak gelecekte düşme olasılığını artırır. Demans gibi bilişsel bozukluklar da bireyin güvenlik tavsiyelerine uymasını, çevresel tehlikeleri

fark etmesini veya fiziksel yeteneklerini doğru bir şekilde değerlendirmesini engelleyebilir.(Aparecida Damasceno et al., 2024)

Son olarak, sosyal faktörler düşme riskinde önemli bir rol oynamaktadır. Sosyal izolasyon yaşayan yaşlı bireyler, destek sistemlerinin eksikliği ve denetimsiz ortamlar nedeniyle düşmeye daha yatkın olabilirler. Zayıf aydınlatma, düz olmayan zemin ve güvenlik ekipmanlarının (örn. tutunma barları) eksikliği gibi yetersiz konut koşulları düşme riskine daha fazla katkıda bulunur. Ek olarak, sosyoekonomik durum, fizyoterapi de dahil olmak üzere sağlık hizmetlerine erişimi etkiler ve bu da hedeflenen müdahaleler yoluyla düşme riskini azaltabilir.(Lage et al., 2022)

Yaşlılarda düşme riskini anlamak, biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörleri entegre eden kapsamlı bir yaklaşım gerektirir. Fizyoterapistler düşme riskini değerlendirirken ve bireyselleştirilmiş müdahale stratejileri tasarlarlarken bu alanların her birini göz önünde bulundurmalıdır. Biyopsikososyal modele dayanan bütünsel bir yaklaşım, düşme önleme programlarının etkili olmasını ve her bireyin kendine özgü ihtiyaçlarına göre uyarlanmasını sağlayarak hem fiziksel eksiklikleri hem de düşme riskini etkileyen daha geniş bağlamsal faktörleri ele alır.(Aparecida Damasceno et al., 2024)

Fizyoterapistler Açısından Düşme Riski Değerlendirme Araçları

Düşme riskinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, yaşlı popülasyonda düşmenin önlenmesinin kritik bir bileşenidir. Fizyoterapistler, düşme riski yüksek olan bireyleri belirlemek için çeşitli standartlaştırılmış araçlar ve skorlar kullanırlar. Bu araçlar, sağlık hizmeti sağlayıcılarının müdahaleleri her hastanın özel risk faktörlerine göre uyarlamasına olanak tanıyarak klinik karar verme sürecini yönlendirmeye yardımcı olur. Çok sayıda düşme riski değerlendirme aracı mevcut olmakla birlikte, yaygın olarak kullanılan ve kabul gören üç tanesi Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (TUG), Berg Denge Ölçeği (BBS) ve Düşme Etkinliği Ölçeğidir (FES). (Park, 2018) Bu araçların her biri düşme riskinin farklı boyutlarını değerlendirir ve bir hastanın genel risk profilinin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasına katkıda bulunur. Yararlarına rağmen, bu araçların daha kişiselleştirilmiş ve bütünsel değerlendirmelerin geliştirilmesini gerektiren sınırlamaları da vardır.

Standartlaştırılmış Düşme Riski Değerlendirme Araçlarına Genel Bakış

Standartlaştırılmış düşme riski değerlendirme araçları, düşmelerle ilişkili çeşitli risk faktörlerini değerlendirmek için yapılandırılmış bir yol sundukları için klinik uygulamada çok önemlidir. Bu araçlar, fizyoterapistlerin ve diğer sağlık uzmanlarının denge, güç, hareketlilik ve harekete güven gibi unsurları objektif olarak ölçmelerine olanak tanır. Bu araçların kullanılması, hangi hastaların düşme riskinin daha yüksek olduğunu ve kuvvet eğitimi, denge egzersizleri veya çevresel değişiklikler gibi müdahaleler gerektirdiğini tahmin

etmeye yardımcı olabilir.

Her bir değerlendirme aracı, düşme riskinin belirli unsurlarını hedef alacak şekilde tasarlanmıştır. Bazıları öncelikle denge ve hareketlilik gibi fiziksel performansa odaklanırken, diğerleri düşme korkusu gibi psikososyal faktörleri ele alır. Ayrıca, bazı araçlar hızlı ve kolay uygulanacak şekilde tasarlanırken, diğerleri daha kapsamlı değerlendirmeler sunar ancak ek zaman ve uzmanlık gerektirir.

Düşme Riski Değerlendirmesi için Temel Araçlar

1. Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (TUG)

Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (TUG), basitliği ve etkinliği nedeniyle yaşlılarda düşme riskini değerlendirmek için en yaygın kullanılan araçlardan biridir. TUG testi bir kişinin fonksiyonel hareketliliğini, özellikle de oturur pozisyon- dan ayağa kalkma, kısa bir mesafe yürüme, geri dönme ve tekrar oturabilme becerilerini değerlendirir. Testi gerçekleştirmek için kişi bir sandalyede otur- maya başlar, ayağa kalkar, üç metre yürür, döner, geri yürür ve tekrar oturur. Bu sırayı tamamlamak için geçen süre kaydedilir ve daha uzun süreler daha yüksek düşme riskine işaret eder. (Alexandre, Meira, Rico, & Mizuta, 2012; Podsiadlo & Richardson, 1991) Genel olarak, 12 saniyeden daha uzun bir süre düşme riskinin artmasıyla ilişkilendirilir. (Podsiadlo & Richardson, 1991)

TUG etkilidir çünkü denge, yürüyüş ve alt ekstremitte gücü dahil olmak üzere hareketliliğin birden fazla bileşenini değerlendirir. Hastaneler, klinikler ve evler de dahil olmak üzere çeşitli ortamlarda kolayca uygulanabilen hızlı bir testtir. Ayrıca, standart bir sandalye ve kronometre gibi minimum ekipman gerektirir; bu da onu hem klinisyenler hem de hastalar için erişilebilir kılar.

TUG, bireyin fonksiyonel hareketliliği hakkında değerli bilgiler sağlasa da sınırlamaları vardır. Öncelikle fiziksel performansa odaklanır ve bilişsel işlev, çevresel tehlikeler veya düşme korkusu gibi psikolojik endişeler gibi diğer kri- tik faktörleri değerlendirmez. Ayrıca, TUG düşmelere katkıda bulunabilecek ince yürüyüş anormalliklerini veya denge değişikliklerini tam olarak yakala- yamayabilir.

2. Berg Denge Ölçeği (BBS)

Berg Denge Ölçeği (BBS), karmaşıklık derecesine göre değişen 14 görev- den oluşan bir dizi aracılığıyla bireyin dengesini değerlendiren daha kapsamlı bir araçtır. Her görev 0 ila 4 arasında bir ölçekte derecelendirilir ve daha yüksek puanlar daha iyi dengeye işaret eder. Bu görevler arasında oturur pozisyon- dan ayağa kalkma, gözler kapalıyken ayakta durma, farklı duruşlar arasında geçiş yapma ve yerden bir nesne alma yer almaktadır. Toplam olası puan 56'dır ve 45'in altındaki bir puan genellikle yüksek düşme riskinin göstergesi olarak ka- bul edilir. (Lima, Ricci, Nogueira, & Perracini, 2018)

BBS'nin en güçlü yönlerinden biri, düşme riskinin kritik bir bileşeni olan dengeyi ayrıntılı bir şekilde değerlendirmesidir. BBS, statik ve dinamik denge dahil olmak üzere dengein birden fazla boyutunu test ederek, bireyin postüral kontrolünün daha incelikli bir şekilde anlaşılmasını sağlar. Bu araç özellikle günlük yaşamda daha karmaşık denge görevleriyle mücadele edebilecek bireylerin belirlenmesinde faydalıdır.(Lima et al., 2018)

Bununla birlikte, BBS nispeten zaman alıcıdır ve tamamlanması 15 ila 20 dakika sürer. Bilişsel bozuklukları veya ciddi hareketlilik sorunları olan yaşlı bireyler için de bazı görevleri yerine getirmek zor olabilir. Ayrıca, TUG gibi BBS de öncelikle fiziksel dengeye odaklanır ve düşme riskine katkıda bulunabilecek psikolojik veya çevresel faktörleri hesaba katmaz.

3. Düşme Etkinliği Ölçeği (FES)

Düşme Etkinliği Ölçeği (FES), bireyin düşmeden çeşitli günlük aktiviteleri gerçekleştirme konusundaki güvenini değerlendirir. FES, bireylerin giyinme, banyo yapma, evde dolaşma ve toplu taşıma araçlarını kullanma gibi faaliyetler için güven düzeylerini derecelendirdikleri, kendi bildirdikleri bir ankettir. Her aktivite 0 (hiç güvenmiyorum) ile 10 (tamamen güveniyorum) arasında bir ölçekte değerlendirilir ve düşük puanlar düşme korkusunun daha fazla olduğunu gösterir.(Marques-Vieira, Sousa, Severino, Sousa, & Caldeira, 2016)

FES, düşme riskinin önemli bir psikolojik yönü olan düşme korkusunu ele almaktadır. Birçok yaşlı birey, özellikle de daha önce düşmüş olanlar, tekrar düşme korkusu geliştirir ve bu da fiziksel aktivitede azalmaya ve bağımsızlık kaybına yol açabilir. Bu aktivite azalması, ironik bir şekilde gelecekteki düşme riskini artıran kondisyon kaybına yol açabilir. FES, harekete olan güveni değerlendirerek, korku nedeniyle aktivitelerden kaçınan bireylerin belirlenmesine yardımcı olur ve fizyoterapistlerin güveni artırmak ve düşme riskini azaltmak için hedeflenen stratejilerle müdahale etmesine olanak tanır.(Li, Fisher, Harmer, McAuley, & Wilson, 2003)

FES'in bir sınırlaması, öznel olması ve bireyin gerçek riskini her zaman doğru bir şekilde yansıtmayabilecek olan öz raporlamaya dayanmasıdır. Bazı bireyler yeteneklerini hafife alabilir veya abartabilir ve ölçek fiziksel performansı veya çevresel tehlikeleri doğrudan değerlendirmez.

Bu Araçlar Klinik Uygulamada Nasıl Kullanılıyor?

Klinik uygulamada, bu değerlendirme araçları düşme riskinin kapsamlı bir değerlendirmesini sağlamak için birlikte kullanılır. Fizyoterapistler genellikle bireyin hareketliliğini, gücünü ve dengesini değerlendirmek için TUG veya BBS gibi bir fiziksel performans testi ile başlar. Bireyde azalmış denge veya yavaş hareketlilik belirtileri görülüyorsa denge eğitimi, güç egzersizleri ve çevresel değişiklikler gibi daha ileri müdahaleler önerilebilir.

Aynı zamanda, FES gibi araçlar düşme riskinin psikolojik ve duygusal yönlerinin değerlendirilmesine yardımcı olur. Bir bireyin düşme korkusu yüksekse, fizyoterapistler denetimli denge eğitimi veya göreve özgü fonksiyonel egzersizler gibi güven oluşturan ve kaygıyı azaltan egzersizler sunabilir. (Rueangsirarak, Atkins, Sharp, Chakpitak, & Meksamoot, 2012)

Bu standartlaştırılmış araçların önemli bir faydası, farklı ortamlar ve hasta popülasyonları arasında tutarlı, objektif ölçümlere izin vermesidir. Bu testlerden elde edilen sonuçlar zaman içinde takip edilerek müdahalelerin etkinliğinin değerlendirilmesine ve gelecekteki tedavi planlarına rehberlik edilmesine yardımcı olabilir. (Rueangsirarak et al., 2012)

Mevcut Değerlendirme Araçlarının Sınırlılıkları ve Kişiselleştirilmiş Değerlendirme İhtiyacı

Standartlaştırılmış düşme riski değerlendirme araçlarının yaygın kullanımına rağmen, çeşitli sınırlamalar vardır. TUG ve BBS gibi birçok araç, öncelikle fiziksel performans odaklanır ve düşme riskinin çok faktörlü doğasını kapsamlı bir şekilde ele almaz. Yaşlılarda düşmeler genellikle fiziksel, bilişsel, psikolojik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanır. Bu nedenle, yalnızca fiziksel performans testlerine güvenmek, bir bireyin düşme riskinin tam resmini yakalayamayabilir.

Bir başka sınırlama da bu araçların, talimatları tam olarak anlayamayan veya görevleri doğru bir şekilde yerine getiremeyen demans hastaları gibi bilişsel bozukluğu olan bireyler için uygun olmayabileceğidir. Ayrıca, BBS gibi bazı değerlendirme araçları önemli ölçüde zaman gerektirir ve hızlı tempolu klinik ortamlarda pratik olmayabilir. (Ghahramani, Naghdy, Stirling, Naghdy, & Potter, 2016)

Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için, her bireyin kendine özgü risk faktörlerini dikkate alan daha kişiselleştirilmiş değerlendirmelere olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Bu, fiziksel performans testlerinin bilişsel değerlendirmeler, psikolojik değerlendirmeler ve bireyin yaşam ortamının analizi ile entegre edilmesini içerebilir. Kişiselleştirilmiş düşme riski değerlendirmeleri, fizyoterapistlerin her hastanın özel ihtiyaçlarını ve zorluklarını ele alan özel müdahaleler geliştirmesini sağlar ve böylece düşmeyi önleme stratejilerinin etkinliğini artırır. (Ghahramani et al., 2016)

Yaşlılarda Düşmelerin Ekonomik Sonuçları

Yaşlılar arasındaki düşmelerin hem bireyler hem de toplum için geniş kapsamlı ekonomik sonuçları vardır. Düşmelerle ilişkili doğrudan sağlık hizmetleri maliyetleri, hastaneye yatış, ameliyat ve rehabilitasyonla ilgili harcamaları da kapsayacak şekilde oldukça yüksektir. Düşmeler, yaşlı yetişkinler arasında yaralanmaya bağlı hastane başvurularının önde gelen nedenlerinden biridir ve birçoğu kırıklar, kafa travmaları ve diğer ciddi yaralanmalar için acil tıbbi

müdahale gerektirir. Özellikle kalça kırıkları genellikle cerrahi müdahale ve ardından uzun süreli hastane yatışları ve masraflı rehabilitasyon programları gerektirmektedir. Bu doğrudan tıbbi harcamalar, özellikle küresel nüfus yaşlandıkça sağlık sistemleri üzerinde önemli bir baskı oluşturmaktadır.(Mikos, Trybulska, & Czerw, 2021)

Doğrudan sağlık hizmeti maliyetlerine ek olarak, düşmeler önemli dolaylı maliyetlere de yol açmaktadır. Düşme yaşayan birçok yaşlı yetişkin, özellikle de hareket kabiliyetlerini veya bilişsel işlevlerini azaltan zayıflatıcı yaralanmalardan muzdaripler ise, uzun süreli bakıma ihtiyaç duymaktadır. (Kannus, Sievänen, Palvanen, Järvinen, & Parkkari, 2005) Uzun süreli bakım ihtiyacı, bağımsızlığın kalıcı olarak kaybedilmesinden kaynaklanabilir ve bazı bireylerin huzurevlerine veya destekli yaşam tesislerine yerleştirilmesi gerekebilir. Kurumsal bakımın gerekli olmadığı durumlarda, kişinin azalan fiziksel becerilerine uyum sağlamak için ev modifikasyonları gerekli olabilir. Tutunma barları, rampalar ve merdiven asansörleri kurmak gibi bu değişiklikler pahalı olabilir ve birey ve ailesi üzerindeki mali yükü artırabilir.(Tsai et al., 2014)

Mali etki yaşlı bireylerin ötesine geçerek ailelerini ve bakıcılarını da etkilemektedir. Yaşlıların evde bakıldığı durumlarda, aile üyeleri genellikle gayri resmi bakıcı rolünü üstlenir ve bu da gelir kaybına, artan strese ve fiziksel tükenmişliğe neden olabilir. Aile bakıcılarının bakım sağlamak için çalışma saatlerini azaltmaları veya iş gücünden tamamen ayrılmaları gerekebilir, bu da ücret ve sosyal hak kaybına yol açar. Buna ek olarak, bakıcılar üzerindeki duygusal ve psikolojik yük, ölçülmesi daha zor olsa da, yaşlı düşmeleriyle ilişkili daha geniş mali yükün önemli bir yönüdür.(Siracuse et al., 2012)

Toplumsal düzeyde, düşmelerin ekonomik sonuçları çok derindir. Hastaneler ve rehabilitasyon merkezleri düşmeye bağlı yaralanmaları tedavi etmek için önemli miktarda kaynak ayırmak zorunda olduğundan, düşmelerin daha geniş toplumsal maliyetleri sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Bu durum, özellikle yaşlanan nüfusa sahip ülkelerde, zaten kısıtlı olan sağlık bütçeleri üzerinde baskı yaratmaktadır. Ayrıca, hem yaralanma nedeniyle artık çalışamayan yaşlı bireylerin hem de işgücünden ayrılmak zorunda kalan aile bakıcılarının işgücüne katılım kaybı, üretkenliği azaltmakta ve ulusal ekonomileri etkilemektedir.(Y. G. Lee et al., 2018)

Sigorta şirketleri de düşmeye bağlı yaralanmalarla ilgili yüksek tazminat talepleri nedeniyle mali yükün önemli bir kısmını üstlenmektedir. Bu yaralanmaların tedavisinin artan maliyetleri, sağlık, maluliyet ve uzun süreli bakım sigortası primlerinin artmasına katkıda bulunarak hem bireyleri hem de toplumu etkilemektedir. Özetle, yaşlılarda düşmelerin ekonomik sonuçları, acil tıbbi maliyetlerin çok ötesine geçerek aileleri, bakıcıları, sağlık sistemlerini ve bir bütün olarak ekonomiyi etkilemektedir. Önleyici stratejiler yoluyla düşme

riskinin azaltılması, bu önemli mali yükün hafifletilmesine yardımcı olabilir. (Y. G. Lee et al., 2018)

Fizyoterapistlerin Düşmeyi Önlemedeki Rolü ve Ekonomik Faydaları

Fizyoterapistler, yaşlılar arasında düşmelerin önlenmesinde hem klinik uzmanlık hem de düşme sıklığını ve buna bağlı ekonomik yükleri azaltan uygun maliyetli stratejiler sunarak çok önemli bir rol oynamaktadır. Yaklaşımları, kuvvet eğitimi, denge egzersizleri ve güvenli ortamlar hakkında eğitim de dahil olmak üzere düşmeler için çok yönlü risk faktörlerini ele almayı amaçlayan bir dizi önleyici stratejiyi kapsar. Fizyoterapistler, fiziksel işlevi geliştirerek yaşlı yetişkinlerin hareket kabiliyetlerini korumalarına, düşme riskini azaltmalarına ve nihayetinde bağımsızlıklarını korumalarına yardımcı olurlar. (Vincenzo et al., 2022)

Özellikle alt ekstremitelerde azalan kas gücü, düşmelere katkıda bulunan birincil faktör olduğundan, kuvvet eğitimi düşmeleri önlemenin önemli bir bileşenidir. Fizyoterapistler, özellikle yürüme, ayakta durma ve sandalyeden kalkma gibi günlük aktiviteleri gerçekleştirme becerisini artıran egzersizlere odaklanarak kas gücünü ve dayanıklılığını artırmak için bireyselleştirilmiş programlar tasarlar. Denge egzersizleri de aynı derecede önemlidir, çünkü zayıf postüral kontrol ve bozulmuş denge düşmelerin önde gelen belirleyicileridir. Tek ayak üzerinde durma, ağırlık kaydırma ve yürüme eğitimi gibi egzersizler, denge ve koordinasyonu geliştirmek için yaygın olarak kullanılır ve dinamik ortamlarda düşme riskini azaltır. (Amacher et al., 2016; Rose & Hernandez, 2010; Vincenzo et al., 2022)

Fiziksel müdahalelere ek olarak, güvenli ortamlar konusunda eğitim, fizyoterapistler tarafından düşmeleri önlemek için kullanılan önemli bir stratejidir. Zayıf aydınlatma, düz olmayan yüzeyler veya dağınıklık gibi potansiyel tehlikeleri belirlemek için ev ve toplum ortamlarını değerlendirir ve hastaları çevrelerini daha güvenli hale getirebilecek değişiklikler konusunda eğitirler. Yaşlı bireyleri ayakkabılar, yardımcı cihazlar ve güvenli hareket stratejileri konusunda eğitmek, onların çevrelerinde daha güvenle gezinmelerini de sağlar. (Stasi, Tsekoura, Gliatis, & Sakellari, 2021)

Fizyoterapinin düşmeyi önlemedeki etkisi, klinik müdahalelerden elde edilen çok sayıda başarı öyküsünde iyi bir şekilde belgelenmiştir. Çalışmalar, hedefe yönelik fizyoterapi programlarının yaşlı bireyler arasında, özellikle de kırılğan veya daha önce düşme öyküsü olanlarda düşme oranlarını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. (Jensen, Lundin-Olsson, Nyberg, & Gustafson, 2002; Jensen, Nyberg, Rosendahl, Gustafson, & Lundin-Olsson, 2004; Rosendahl, Gustafson, Nordin, Lundin-Olsson, & Nyberg, 2008) Örneğin, bir huzurevi ortamında yapılandırılmış bir düşme önleme programı, düşmeye bağlı hastaneye yatışlarda ve yaralanmalarda belirgin bir azalmaya yol açarak fizyoterapist liderliğindeki müdahalelerin etkinliğini göstermiştir. (Rosendahl et al., 2008)

Fizyoterapistlerin erken müdahalesi, bir olay meydana gelmeden önce düşme risk faktörlerini ele alarak düşmelerin genel ekonomik yükünü azaltabilir. Fizyoterapistler düşmeleri önleyerek acil servis ziyaretleri, ameliyatlar ve uzun süreli rehabilitasyon gibi maliyetli tıbbi tedavilere olan ihtiyacı azaltmaya yardımcı olur. Ayrıca, düşmelerin önlenmesi, uzun süreli bakım veya destekli yaşam tesislerine olan ihtiyacı geciktirebilir veya önleyebilir, yaşlı yetişkinlerin evlerinde daha uzun süre kalmalarına yardımcı olabilir, bu da hem kişisel hem de ekonomik bir faydadır.(D.-C. A. Lee, Pritchard, McDermott, & Haines, 2014)

Fizyoterapi aynı zamanda düşmeyi önlemeye yönelik oldukça uygun maliyetli bir yaklaşımdır. Çalışmalar, fizyoterapi liderliğindeki düşme önleme programlarının sadece düşme insidansını azaltmakla kalmayıp aynı zamanda düşmeye bağlı yaralanmalarla ilişkili sağlık hizmeti maliyetlerini de düşürdüğünü göstermiştir. Örneğin, denge ve güç eğitimini hedefleyen toplum temelli egzersiz programlarının, düşmeye bağlı yaralanmalar için hastaneye kabulleri azaltmada maliyet etkin olduğu gösterilmiştir.(Jensen et al., 2004) Ayrıca, fizyoterapi müdahaleleri, yaşlı yetişkinleri fiziksel olarak aktif ve bağımsız tutarak pahalı uzun süreli bakım hizmetlerine olan ihtiyacı azaltabilir ve genel maliyet tasarrufuna daha fazla katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak, fizyoterapistler fiziksel fonksiyonu iyileştiren, bireyleri çevresel güvenlik konusunda eğiten ve düşmelerin genel ekonomik yükünü azaltan hedefli müdahaleler yoluyla düşmelerin önlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Fizyoterapistlerin erken ve sürekli katılımı önemli sağlık tasarruflarına yol açabilir,(Sönmez, 2021) bu da fizyoterapiyi yaşlı nüfusun hem sağlığı hem de mali refahı için değerli bir yatırım haline getirir.

Sonuç

Yaşlılarda düşmelerin önlenmesi sadece kritik bir klinik sorun değil, aynı zamanda ekonomik bir zorunluluktur. Düşmeler ciddi yaralanmalara, bağımsızlık kaybına ve önemli sağlık masraflarına yol açabilir. Erken müdahale ve hedefe yönelik stratejiler yoluyla düşmelerin önlenmesi, bu yükleri önemli ölçüde azaltabilir. Fizyoterapistler, düşme riskini azalttığı ve yaşlı yetişkinlerin yaşam kalitesini artırdığı kanıtlanmış olan kuvvet eğitimi, denge egzersizleri ve güvenli ortamlar konusunda uzmanlık sunarak düşmelerin önlenmesine önemli katkıda bulunurlar. Fizyoterapistler hem fiziksel hem de psikolojik faktörleri ele alarak maliyetli tıbbi müdahalelere, uzun süreli bakıma ve ev modifikasyonlarına olan ihtiyacı en aza indirmeye yardımcı olurlar.

Ekonomik açıdan bakıldığında, fizyoterapi temelli düşme önleme programlarına yatırım yapmak, bu programlar hastaneye yatışları, rehabilitasyon maliyetlerini ve uzun süreli bakım gereksinimlerini azalttığı için uygun maliyetlidir. Fizyoterapistlerin erken katılımı, düşmeleri gerçekleşmeden önce önleyerek sağlık sistemlerini ve aileleri gereksiz mali yüklerden kurtarabilir.

Yaşlanan nüfuslarda giderek artan düşme sorunuyla mücadele etmek için proaktif ve kapsamlı bir yaklaşım şarttır.

Bu faydaları en üst düzeye çıkarmak için, fizyoterapinin ulusal ve toplumsal düzeyde düşme önleme politikalarına daha iyi entegre edilmesine ihtiyaç vardır. Fizyoterapiyi düşme önleme stratejilerinin standart bir bileşeni haline getirerek, hem sağlık hizmeti maliyetleri hem de yaşlı bireylerin genel refahı önemli ölçüde iyileştirilebilir.

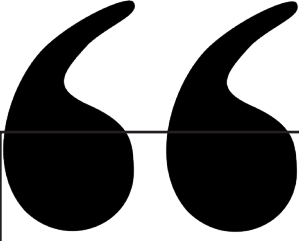
KAYNAKÇA

- Alexandre, T. S., Meira, D. M., Rico, N. C., & Mizuta, S. K. (2012). Accuracy of Timed Up and Go Test for screening risk of falls among community-dwelling elderly. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 16, 381-388.
- Alma, M. A., Van der Mei, S. F., Melis-Dankers, B. J., Van Tilburg, T. G., Groothoff, J. W., & Suurmeijer, T. P. (2011). Participation of the elderly after vision loss. *Disability and rehabilitation*, 33(1), 63-72.
- Amacher, A. E., Nast, I., Zindel, B., Schmid, L., Krafft, V., & Niedermann, K. (2016). Experiences of general practitioners, home care nurses, physiotherapists and seniors involved in a multidisciplinary home-based fall prevention programme: a mixed method study. *BMC health services research*, 16, 1-11.
- Aparecida Damasceno, D., Ferreira Aleixo, G., Barbosa Luciano, J., Nogueira, C. M., & Pinto, J. M. (2024). Factors related to recurrent falls among older adults attending primary health care: a biopsychosocial perspective. *Experimental aging research*, 50(3), 348-359.
- Ghahramani, M., Naghdy, F., Stirling, D., Naghdy, G., & Potter, J. (2016). Fall risk assessment in older people. *Int. J. Eng. Sci*, 5(11), 1-14.
- Hammond, T., & Wilson, A. (2013). Polypharmacy and falls in the elderly: a literature review. *Nursing and midwifery studies*, 2(2), 171.
- Heinrich, S., Rapp, K., Rissmann, U., Becker, C., & König, H.-H. (2010). Cost of falls in old age: a systematic review. *Osteoporosis international*, 21, 891-902.
- Hindmarsh, J. J., & Estes, E. H. (1989). Falls in older persons: causes and interventions. *Archives of Internal Medicine*, 149(10), 2217-2222.
- Jensen, J., Lundin-Olsson, L., Nyberg, L., & Gustafson, Y. (2002). Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities: a cluster randomized trial. *Annals of internal medicine*, 136(10), 733-741.
- Jensen, J., Nyberg, L., Rosendahl, E., Gustafson, Y., & Lundin-Olsson, L. (2004). Effects of a fall prevention program including exercise on mobility and falls in frail older people living in residential care facilities. *Aging clinical and experimental research*, 16, 283-292.
- Kannus, P., Sievänen, H., Palvanen, M., Järvinen, T., & Parkkari, J. (2005). Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *The Lancet*, 366(9500), 1885-1893.
- Lage, I., Braga, F., Almendra, M., Meneses, F., Teixeira, L., & Araujo, O. (2022). Falls in older persons living alone: the role of individual, social and environmental factors. *Enfermería clínica (English Edition)*, 32(6), 396-404.
- Lee, D.-C. A., Pritchard, E., McDermott, F., & Haines, T. P. (2014). Falls prevention education for older adults during and after hospitalization: a systematic review and meta-analysis. *Health education journal*, 73(5), 530-544.

- Lee, Y. G., Kim, S. C., Chang, M., Nam, E., Kim, S. G., Cho, S.-i., . . . Park, S.-B. (2018). Complications and socioeconomic costs associated with falls in the elderly population. *Annals of rehabilitation medicine*, 42(1), 120-129.
- Li, F., Fisher, K. J., Harmer, P., McAuley, E., & Wilson, N. L. (2003). Fear of falling in elderly persons: association with falls, functional ability, and quality of life. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 58(5), P283-P290.
- Lima, C., Ricci, N., Nogueira, E., & Perracini, M. R. (2018). The Berg Balance Scale as a clinical screening tool to predict fall risk in older adults: a systematic review. *Physiotherapy*, 104(4), 383-394.
- Marques-Vieira, C. M. A., Sousa, L. M. M., Severino, S., Sousa, L., & Caldeira, S. (2016). Cross-cultural validation of the falls efficacy scale international in elderly: systematic literature review. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 7(3), 72-76.
- Mikos, M., Trybulska, A., & Czerw, A. (2021). Falls-the socio-economic and medical aspects important for developing prevention and treatment strategies. *Annals of agricultural and environmental medicine*, 28(3).
- Park, S.-H. (2018). Tools for assessing fall risk in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Aging clinical and experimental research*, 30(1), 1-16.
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American geriatrics Society*, 39(2), 142-148.
- Rose, D. J., & Hernandez, D. (2010). The role of exercise in fall prevention for older adults. *Clinics in Geriatric Medicine*, 26(4), 607-631.
- Rosendahl, E., Gustafson, Y., Nordin, E., Lundin-Olsson, L., & Nyberg, L. (2008). A randomized controlled trial of fall prevention by a high-intensity functional exercise program for older people living in residential care facilities. *Aging clinical and experimental research*, 20, 67-75.
- Rueangsirarak, W., Atkins, A. S., Sharp, B., Chakpitak, N., & Meksamoot, K. (2012). Fall-risk screening system framework for physiotherapy care of elderly. *Expert Systems with Applications*, 39(10), 8859-8864.
- Siracuse, J. J., Odell, D. D., Gondek, S. P., Odom, S. R., Kasper, E. M., Hauser, C. J., & Moorman, D. W. (2012). Health care and socioeconomic impact of falls in the elderly. *The American Journal of Surgery*, 203(3), 335-338.
- Sönmez, M. (2021). FİZYOTERAPİDE A VE B GRUBU HASTALARA SEANS BAŞINA YAPILAN ÖDEMELERE İLİŞKİN FİZYOTERAPİ UYGULAYICILARININ BAKIŞI. . *SABİTED*, 1(1), 10-23.
- Sönmez, M. (2024). Yaşlı Bireylerde Düşme Riskinin Önlenmesinde Propriyosepsiyon Egzersizleri. *International Journal of Advanced Natural Sciences and Engineering Researches*, 8(7), 145-152.
- Stasi, S., Tsekoura, M., Gliatis, J., & Sakellari, V. (2021). Motor control and ergonomic

intervention home-based program: a pilot trial performed in the framework of the motor control home ergonomics elderlies' prevention of falls (McHeELP) project. *Cureus*, 13(4).

- Tsai, L.-Y., Tsay, S.-L., Hsieh, R.-K., Yu, S., Tsai, J.-M., Chien, H.-H., & Liu, S.-J. (2014). Fall injuries and related factors of elderly patients at a medical center in Taiwan. *International Journal of Gerontology*, 8(4), 203-208.
- Ungar, A., Rafanelli, M., Iacomelli, I., Brunetti, M. A., Ceccofiglio, A., Tesi, F., & Marchionni, N. (2013). Fall prevention in the elderly. *Clinical Cases in mineral and bone metabolism*, 10(2), 91.
- Vincenzo, J. L., Patton, S. K., Lefler, L. L., Falvey, J. R., McElfish, P. A., Curran, G., & Wei, J. (2022). Older adults' perceptions regarding the role of physical therapists in fall prevention: a qualitative investigation. *Journal of geriatric physical therapy*, 45(3), E127-E136.



Bölüm 17

İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNİN ÇOCUK GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Sema SAL¹

Mükerrem KABATAŞ YILDIZ²

1 Dr. Öğretim Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü

ORCID:0000-0003-2663-2068

2 Dr. Öğretim Görevlisi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü

ORCID: 0000-00027598-162X

Giriş

İklim değişikliği; doğal ve insan kaynaklı faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan ve uzun vadede hem doğayı hem de insan yaşamını derinden etkileyen küresel bir sorundur. Yapılan çalışmalar, iklim değişikliğinin hızlanmakta olduğunu ve bu hızlanmada insan faktörünün önemli bir etken olduğunu ortaya koymaktadır. Çevre ile etkileşim halinde olan insan da bu değişimler nedeniyle fizyolojik, psikolojik, sosyal, bilişsel ve ekonomik yönlerden etkilere maruz kalmaktadır. Bu maruziyet, dış etkenlere karşı daha kırılgan özelliklere sahip olan çocuklar için daha ciddi problemlere yol açmaktadır.

İklim değişikliği nedir?

Bir bölgede uzun süre boyunca gözlemlenen sıcaklık, nem, hava basıncı, rüzgâr, yağış, yağış şekli gibi meteorolojik olayların ortalamasına iklim denilmektedir. Bir yerin iklimi o yerin enlemine, yükseltisine, yer şekillerine, kalıcı kar durumuna ve denizlere olan uzaklığına göre değişim göstermektedir. İklim değişikliği kavramı da kısaca atmosferde yer alan sera gazlarının (esas olarak su buharı, karbondioksit, metan, azot oksit) birikmesi nedeniyle gezegenin ısınması anlamına gelmektedir (Demirbaş ve Aydın, 2020; Doğan ve Tüzer, 2011). Özellikle sanayi devriminden beri, insanların iklim üzerindeki olumsuz etkilerinin hızla artmakta olduğu ortaya konulmuştur. Hızlı nüfus artışı, sanayileşme, çarpık kentleşme, doğal çevrenin bozulması, aşırı enerji üretimi ve tüketimi, ozon tabakasındaki incelme, atmosfere salınan partiküller, ormansızlaşma ve özellikle de çeşitli kaynaklardan çevreye verilen sera gazlarındaki artış küresel ısınmaya neden olarak bölgesel ve küresel ölçekte iklimi etkilemektedir. Yaşanan küresel ısınma sonucunda, seller, kasırgalar ve orman yangınları gibi aşırı hava olaylarının sıklığında ve şiddetinde artışlar yaşandığı ortaya konulmuştur (Demirbaş ve Aydın, 2020; Doğan ve Tüzer, 2011). Diğer yandan ise deniz seviyelerinin yükselmesi, kuraklıklar ve mevsim değişimleri gibi daha yavaş etkilerin yaşandığı da bulunmuştur. Ortaya çıkabilecek değişimlerin oluşmasında etkili olan çeşitli mekanizmalar vardır. Su buharı ve buz-albedo mekanizması buna örnektir.

Su buharı mekanizması: Hava ısındıkça nem tutma kapasitesi artar. Su buharı güçlü bir sera gazı olarak atmosferdeki ısıyı tutar. Bulut örtüsünün artması ile daha fazla güneş ışığı uzaya yansır ve gezegeni soğutur. Bulutlar yükselir ve incelerse bir yalıtkan gibi işlev görerek aşağıdan gelen ısıyı geri yansıtır ve gezegenin ısınmasına neden olur (Şekil 1).

Buz – albedo mekanizması: Deniz buzu gelen güneş ışığının %50 ile %70 kadarını yansıtmaktadır. Daha koyu renk olan okyanus suyu ise yalnızca %6 sını yansıtmaktadır. Isınan havanın etkisiyle daha fazla buzun erimesi daha fazla okyanusun açığa çıkmasına ve daha fazla sıcaklığın okyanus tarafından emilmesine neden olur. Bu durum da daha fazla buzun erimesine yol açar (Şekil 2).

Küresel ısınmada yaşanan değişimlerin hızı ve boyutu ekosistemlerde ani değişikliklerin yaşanmasına yol açmaktadır. Bu sonuçlar doğrultusunda ise bir çok canlı türünün yok olabileceği öngörülmektedir (DSÖ, 2023).



Şekil 1



Şekil 2

İklim Değişikliği ve Çocukların Savunmasızlığı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) küresel alanda yaşanan bu değişimlerin insan sağlığını tehdit eden çok ciddi bir problem olduğunu vurgulamakta ve 21. yüzyılda küresel sağlığa yönelik en büyük tehdit olarak nitelendirmektedir

(DSÖ, 2023). Yaşanan çevresel değişimlerin sosyal, ekonomik, psikolojik, fizyolojik bir çok soruna yol açtığı ortaya konulmaktadır. Bu noktada halihazırda kırılgan gruplar içerisinde yer alan çocukların anne karnından itibaren risk altında olduğu belirtilmektedir (UNİCEF, 2023).

Çocuklar fiziksel, bilişsel, psikolojik ve sosyal gelişimlerini henüz tamamlayamamış bireylerdir. Var olan organ ve sistemlerinin henüz fonksiyonel olarak işlev görememesi çocukların dış etkenlere karşı daha kırılgan bir yapıda olmalarına yol açmaktadır (Conk ve ark., 2018; Çavuşoğlu 2015). Diğer yandan dezavantajlı gruplar arasında yer alan düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan çocukların hayatlarındaki risk faktörlerinin artması ve koruyucu etkenlerin azalması ile maruz kalınan zararlarının da artacağı belirtilmektedir (DSÖ, 2023; UNİCEF, 2023). UNİCEF' in 2021 Çocuk İklim Risk Raporu' na göre 2022 yılı itibarıyla yaklaşık 1 milyar çocuğun yüksek veya aşırı yüksek su sıkıntısına maruz kalacağı, 739 milyon çocuğun yüksek veya aşırı yüksek su kıtlığına maruz kalacağı belirtilmektedir. Diğer yandan 436 milyon çocuğun ciddi su sıkıntısına sahip bölgelerde yaşadığı, 470 milyon çocuğun ise ciddi kuraklık riskiyle karşı karşıya kaldığı ifade edilmektedir. Aynı raporda halihazırda 559 milyon çocuğun çok yüksek sıcak hava dalgasına maruz kaldığı, 43 milyon çocuğun ise küresel ısınma kaynaklı afetler nedeniyle iç göç yaşamak durumunda kaldığı bildirilmektedir (UNİCEF, 2023). Ortaya çıkan bu sonuçlar çocukların temel yaşam hakları olan sağlık, eğitim ve refah haklarını ellerinden almaktadır (UNİCEF, 2023) (Şekil 3).



Şekil 3

İklim değişikliği yalnızca gezegeni değil ne yazıkki çocukları da değiştirmektedir. Anne karnından yetişkinliğe kadar olan süreçte, çocukların beyinlerinin, akciğerlerinin, bağışıklık sistemlerinin ve diğer kritik işlevlerinin sağlığı

ve gelişimi, içinde büyüdükleri çevreden etkilenmektedir (Conk ve ark., 2018; Çavuşoğlu 2015). Çocuklar küçük yetişkinler değildir; daha küçük ve daha az gelişmiş bedenleri, zihinleri, bilişsel durumları çevre ve su kirliliğine, ölümcül hastalıklara, aşırı hava olaylarına karşı son derece savunmasızdır (DSÖ, 2023; UNİCEF, 2023). Bu noktada çocukların savunmasız bırakılmaması dünya çapında destekleyici politikalar geliştirilmesi, uygulanması çocuk sağlığı ve gelişimi için büyük önem arz etmektedir.

İklim Değişikliğinin Çocukların Fiziksel Sağlıkları Üzerine Etkileri

Çocuklar anne karnından itibaren çevre koşullarından etkilenmektedir. İklim değişikliği nedeniyle meydana gelen aşırı sıcaklar, deniz seviyesinin yükselmesi, seller, kasırgalar, yangınlar, kuraklık, kıtlık, çevre kirliliği, ormanların azalması gibi durumlar da çocuk sağlığını doğrudan etkileyen faktörler olarak değerlendirilmektedir. Bu faktörlerin çocukların fiziksel sağlığı üzerine etkileri aşağıda açıklanmıştır.

1. Isı ile ilgili hastalıklar

İklim değişikliği nedeniyle sıcaklıklar dünya genelinde artış göstermektedir. Yaşanan sıcaklık artışları ise çocukların birçok sistemini olumsuz etkilemektedir. Çocukların doğaları gereği organ ve sistemleri henüz tam gelişimlerini tamamlayamamıştır (Conk ve ark., 2018; Çavuşoğlu 2015). Doğal olarak işlevlerini yerine getirememektedir. Buna ek olarak bazı fiziksel özellikleri de onları aşırı sıcaklıklara karşı daha savunmasız hale getirmektedir (Conk ve ark., 2018; Çavuşoğlu 2015). Çocuklarda vücut sıcaklığını dengeleme (termoregülasyon) yetenekleri fonksiyonel değildir. Bu nedenle aşırı sıcaklıklara daha çok duyarlıdırlar. Diğer yandan çocukların vücut yüzey alanları kütlelerine göre daha geniş olduğundan çevreden daha fazla ısı almasına ya da daha fazla ısı kaybetmesine yol açmaktadır. Aynı zamanda terleme, solunum gibi fizyolojik olaylarla görülmeyen sıvı kayıpları daha fazla ve hızlı olmakta dehidratasyon (vücut sıvı dengesinin bozulması) riski artmaktadır (Conk ve ark., 2018; Çavuşoğlu 2015). Çocuklarda gözlenen bu doğal özellikler aşağıda yer alan sıcaklık ile ilişkili hastalıkların görülme durumlarını artırmaktadır.

- **Isı Yorgunluğu:** Çocuklarda ısı yorgunluğu, aşırı sıcak ortamlarda uzun süre kalındığında terleme yoluyla su ve sodyum kaybedilmesi sonucunda ortaya çıkar. Bu durumda çocuklar, bitkinlik, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı ve kas krampları gibi belirtiler gösterirler. Tedavi edilmezse ısı yorgunluğu, daha ciddi bir duruma ilerleyebilir (Armstrong, 2020, Kenny ve ark., 2018).

- **Isı Çarpması:** Isı çarpması, aşırı sıcaklığa maruz kalınması nedeniyle vücutun ısı kontrolünü kaybetmesi ve vücut sıcaklığının 40°C ve üzerine çıkması ile ortaya çıkar. Acil tıbbi müdahale gerektiren hayati bir durumdur. Bilinç kaybı, nöbetler, hızlı nabız ve solunum gibi ciddi belirtiler gösterebi-

lir. Hızlı tedavi edilmemesi durumunda kalıcı hasarlar veya ölüm gerçekleşir (Armstrong, 2020, Kenny ve ark., 2018).

- **Dehidratasyon ve Sıvı- Elektrolit Dengesizlikleri:** Bu durum, çocuklarda dehidratasyona yol açarak halsizlik, baş ağrısı, susuzluk, kas krampları ve zihinsel bulanıklık gibi sorunlara neden olur. Kaybedilen sıvı hızla yerine konulmazsa yaşamı tehdit eden durumlarla karşılaşılabilir. Elektrolit dengesizliği de aynı şekilde birçok doku ve organın çalışmasını olumsuz etkileyerek yaşamı tehdit edecek sorunlara yol açabilir (Conk ve ark., 2018; Çavuşoğlu 2015).

2. Solunum sistemi ile ilgili hastalıklar

Kuraklık, sel, orman yangınları, kum fırtınaları ve gök gürültülü fırtınalar gibi iklim olaylarını yoğunlaştıran iklim değişikliği; hava kirliliğinde, polen mevsimi uzunluğunda, polen ve küf konsantrasyonunda ve polen alerjenliğinde artışa yol açmıştır (Özbek, 2024; Goshua ve ark., 2023; Aytekin ve Soyer, 2022; Çimen ve Öztürk, 2010). Hortum ve seller afet bölgesine birçok akar ve mantar sporu taşınmasına sebep olmaktadır. Aynı zamanda binalarda nem ve hasar geliştirerek ev içi küf mantarı maruziyetine neden olmakta ve astım alevlenmelerini artırmaktadır (Goshua ve ark., 2023).

Astımlı hastaların sağlığını ciddi şekilde etkileyen hava kirliliği de iklim değişimi ile yakından ilişkilidir. Hava kirleticileri, solunum yollarının geçirgenliğini artırarak havayolu inflamasyonunu uyarmakta, genler üzerinde fonksiyon değişikliği yaparak kalıtsal değişikliklere neden olabilmektedir (Aytekin ve Soyer, 2022). Bunun yanında polen ve mantarların miktarlarını ve alerjenitesini de artırmaktadır. Ayrıca astımın kronik obstrüktif pulmoner hastalığa (KOA) dönüşmesinde de önemli bir risk faktörüdür (Özbek, 2024; Goshua ve ark., 2023; Aytekin ve Soyer, 2022; Çimen ve Öztürk, 2010).

3. Su ve gıda kaynaklı hastalıklar

İklim değişikliğinin neden olduğu kuraklık ve aşırı hava olayları, tarımsal üretkenliği olumsuz etkileyerek su ve gıda kıtlıklarına yol açmaktadır. Bu durum, çocukların temel beslenme ve sıvı ihtiyaçlarını karşılamalarını zorlaştırmaktadır. Sonuçta dehidratasyon ve malnütrisyon (uzun süreli yetersiz beslenme) görülmesine yol açmaktadır.

- **Yetersiz Beslenme:** Tarımın verimsizleşmesi ve su kıtlığı nedeniyle ailelerin yeterli besin kaynaklarına ulaşması ya da yetiştirmesi zorlaşır. Yetersiz beslenme, çocukların büyüme ve gelişime süreçlerinde geri kalmalarına neden olur. Aynı zamanda kansızlık, bağışıklık sistemlerinin zayıflaması da gözlenmektedir. Yetersiz beslenme ortadan kaldırılmadığında ise hayati tehlike ortaya çıkmaktadır.

- **Dehidratasyon:** Su kaynaklarının azalması, temiz suya erişimin olmaması çocuklarda hayati risk taşıyan dehidratasyon görülmesini artırmaktadır.

4. Bulaşıcı hastalıkların yayılması

İklim değişikliği, sivrisinekler ve diğer vektörler aracılığıyla taşınan hastalıkların yayılmasını kolaylaştırmaktadır (Kiraz, 2019; Kavuncuoğlu ve Kiraz, 2022). Bu hastalıklar, özellikle çocukları ciddi şekilde etkileyebilir.

- **Sıtma ve deng humması:** Sıcaklıkların artması, sivrisinek popülasyonlarının çoğalmasına yol açar ve bu da sıtma, deng humması gibi bulaşıcı hastalıkların yayılmasını artırır. Çocuklar, bu tür hastalıklara karşı daha savunmasız oldukları için yüksek risk altındadırlar (Kiraz, 2019; Kavuncuoğlu ve Kiraz, 2022).

- **Su kaynaklı hastalıklar:** İklim değişikliği nedeniyle altyapı bozulmaları ve su kaynaklarının kirlenmesi, ishal gibi su yoluyla bulaşan hastalıkların çocuklar arasında yayılmasına neden olur. Bu tür hastalıklar, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuk ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir (Kiraz, 2019; Kavuncuoğlu ve Kiraz, 2022).

5. Doğal afetlerin fiziksel sağlık üzerindeki etkileri

İklim değişikliğine bağlı olarak artan doğal afetler (sel, kasırga, orman yangınları vb.), çocukların fiziksel güvenliklerini doğrudan tehdit etmektedir (Kiraz, 2019; Kavuncuoğlu ve Kiraz, 2022).

- **Fiziksel yaralanmalar:** Doğal afetler sırasında meydana gelen yaralanmalar, çocuklarda uzun vadeli sağlık sorunlarına yol açabilir. Afetlerden sonra sağlık hizmetlerine erişim sınırlı olduğu için yaralanmaların tedavi edilmesi zorlaşabilmektedir.

- **Barınma ve hijyen problemleri:** Afetlerden etkilenen bölgelerdeki çocuklar, güvenli barınma ve hijyen koşullarından mahrum kalarak sağlık açısından daha riskli durumlara maruz kalabilmektedirler.

6. Uyku bozuklukları ve fiziksel aktivite azalması

Aşırı sıcaklıklar, çocukların uyku kalitesini olumsuz etkilemektedir. Uyku çocukların büyüme ve gelişmesinde çok önemli bir unsurdur. Yeni yaşam deneyimlerini öğrenmeleri, bilişsel yeteneklerini artırmaları uyku sayesinde gerçekleşmektedir. Uyku düzeninde bozukluk, yeterli uyku uyuyamama çocukların hem fiziksel hem de bilişsel gelişimlerini olumsuz etkileyebilmektedir.

- **Uyku kalitesinin bozulması:** Yüksek gece sıcaklıkları, çocukların uykuya dalma ve uykuda kalma süreçlerini zorlaştırabilmektedir. Kalitesiz uyku, çocukların bağışıklık sistemini zayıflatarak enfeksiyonlara karşı direncini düşürerek genel sağlıklarını olumsuz etkileyebilmektedir (Magda ve ark., 2023; Rifkin ve ark., 2018).

- **Fiziksel aktivitenin azalması:** Aşırı sıcaklıklar, çocukların dışarıda fiziksel aktivite yapmalarını kısıtlayabilmektedir. Fiziksel aktivitenin azalması, obezite, kas ve iskelet sistemi gelişiminde gerileme gibi sorunlara yol açar. Uzun süreli hareketsizlik, çocukların genel fiziksel sağlıklarını tehlikeye atar (Burke ve ark., 2018).

İklim Değişikliğinin Çocukların Bilişsel Gelişimi Üzerine Etkileri

Çocuklar yeni yaşam deneyimleri sayesinde beyin gelişimlerinin çok hızlı olduğu kritik bir dönemdedirler. Çevresel faktörler de bu gelişimin sağlanmasında büyük öneme sahiptirler. Bu bağlamda iklim değişikliğine bağlı olarak artan çevresel stres faktörleri, çocukların bilişsel gelişimlerini, yeteneklerini ve akademik başarılarını olumsuz etkileyebilmektedir (Magda ve ark., 2023; Kiraz, 2019; Rifkin ve ark., 2018; Burke ve ark., 2018).

1. Hava kirliliği ve bilişsel gelişim

İklim değişikliğinin etkilerinden biri olan artan hava kirliliği, çocukların bilişsel gelişimi üzerinde doğrudan olumsuz etkilere yol açmaktadır. Araştırmalar hava kirleticilerin beyne giden oksijeni azaltıp, sinir hücrelerine zarar veren serbest radikallerin artması ile çocukların merkezi sinir sistemleri üzerinde bozulmalara yol açarak beyin gelişimini olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır. Hava kirletici partiküllere maruz kalan çocukların beyin gelişiminde gecikme, dikkat eksikliği, hafıza sorunları, zeka geriliği ve ince motor becerilerde aksaklık yaşama riski taşıdığı belirtilmektedir (Lopuszanska ve Samardakiewicz, 2020).

2. Yetersiz beslenme ve zihinsel gelişim

İklim değişikliği, gıda güvenliğini ve erişilebilirliğini tehlikeye atarak çocukların yetersiz ve dengesiz beslenmesine yol açmaktadır. Özellikle düşük gelirli ülkelerde, kuraklıklar ve aşırı hava olayları nedeniyle tarımsal üretim düşmekte, bu da çocukların yeterli besin kaynaklarına erişimini zorlaştırmaktadır. Yetersiz beslenme, beyin gelişiminde gecikmelere ve zihinsel geriliklere neden olabilmektedir. Çocuklarda erken dönemde yeterli protein, yağ asitleri ve diğer besleyici maddelerin eksikliği, bilişsel fonksiyonların gelişimini olumsuz etkiler. Bu da öğrenme güçlüklerine, düşük akademik başarıya ve gelişimsel bozukluklara yol açabilir (Pizzol ve ark., 2021).

3. Isı stresi ve dikkat sorunları

İklim değişikliği ile birlikte artan aşırı sıcaklıklar, çocukların dikkat ve odaklanma yeteneklerini de olumsuz etkileyebilir. Özellikle okullarda aşırı sıcaklık koşulları, çocukların öğrenme kapasitelerini ve bilişsel işlevlerini azaltabilir (Seritan ve ark., 2022). Beyin, aşırı sıcaklık altında normalden daha fazla enerji harcamak zorunda kalır ve bu durum dikkat eksikliği, çabuk yorulma ve odaklanma sorunlarına yol açabilir (Seritan ve ark., 2022).

4. Doğal afetler ve travmanın etkisi

İklim değişikliği kaynaklı doğal afetler, çocuklar üzerinde derin travmatik etkilere yol açabilmektedir. Çocukların bilişsel gelişimlerini sürdürebilmeleri, öğrenme işlevlerini yerine getirebilmeleri için güvende olma hissine ihtiyaçları vardır. Sel, yangın, fırtına gibi olaylar, çocuklarda stres ve anksiyeteyi artırarak zihinsel işleyişi olumsuz etkiler. Travma, beyindeki bilişsel süreçleri yöneten bölgelerde kalıcı hasarlara neden olabilir. Çocukların özellikle karar verme, problem çözme ve bilgi işleme gibi bilişsel becerileri bu tür travmatik olaylar sonrasında zayıflayabilir (Kiraz, 2019, Burke ve ark., 2018).

5. Sosyal ve ekonomik eşitsizlikler

İklim değişikliği, en çok düşük gelirli ailelerdeki çocukları etkiler. Yoksulluk içinde büyüyen çocuklar, iklim değişikliğinin neden olduğu sorunlarla başa çıkmak için yeterli kaynaklara sahip olmadıklarından, daha fazla bilişsel gelişim riski altındadır. Eğitim, sağlık ve beslenme olanaklarına erişimdeki eşitsizlikler, çocukların bilişsel gelişimini doğrudan etkilemektedir (Kiraz, 2019, Burke ve ark., 2018). Bu nedenle, iklim değişikliği ile mücadelede sosyal ve ekonomik eşitsizliklerin azaltılması büyük önem taşımaktadır.

İklim Değişikliğinin Çocuklardaki Duygusal ve Psikolojik Etkileri

İklim değişikliğinin yol açtığı doğal afetler, artan hava sıcaklıkları, gıda ve su güvencesizliği gibi unsurlar, çocukların psikolojik sağlığını ve duygusal gelişimini derinden etkileyebilmektedir. Bu etkiler, çocukların uzun vadeli ruh sağlığı üzerinde kalıcı izler bırakabilir ve toplumsal düzeyde ciddi sonuçlar doğurabilir.

1. Travma ve stres bozukluğu

İklim değişikliği nedeniyle artan sıklıkta yaşanan doğal afetler (sel, kasırga, orman yangınları ve kuraklık gibi) çocuklar üzerinde ciddi travmatik etkiler yaratmaktadır. Bu aşırı hava olaylarına maruz kalan çocuklar, Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) geliştirme riski taşımaktadırlar (Karabulut ve Bekler, 2019; Kiraz, 2019). TSSB, çocukların günlük yaşam aktivitelerini ve sosyal ilişkilerini olumsuz etkileyen uzun süreli bir psikolojik rahatsızlıktır. Gelişim ilkeleri gereğince, gelişimin bir bütün olduğu göz önüne alındığında, çocuğun bütün gelişim alanları açısından risk altında olacağı değerlendirilmektedir. Afetlerden sonra yaşanan barınma kaybı, aile üyelerinin yaralanması veya ölümü gibi travmatik olaylar, çocukların güvenlik algılarını ve duygusal istikrarlarını zayıflatır (Karabulut ve Bekler, 2019; Kiraz, 2019). Güvende hissetme hali, çocukların büyüme ve gelişmelerini destekleyen, öğrenme kapasitesini artıran, uyum süreçlerini kolaylaştıran, problem çözme yeteneklerini geliştiren, bilişsel kapasitesini artıran çok önemli bir unsurdur. Araştırmalar, doğal afetlerin ardından çocuklarda artan anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları ve regresyon belirtilerinin yaygın olduğunu göstermektedir (Chen ve

ark., 2020; Karabulut ve Bekler, 2019; Kiraz, 2019). Özellikle küçük çocuklar, yaşam deneyimleri kısıtlı olduğu için travmatik olayların neden olduğu duygusal şokları anlamakta zorlanabilmekte ve davranışlarında agresifleşme, içe kapanma ya da aşırı bağımlılık gibi sonuçları gösterebilmektedir (Chen ve ark., 2020; Karabulut ve Bekler, 2019; Kiraz, 2019).

2. Eko-anksiyete ve iklim endişesi

Giderek daha fazla çocuk ve genç, iklim değişikliğinin neden olduğu geleceğe yönelik belirsizlikler ve tehditler nedeniyle eko-anksiyete adı verilen bir psikolojik durumu yaşamaktadır. Eko-anksiyete, iklim değişikliği ve çevresel bozulma nedeniyle gelecekle ilgili derin bir endişe ve korku yaşama durumu olarak tanımlanmaktadır. Çocuklar, çevrelerindeki ekosistemlerin hızla tahrip olduğunu, hayvanların yok olduğunu ve doğal kaynakların tükenmekte olduğunu gördükçe, güvenlik duygularını yitirmeye başlayabilmektedir. Bu kaygı, çocuklarda motivasyon kaybına, çaresizlik hissine ve depresyon eğilimlerine yol açabilmektedir (Verdu ve ark., 2022; Léger-Goodes ve ark., 2022). Özellikle medya aracılığıyla iklim değişikliğinin olumsuz sonuçlarına sürekli maruz kalmak, çocukların ruh sağlığını daha da kötüleştirebilmektedir. Çocuklar, bireysel olarak bu sorunu çözemeyeceklerini hissettiklerinde, yoğun bir çaresizlik duygusuyla karşı karşıya kalabilmektedir. Eko-anksiyete, gençlerde gelecek planlarını etkileyen, hayatlarına dair umutlarını zayıflatan bir faktör haline dönüşebilmektedir (Verdu ve ark., 2022; Léger-Goodes ve ark., 2022).

3. Sosyal uyum ve psikolojik dayanıklılık üzerindeki etkiler

İklim değişikliği, toplulukları ve sosyal bağları da zayıflatarak çocukların sosyal uyumlarını olumsuz etkileyebilir. Özellikle doğal afetler sonrası veya kuraklık-kıtlık durumlarında zorunlu göçler ve yer değiştirme, çocukların sosyal çevrelerinden ve destek ağlarından kopmalarına yol açabilmektedir (Verdu ve ark., 2022; Léger-Goodes ve ark., 2022; Chen ve ark., 2020; Karabulut ve Bekler, 2019). Yeni bir ortama uyum sağlama süreci, çocuklar için duygusal açıdan zorlayıcı olabilmekte ve onları izole hissettirebilmektedir. Ayrıca, mülteci durumuna düşen ya da kaynaklara erişimi sınırlanmış çocukların psikolojik dayanıklılık seviyeleri de düşebilmektedir. Sosyal destek sistemlerinin eksikliği ve ekonomik eşitsizlikler, bu çocukların uzun vadeli psikolojik sağlığını tehlikeye sokmaktadır (Verdu ve ark., 2022; Léger-Goodes ve ark., 2022; Chen ve ark., 2020; Karabulut ve Bekler, 2019).

Zorlayıcı çevresel koşullarla büyüyen çocuklar, genellikle strese fazla maruz kalırlar bu nedenle de bilişsel yeteneklerini istendik düzeyde geliştiremezler. Zihin gelişiminin yetersiz olduğu durumlarda problem çözme, stresle başa çıkma yeteneklerini de geliştirmekte zorlanırlar. Bu durum, çocukların gelecekteki stres yönetimi kapasitelerini ve ruh sağlıklarını olumsuz etkileyebilir. Erken yaşta yaşanan bu tür olumsuz deneyimler, çocukların yaşam boyu sürececek psikolojik problemler geliştirmesine zemin hazırlayabilir.

4. Aile ilişkileri ve duygusal destek

İklim değişikliği, yalnızca bireysel olarak çocukların değil, aile yapılarının da üzerindeki baskıyı artırır. Ebeveynlerin, iklim değişikliğinin ekonomik ve sosyal etkileri nedeniyle stres altına girmesi, çocuklarının duygusal ihtiyaçlarını karşılayabilmelerini zorlaştırabilir (Proulx ve ark, 2024; Jamieson, 2016). Aile içi stres ve çatışmalar, çocukların duygusal güvenliklerini tehlikeye atar ve psikolojik dayanıklılıklarını zayıflatır (Proulx ve ark, 2024; Jamieson, 2016). Ekonomik zorluklar ve kaynak kıtlığı, aile içinde gerilimi artırabilir, bu da çocukların duygusal gelişimi üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir.

Çocuklar, özellikle ebeveynlerinden aldıkları duygusal destekle stresle başa çıkma yetilerini geliştirirler. Ancak, iklim değişikliğiyle tetiklenen ekonomik ve sosyal sorunlar, ebeveynlerin bu desteği yeterince sağlayamamasına neden olabilir (Proulx ve ark, 2024; Jamieson, 2016). Aile desteğinin eksikliği, çocukların duygusal sağlığını olumsuz etkileyerek uzun vadede umutsuzluk, depresyon, kaygı ve davranış bozukluklarına yol açabilir (Proulx ve ark, 2024; Jamieson, 2016).

İklim Değişikliğinin Çocukların Sosyal Gelişimleri Üzerine Etkileri

Çocukların sosyal gelişimi, içinde bulundukları çevre ve toplumsal bağlamla sıkı bir ilişki içerisindedir. Bu bağlamda, iklim değişikliğinin hızlandırıldığı sosyal ve ekonomik dönüşümler, çocukların sosyal etkileşimlerini, toplumsal rollerini ve yaşamsal deneyimlerini etkileyen önemli bir faktör haline gelmektedir (Proulx ve ark, 2024; Currie ve Deschênes, 2016; Akresh, 2016).

1. Toplumsal ve aile dinamikleri üzerine etkileri

İklim değişikliği nedeniyle sıklaşan aşırı hava olayları (sel, kasırga, kuraklık gibi), birçok ailenin göç etmesine veya yerinden edilmesine neden olmaktadır. Göç, çocukların sosyal çevrelerini değiştirmekte ve yeni ortamlara uyum sağlama zorlukları yaratmaktadır. Yeni bir kültüre, dil ortamına veya sosyal normlara adapte olma süreci, çocukların sosyal ilişkilerini ve arkadaşlık kurma yeteneklerini zorlaştırabilir ve derin ilişkiler kurmasını engelleyebilir. Bu tür değişimler, çocukların güvenlik ve aidiyet duygularını zedeleyebilir ve sosyal anksiyete, izolasyon gibi sorunları tetikleyebilir (Proulx ve ark, 2024; Currie ve Deschênes, 2016).

2. Eğitim ve sosyal beceri gelişimi

İklim değişikliği, özellikle yoksul ve kırılgan topluluklardaki çocukların eğitimine de zarar verebilir. Aşırı hava koşulları, okulların kapanmasına veya eğitimin kesintiye uğramasına yol açabilir. Bu, çocukların sosyalleşme süreçlerini engeller ve kritik sosyal beceriler kazanma fırsatlarını azaltır. Okul ortamı, çocukların sosyal etkileşimlerde bulunarak empati, işbirliği, problem çözme gibi önemli sosyal beceriler geliştirdikleri bir alandır. Eğitim eksikliği, bu bece-

rilerin gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir ve çocukların uzun vadeli sosyal uyumunu zorlaştırabilir (UNİCEF, 2023; Proulx ve ark, 2024; Demirbaş ve Aydın, 2020; Currie ve Deschênes, 2016).

3. Toplumsal dayanışma ve empati

İklim değişikliği, topluluklar üzerinde yalnızca olumsuz etkiler yaratmaz; aynı zamanda dayanışma ve toplumsal birlikteliği artırabilir. Felaketler karşısında toplumsal dayanışma örnekleri sergileyen topluluklarda büyüyen çocuklar, empati, işbirliği ve yardımlaşma gibi sosyal değerleri öğrenebilirler. Ancak, kaynakların azalması veya toplumsal çatışmaların artması durumunda, çocuklar bu tür olumlu sosyal değerlerden ziyade rekabet ve dışlama gibi negatif davranışlarla da karşılaşabilirler. Bu durum, onların sosyal gelişimlerini olumsuz etkileyebilir (Proulx ve ark, 2024; Akresh, 2016).

4. Psikolojik etkiler ve sosyal izolasyon

İklim değişikliğinin getirdiği ekonomik belirsizlikler ve çevresel kayıplar, çocuklarda stres, kaygı ve travma gibi psikolojik sorunlara neden olabilir. Bu tür psikolojik zorluklar, çocukların sosyal ilişkilerine zarar verebilir ve sosyal izolasyona yol açabilir. Çocuklar, yaşadıkları kaygı ve stres nedeniyle yaşıtlarından uzaklaşabilir ve sosyal etkileşimlerden kaçınabilirler. Uzun vadede, bu izolasyon duygusu, çocukların sağlıklı sosyal ilişkiler kurmasını engelleyebilir (UNİCEF, 2023; Proulx ve ark, 2024; Demirbaş ve Aydın, 2020; Currie ve Deschênes, 2016).

Sonuç

Değişen yaşam tarzları sonucunda ortaya çıkan küresel ısınma ve iklim değişikliği, çevreyi ve çevresel olayları etkilemesinin yanında insanları da ciddi anlamda etkilemektedir. Organları ve sistemleri henüz gelişme aşamasında olan çocuklar ise bu süreçte dış etkenlere karşı daha kırılgan bir yapıdadır. Aile, çevre, sosyal ilişkiler, ekonomi, kültür bağlamında gelişimini gerçekleştirmeye çalışan çocuklar, iklim değişikliğinin ortaya çıkardığı olumsuzluklar karşısında fizyolojik, psikolojik, sosyal ve bilişsel yönden birçok sorun yaşayabilmektedir. Multidisipliner ve küresel yaklaşımlarla, yaşanabilecek bu sorunların ortaya konulması, nedene yönelik çözüm yollarının uygulanması eşsiz potansiyellere sahip çocukların iyilik hali için çok büyük önem taşımaktadır. Kaliteli yaşam olanaklarının sunulduğu çocuklar, kaliteli toplumları oluşturacak temel unsurlardır. Bu nedenle etkili acil eylem planlarının oluşturulması, gerekli politikaların geliştirilmesi, uygulamaların gerçekleştirilmesi çevre, toplum ve Dünya için bir gerekliliktir.

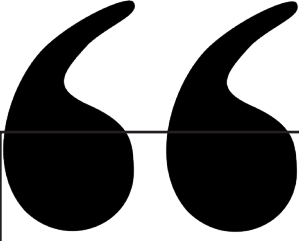


Her bireyin evre bilinci ile kendi etki alanı içerisinde evre politikalarına katkı sağlayacak davranışlar geliştirmesi dileğiyle.

Kaynaklar

1. Akresh, R. (2016). Climate change, conflict, and children. *The Future of Children*, 26(1), 51-71.
2. Armstrong, L. E. (2020). Heat exhaustion. In L. E. Armstrong (Ed.), *Exertional heat illness: A clinical and evidence-based guide* (pp. 81-115). Springer.
3. Aytekin, E. S., & Soyer, Ö. (2022). İklim değişikliği ve çocuklarda astım, alerjik hastalıklar. *Türkiye Klinikleri Social Pediatrics-Special Topics*, 3(2), 13-19.
4. Boluda-Verdu, I., Senent-Valero, M., Casas-Escolano, M., Matijasevich, A., & Pastor-Valero, M. (2022). Fear for the future: Eco-anxiety and health implications, a systematic review. *Journal of Environmental Psychology*, 84, 101904.
5. Burke, S. E., Sanson, A. V., & Van Hoorn, J. (2018). The psychological effects of climate change on children. *Current Psychiatry Reports*, 20, 1-8.
6. Chen, S., Bagrodia, R., Pfeffer, C. C., Meli, L., & Bonanno, G. A. (2020). Anxiety and resilience in the face of natural disasters associated with climate change: A review and methodological critique. *Journal of Anxiety Disorders*, 76, 102297.
7. Conk Z., Başbakkal Z., Yılmaz H B., Bolişik B.(2018).Pediatri Hemşireliği Kitabı, 2. Baskı, Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi, 893-911
8. Currie, J., & Deschênes, O. (2016). Children and climate change: Introducing the issue. *The Future of Children*, 26(1), 3-9.
9. Çavuşoğlu, H. (2015). *Çocuk Sağlığı Hemşireliği Cilt I-II*. (12. Baskı). Ankara: Sistem Ofset Basımevi.
10. Çimen, M., & Öztürk, S. (2010). Küresel ısınma, iklim değişikliğinin solunum sistemi üzerine etkisi ve büyükşehir bronşiti. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 24(2), 141-146.
11. Demirbaş, M., & Aydın, R. (2020). 21. yüzyılın en büyük tehdidi: Küresel iklim değişikliği. *Ecological Life Sciences*, 15(4), 163-179.
- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ). (2023). *Climate change and health*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health>
12. Goshua, A., Sampath, V., Efobi, J. A., & Nadeau, K. (2023). The role of climate change in asthma. In *Precision approaches to heterogeneity in asthma* (pp. 25-41). Cham: Springer International Publishing.
13. Jamieson, L. (2016). Families, relationships and 'environment': (Un) sustainability, climate change and biodiversity loss. *Families, Relationships and Societies*, 5(3), 335-355.
14. Karabulut, D., & Bekler, T. (2019). Doğal afetlerin çocuklar ve ergenler üzerindeki etkileri.
15. Kavuncuoğlu, D., & Kiraz, E. D. E. (2022). Hastalık yüküne yeni yük: İklim değişikliğinin sağlık etkileri. *Climate and Health Journal*, 2(2), 22-30.

16. Kenny, G. P., Wilson, T. E., Flouris, A. D., & Fujii, N. (2018). Heat exhaustion. In A. A. Aminoff, F. Boller, & D. F. Swaab (Eds.), *Handbook of clinical neurology* (Vol. 157, pp. 505-529). Elsevier.
17. Kiraz, E. (2019). *İklim değişikliğinin insan sağlığına etkileri*. Ankara: İklim Değişikliği Eğitim Modülleri Serisi.
18. Léger-Goodes, T., Malboeuf-Hurtubise, C., Mastine, T., Gagnéux, M., Paradis, P. O., & Camden, C. (2022). Eco-anxiety in children: A scoping review of the mental health impacts of the awareness of climate change. *Frontiers in Psychology*, 13, 872544.
19. Lopuszanska, U., & Samardakiewicz, M. (2020). The relationship between air pollution and cognitive functions in children and adolescents: A systematic review. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 33(3), 157-178.
20. Magda, L. N., Chan, K., Bin-Hasan, S., & Gringras, P. (2023). Endorsement of the International Pediatric Association's declaration on the impact of climate change on children by the International Pediatric Sleep Association and World Sleep Society. *Sleep Medicine*, 104, 56-57.
21. Özbek, Ö. Y. (2024). İklim değişikliğinin çocukluk çağı astımına etkisi. *Türkiye Klinikleri Pediatric Immunology and Allergic Diseases-Special Topics*, 5(1), 178-182.
22. Pizzol, D., Tudor, F., Racalbuto, V., Bertoldo, A., Veronese, N., & Smith, L. (2021). Systematic review and meta-analysis found that malnutrition was associated with poor cognitive development. *Acta Paediatrica*, 110(10), 2704-2710.
23. Proulx, K., Daelmans, B., Baltag, V., & Banati, P. (2024). Climate change impacts on child and adolescent health and well-being: A narrative review. *Journal of Global Health*, 14, 04061. <https://doi.org/10.7189/jogh.14.04061>
24. Rifkin, D. I., Long, M. W., & Perry, M. J. (2018). Climate change and sleep: A systematic review of the literature and conceptual framework. *Sleep Medicine Reviews*, 42, 3-9.
25. Seritan, A. L., Coverdale, J., & Brenner, A. M. (2022). Climate change and mental health curricula: Addressing barriers to teaching. *Academic Psychiatry*, 46(5), 551-555.
26. United Nations Children's Fund (UNICEF). (2023). *The climate-changed child: A children's climate risk index supplement*.



Bölüm 18

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE GÖRÜNTÜLEME

Hatice ERDEM¹

Abdullah DADAK²

1 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Orcid ID: 0000-0003-4409-7505, httcek@gmail.com

2 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Orcid ID: 0000-0002-6490-9235, adadak03@gmail.com

GİRİŞ

Sağlık alanında ve görüntüleme teknolojilerinde neredeyse her gün yeni bir gelişme yaşanmaktadır. Sağlık hizmetleri üzerine çalışan bilim insanları, her geçen gün kritik hastaların tanı ve tedavisi için yeni görüntüleme teknikleri ve yöntemler geliştirmekte, mevcut uygulamaların hızla değişebileceğini ve daha etkin çözümlerle yer değiştirebileceğini belirtmektedir (Aydoğdu vd., 2022).

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ), tıbbın en ileri seviyede uygulandığı ve kritik hastaların tedavi edildiği alanlardır. Bu ünitelerde tedavi gören hastalar, yaşamı tehdit eden sağlık sorunları nedeniyle sürekli izleme ve çok disiplinli bakım gerektirmektedir. Yoğun bakım ünitelerinin temel amacı, hayati fonksiyonları stabil olmayan hastaların durumunu hızla stabilize etmek, tedavi süreçlerini yakından takip etmek ve gerektiğinde hızlı müdahaleler yapmaktır. Bu süreçte, tanısal görüntüleme yöntemleri hayati öneme sahiptir (Kim vd., 2010). Tanısal görüntüleme, hastaların mevcut durumunu değerlendirmenin yanı sıra tedavi süreçlerini yönlendirmek için de vazgeçilmezdir.

YBÜ’lerde görüntüleme tekniklerinin kullanımı, hastaların yaşamsal fonksiyonlarının izlenmesinde ve doğru tanı konulmasında kritik bir rol oynamaktadır. Ancak bu görüntüleme tekniklerinin kullanımı sırasında hem hastalar hem de sağlık personeli çeşitli risklerle karşı karşıya kalabilir. Özellikle radyolojik görüntüleme teknikleri kullanıldığında, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma riski büyük bir endişe kaynağıdır. Radyasyonun kanser ve diğer sağlık sorunları üzerindeki potansiyel etkileri, bu tür ünitelerde çalışan sağlık personeli için dikkatle yönetilmesi gereken bir risktir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, yılda 100 mSv’nin üzerinde radyasyona maruz kalan bireylerde kanser riskinin önemli ölçüde arttığını göstermektedir (Shbeer, 2024; Zanon vd., 2024). Bu nedenle, YBÜ’lerde uygulanan radyolojik görüntüleme tekniklerinin güvenli bir şekilde kullanımı, hasta güvenliği ve personel sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

YBÜ’lerde en sık kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri arasında taşınabilir (mobil) X-ışınları ve bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları bulunmaktadır. Bu iki yöntem, özellikle kritik hastaların yataklarından çıkartılmadan görüntülenebilmesi açısından büyük avantaj sağlamaktadır. Mobil X-ışınları genellikle göğüs röntgenleri için kullanılır ve akciğer enfeksiyonları, sıvı birikimi, mekanik ventilasyonun doğru yerleşimi gibi durumların hızlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Wu ve Li, 2020). Bilgisayarlı tomografi (BT) ise daha ayrıntılı görüntü sunmakta ve beyin yaralanmaları, iç kanama, pulmoner emboli gibi acil müdahale gerektiren durumların teşhisinde sıklıkla tercih edilmektedir. Bu cihazların mobil versiyonlarının kullanılması, hastaların taşınması sırasında oluşabilecek komplikasyonları önler ve acil tanı süreçlerini hızlandırır. Bununla birlikte, bu yön-

temlerin uygulanması sırasında hem hastaların hem de sağlık personelinin iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması kaçınılmazdır (Rumboldt vd., 2009). Bu nedenle, YBÜ’lerde radyasyona maruz kalmayı en aza indirmek amacıyla sıkı radyasyon yönetimi protokollerinin uygulanması gerekmektedir. Radyasyon yönetimi, sadece hastaların güvenliğini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personelinin de korumaktadır. Saçılma radyasyonu genellikle mesleki sınırlar içinde kalsa da, uzun vardiyalar ve radyasyon kaynaklarına yakın çalışmak, sağlık personelinin daha yüksek dozlarda radyasyona maruz kalmasına yol açabilmektedir (Zanon vd., 2024). Radyasyonun tutucu etkisi göz önüne alındığında, bu durum uzun vadede sağlık sorunlarına yol açabilmektedir.

YBÜ’de radyasyona maruz kalma ile ilgili bilgi düzeyi ve uygulamaların değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır; zira bu durum, hasta ve sağlık personelinin güvenliğini doğrudan etkilemekte ve bu riskli ortamda bilinçli kararların alınmasına olanak sağlamaktadır. Mobil X-ışınları ve BT taramalarından kaynaklanan saçılma radyasyonunun genellikle mesleki sınırlar içinde kalmasına rağmen, uzun vardiyalarda ve görüntülemeye yakın çalışmalarda sağlık personelinin maruz kaldığı radyasyon dozları artmaktadır. Yüksek kaliteli tıbbi bakımın sürekliliğini sağlarken hasta sağlığını korumak amacıyla sıkı radyasyon yönetimi protokolleri savunulmaktadır (Shbeer, 2024; Zanon vd., 2024).

Bu bölümün amacı, yoğun bakım ünitelerinde kullanılan radyolojik görüntüleme tekniklerinin tanısıl ve tedavi süreçlerindeki önemini ortaya koymaktır. Yoğun bakım hastalarının kritik durumları göz önüne alındığında, bu görüntüleme yöntemlerinin hızlı ve güvenilir klinik karar alma süreçlerine olan katkıları değerlendirilmektedir. Ayrıca, görüntüleme sırasında radyasyona maruz kalma risklerinin minimize edilmesi ve hem sağlık çalışanlarının hem de hastaların güvenliğini sağlamak için geliştirilen stratejiler ele alınmaktadır. Bu bağlamda, bölüm, modern sağlık uygulamalarında görüntüleme teknolojilerinin etkin ve güvenli kullanımına dair kapsamlı bir bakış sunmayı amaçlamaktadır.

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ), yaşamı tehdit eden hastalıklar veya durumlar nedeniyle yoğun ve sürekli izlem ile ileri düzeyde tıbbi bakım gerektiren hastaların tedavi edildiği kritik alanlardır. Bu üniteler, hastaların hayati fonksiyonlarını yakından izlemek, stabilize etmek ve gerekli tıbbi müdahaleleri hızlı bir şekilde uygulamak amacıyla donatılmış özel birimlerdir. YBÜ’lerde sunulan hizmet, multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir; doktorlar, hemşireler, fizyoterapistler ve diğer sağlık profesyonelleri hastaların bakımına katkıda bulunmaktadır (Nasa vd., 2022; Padte vd., 2024).

Yoğun bakım üniteleri, genel olarak kritik hastalıklar, ciddi travmalar, organ yetmezlikleri, komplike cerrahi operasyonlar sonrası izlem veya sepsis gibi durumlar nedeniyle hastaların bakımının yapıldığı yerlerdir. Hastaların durumları genellikle stabil olmayan ve anlık değişiklik gösterebilecek nitelikte olduğundan, YBÜ'lerde kullanılan tıbbi cihazlar ve teknolojiler, hızlı ve doğru müdahalelere olanak sağlayacak şekilde tasarlanmıştır (Mukhopadhyay, 2022). Bu bağlamda, hastaların solunum fonksiyonlarını izlemek için mekanik ventilatörler, kalp ritimlerini izlemek için monitörler ve çeşitli biyolojik parametreleri takip eden sistemler yoğun bakım ünitelerinin temel bileşenleri arasındadır (Padte vd., 2024).

Yoğun bakım ünitesinde hastaların stabil tutulması ve en iyi tedaviye ulaşabilmeleri için gelişmiş teknolojik cihazlar ve sürekli izlem altında tutulmaları gereklidir (Nasa vd., 2022). Ancak, hastaların durumu sürekli değiştiğinden için hızlı tanısal görüntüleme tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada, mobil röntgen cihazları, bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları ve ultrasonografi gibi taşınabilir tanı cihazları hayati önem taşımaktadır (Mukhopadhyay, 2022). Yoğun bakım ünitelerindeki bu görüntüleme yöntemleri, hastaların yerinden kaldırılmadan, yatak başında uygulanabilme imkânı sağlayarak klinik karar süreçlerini hızlandırmakta ve hasta güvenliğini artırmaktadır.

YBÜ'lerde aynı zamanda enfeksiyon kontrolü büyük bir öneme sahiptir. Bu birimlerde bulunan hastaların çoğunun bağışıklık sistemleri zayıf olduğundan, enfeksiyon riskine karşı alınan önlemler sıkı olmalıdır. Sağlık personelinin koruyucu ekipman kullanımı, sterilizasyon kurallarına uyum ve izolasyon tedbirleri bu risklerin minimize edilmesinde kritik rol oynamaktadır. Ayrıca, YBÜ'lerde uygulanan tanısal ve tedavi süreçlerinde kullanılan teknolojiler, hasta bakımının kalitesini yükseltirken, aynı zamanda hasta güvenliğini ve personel sağlığını gözetken bir yaklaşım sergilenmelidir (Mukhopadhyay, 2022; Padte vd., 2024).

TEKRARLAYAN GÖRÜNTÜLEME PROSEDÜRLERİ İÇİN RADYASYONDAN KORUNMAYA YÖNELİK ÖNERİLER

International Atomic Energy Agency (IAEA), yakın dönemde bir dizi diğer uluslararası kuruluş tarafından da onaylanan ve tekrarlayan radyolojik görüntüleme prosedürlerine tabi tutulan hastaların radyasyondan korunmasını güçlendirmek amacıyla harekete geçilmesi çağrısında bulunan bir rapor yayımlamıştır. Bu raporda, özetle aşağıdaki önerilerde bulunmaktadır (IAEA, 2021; Martin ve Barnard, 2022):

- Tekrarlayan radyolojik görüntüleme seviyelerinin ve ilişkili radyasyon dozlarının değerlendirilmelidir.

- Tekrarlayan görüntülemelerin hastalarda yüksek kümülatif dozlara yol açabileceği klinik durumların tespiti edilmelidir.
- Tekrarlayan görüntüleme gerektiren klinik durumlarda uygun radyolojik stratejilerin geliştirilmelidir.
- Her bir hasta için tüm radyolojik işlemlerin gerekçelendirilmesi ve uygunluğu sağlanmalıdır.
- Hastaların radyasyona maruz kalma geçmişi izlenmelidir.
- Teknolojik gelişmelerin yardımıyla radyasyon dozları daha da azaltılmalıdır.
- Her hastanın klinik gereksinimlerine uygun görüntüleme protokolleri özelleştirilmelidir,
- Radyasyondan korunma ve sağlık çalışanlarının bu konudaki eğitimi güçlendirilmelidir.

Rapor ayrıca, bireysel hastaların radyasyona maruz kalma geçmişinin etkin bir şekilde izlenmesini sağlamak amacıyla otomatik doz izleme sistemlerinin yaygınlaştırılması çağrısında bulunmaktadır. Son yıllarda doz takibinin daha yaygın hale gelmesiyle, bu uygulama bazı ülkelerde gerekçelendirme sürecinin bir parçası olarak kabul edilmeye başlanmıştır (IAEA, 2021). Radyasyondan korunma eğitiminin geliştirilmesi, görüntüleme protokollerinin kişiselleştirilmesi, dozların azaltılması amacıyla teknolojik iyileştirmeler yapılması ve tekrarlayan görüntüleme gerektiren klinik durumlar için stratejiler geliştirilmesi, bildiride yer alan eylemlerin büyük çoğunluğu açısından faydalı olacağı belirtilmektedir (Martin ve Barnard, 2022).

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE TEKRARLAYAN GÖRÜNTÜLEME

Tıbbi görüntülemede radyasyon dozunun optimizasyonu büyük bir öneme sahiptir (Dudhe vd., 2024). Tıbbi görüntüleme amacıyla kullanılan X-ışınları, iyonlaştırıcı radyasyon kategorisine girmektedir (Tack, 2024). Tanısal görüntüleme teknikleri, doğru tanı koyma, teşhis ve tedavi planlaması açısından modern sağlık hizmetlerinde devrim yaratmış olsa da, bu süreç doğal riskleri de beraberinde getiren iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmayı gerektirmektedir. Bu nedenle, radyolojide radyasyon dozunun optimize edilmesi, hastalara yönelik potansiyel zararları azaltırken tanısal açıdan değerli görüntülerin elde edilmesi için kritik bir öneme sahiptir (Dudhe vd., 2024).

Radyolojik görüntüleme, özellikle Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) gibi modern sağlık alanlarında vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. Bu uzmanlaşmış üniteler, kritik durumdaki hastaların zamanında ve doğru bir şekilde tedavi edilmesine olanak tanıyan gelişmiş izleme ve tedavi teknolojilerini kullanmaktadır (Zanon vd., 2024). YBÜ, ciddi ve yaşamı tehdit eden hastalıkları olan bireylere bakım sağlamak amacıyla kritik bir bakım ortamı sunmak-

tadır. Bu ortamda hastaların karmaşık ve dengesiz durumları, hızlı klinik kararların alınmasını kolaylaştırmak için sıklıkla tanısal görüntüleme, özellikle mobil X-ışınları ve bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarının kullanımını gerektirmektedir (Shbeer, 2024). Ancak, bu kıymetli kaynak, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmanın potansiyel risklerini de beraberinde getirmektedir. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının hızlı ve bilinçli kararlar almasını sağlamak amacıyla kullanılan teknoloji, kanser gelişimi dahil olmak üzere radyasyonla ilişkili sağlık sorunlarının tetiklenme riskini taşımaktadır (Zanon vd., 2024).

Hasta güvenliği ile görüntü kalitesi arasındaki hassas dengeyi sağlamak, radyoloji pratiğinde temel bir hedeftir. Etkili klinik karar alma süreçleri için net ve kesin tanısal görüntülerin elde edilmesi, radyasyonun vazgeçilmezliğini ortaya koymaktadır. Ancak, aşırı radyasyona maruz kalma, potansiyel kanserojen etkiler de dahil olmak üzere sağlık riskleri oluşturabilmektedir. Bu nedenle, radyologlar ve tıbbi fizikçiler, tanısal doğruluğu tehlikeye atmadan hasta güvenliğini korumak amacıyla radyasyon dozlarını optimize etme sorumluluğunu üstlenmektedir (Dudhe vd., 2024).

Tanısal görüntülemeden kaynaklanan iyonlaştırıcı radyasyon, uzun vadede malignite geliştirme riskini artırma potansiyeline sahiptir (Shbeer, 2024). Bu radyasyon, stokastik ve kümülatif etki yoluyla kansere yol açabilir. Japonya'daki nükleer bomba sonrasında gerçekleştirilen araştırmalar, iyonlaştırıcı radyasyonun kanserojen etkisinin 100 mSv'nin üzerindeki maruziyetlerde etkin bir şekilde belirlendiğini ortaya koymuştur. Bu eşik değerinin altında, göğüs için tıbbi görüntülemede kullanılan radyasyonların doğrudan bir etkisinin gözlemlenmemesi veya ölçülememesiyle birlikte, tekrarlanan bireysel maruziyetlerin doza orantılı kümülatif riskler oluşturabileceği düşünülmektedir (Dudhe vd., 2024).

Bireysel prosedürler düşük dozlar sağlarken, tekrarlanan X-ışınları ve BT taramaları, uzun süre hastanede kalan hassas yoğun bakım hastalarında yüksek kümülatif etkili dozlara (CED) yol açabilmektedir. Ayrıca, mobil X-ray incelemeleri, sürekli olarak yatağın başında bulunan yoğun bakım personeli için radyasyon saçılma riski oluşturmaktadır (Shbeer, 2024).

Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanılan Radyografik Ekipmanlar

Yoğun bakım ünitesinde, hastaların kritik durumları nedeniyle sıklıkla mobil radyografik görüntüleme (portable röntgen) kullanılmaktadır. Mobil X-ray cihazları, kolaylıkla taşınabilen ve hastanın yatağının yanına yerleştirilebilen tekerlekli ünitelerden oluşmaktadır. Bu cihazlar, genellikle dakikalar içinde dijital görüntüler üreterek, hızlı klinik karar alma süreçlerini kolaylaştırmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilen mobil X-ray grafileri, göğüs, karın ve ekstremitelerin görüntülenmesini sağlamaktadır. Özellikle göğüs röntgenleri, akciğer hastalıklarının, kateter yerleştirme işlemlerinin ve diğer hayati parametrelerin değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir tanı ara-

cıdır. Her ne kadar bireysel X-ray dozları nispeten düşük olsa da, kullanım sıklığı dikkate alındığında, kümülatif radyasyon maruziyeti önemli bir risk teşkil edebilmektedir (Reynolds vd., 2016).

Kritik hastalarda daha ayrıntılı tanısal görüntüleme gerektiğinde, bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları sıklıkla tercih edilmektedir. BT cihazları, özellikle yoğun bakım hastalarında pulmoner emboli gibi komplikasyonların değerlendirilmesinde oldukça faydalıdır. Ancak, BT görüntülemesi, kararsız durumdaki hastaların radyoloji bölümüne taşınmasını gerektirdiğinden riskli bir süreç olabilir. Bu sorunu en aza indirmek amacıyla, yoğun bakım üniteleri giderek artan bir şekilde mobil BT tarayıcılarına sahip olmaya başlamaktadır. Bu cihazlar, öncelikli olarak yoğun bakım ünitesinde beyin travmaları, pulmoner emboli veya şüpheli iç kanamalar gibi kritik durumların ayrıntılı olarak görüntülenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu tanısal üstünlükler, artan radyasyon maruziyeti pahasına elde edildiğinden, bu tür görüntüleme yöntemlerinin gerekliliğinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi son derece önemlidir (Ghoniem vd., 2020; Shbeer, 2024).

Yoğun Bakım Ünitesi Personelinin Radyasyondan Korunması ve Güvenliği

Tıbbi personelin radyolojik radyasyondan korunması kritik bir öneme sahiptir. Kurşun önlükler, taşınabilir kurşun bariyerler ve tiroid koruyucuları, yoğun bakım ünitesindeki personel tarafından radyografik işlemler sırasında kullanılan temel radyasyon koruyucu ekipmanlardır. Kurşun önlükler, üreme organları gibi hayati organları saçılan radyasyon maruziyetinden korurken, tiroid koruyucuları ise radyasyona karşı hassas olan tiroid bezini koruma amacını taşımaktadır. Radyasyon kaynağına yakın mesafede bulunulması gerektiğinde, gözleri korumak amacıyla kurşunlu gözlüklerin kullanılması da önerilmektedir. Ayrıca, mobil X-ray incelemeleri sırasında taşınabilir kurşun bariyerler hastanın başucuna yerleştirilerek personelin saçılan radyasyona maruz kalmasını engellemekte önemli bir rol oynamaktadır. Uzaktan kumandalı mobil X-ray makinelerinin kullanımı da teknisyenlerin radyasyona maruz kalmasını daha da azaltabilmektedir (Chida, 2022).

Yoğun bakım ünitesindeki radyolojik uygulamalar, sağlık çalışanları arasında radyasyon güvenliği bilincinin artırılmasını gerekli kılmaktadır. Hasta bakımı, personelin temel sorumluluğu olmaya devam ederken, hem hastaların hem de personelin güvenliğini sağlamak, radyasyona maruziyet ve ilişkili risklerin derinlemesine anlaşılmasını zorunlu hale getirmektedir (Shbeer, 2024). Mobil X-ray kullanımı sırasında personelin dağınık radyasyona maruz kalma durumu, X-ray kablusunun uzatma uzunluğu, projeksiyon açısı ve mevcut kalkanların kullanımına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Mobil BT tarayıcıları da, özellikle görüntüleme sırasında tarayıcıya yakın konumda bulunan radyoloji teknisyenleri için radyasyona maruz kalma riskini artırabilir, ancak bölme kalkanları bu maruziyeti azaltmada etkili olabilir.

Yoğun bakım ünitesinde çalışanlar için yıllık tahmini doz genellikle düşük seviyelerde seyretmektedir, ancak bu maruziyet, çalışma konumu, vardiya süreleri ve hizmet süresine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Daha uzun vardiyalar, daha yüksek radyasyon maruziyet seviyeleriyle ilişkilendirilmektedir; benzer şekilde, görüntülemeye daha yakın mesafede bulunmak ve uzun süre maruz kalmak radyasyon dozlarını artırabilmektedir (Dudhe vd., 2024; Shbeer, 2024).

Yoğun bakım ünitesi ortamında çalışanların radyasyona maruziyeti genellikle güvenli sınırlar içinde olsa da, bu seviyelerin izlenmesi, koruyucu kalkanların kullanılması, radyasyon kaynaklarından uzaklaşmanın mümkün olduğu durumlarda bunu sağlamaya yönelik çabalar ve görüntüleme sıklığının en aza indirilmesi, personel dozlarının kabul edilebilir seviyelerde tutulmasına katkıda bulunabilir. Bu süreçteki temel stratejiler arasında görüntüleme sırasında mobil kurşun kalkanların kullanımı, personelin radyasyon kaynaklarından mümkün olduğunca uzakta tutulması, vardiya sürelerinin azaltılması ve yalnızca klinik gereksinim duyulduğunda görüntüleme yapılması yer almaktadır.

Yoğun bakım ünitesinde radyasyona ilişkin bilgilerin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, üç temel unsuru içerir: birincisi, iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyonun ayrımını yapmak, radyasyonun potansiyel tehlikelerini tanımak ve temel radyasyon güvenliği ilkelerini kavramaktır. İkincisi, yoğun bakım ünitesinde kullanılan X-ray ve BT taramaları gibi birincil radyasyon kaynaklarına dair farkındalığın artırılması ve hangi prosedürlerin hem personel hem de hastalar için daha yüksek radyasyon dozlarına neden olduğunu anlamaktır. Son olarak, güvenlik protokollerine aşinalık ve bu protokollere uyum hayati öneme sahiptir; bunlar, kurşun önlük kullanımı gibi temel tedbirlerden BT taramalarında doz modülasyonu gibi daha ileri düzey tekniklere kadar uzanmakta ve radyasyona maruz kalma düzeylerini önemli ölçüde etkilemektedir (Chida, 2022; Shbeer, 2024).

Yoğun Bakım Hastalarında Tekrarlayan Görüntüleme Riski

Yoğun bakım ortamlarında radyasyona maruz kalmanın etkileri, özellikle dozların belirlenmiş güvenlik sınırlarına yaklaşması veya bu sınırları aşması nedeniyle giderek artan bir endişe kaynağı haline gelmiştir. Birçok çalışma, yoğun bakım hastalarında radyasyona maruz kalma risklerini incelemiştir (Zanon vd., 2024).

Slovis vd. (2016), yoğun bakım hastalarında bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarından kaynaklanan radyasyon maruziyeti ve buna bağlı olarak kanser için yaşam boyu atfedilebilir risk (LAR) üzerine odaklanmıştır. Ocak 2007 ile Aralık 2011 tarihleri arasında gerçekleştirilen bu çalışmada, her BT taraması için kümülatif etkili doz (CED) hesaplanmış ve her hasta için LAR tahmini yapılmıştır. Ortalama radyasyon maruziyeti %0,1'lik ortalama LAR

ile 22,2 mSv olarak tespit edilmiş, ancak medyan %0,6 ile daha yüksek bulunmuş ve değerler %0,001 ile %3,4 arasında değişiklik göstermiştir. Araştırma, yoğun bakım ünitesindeki radyasyon dozlarının kılavuzlarda belirtilen değerlerin üzerinde olduğunu ortaya koymuştur. Genel olarak, bu gruptaki hastalarda radyasyona bağlı tahmini kanser riski düşük olarak değerlendirilmiştir.

McEvoy vd. (2019), ilişkili risklere karşı tıbbi faydaları göz önünde bulundurarak yoğun bakım hastalarında CED maruziyetini incelemiştir. Güney Avustralya'daki bir üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde yürütülen retrospektif denetimde, Nisan 2015 ile 2016 arasında 526 uzun süreli yatan hasta değerlendirilmiştir. İşlemlerin %82'sini oluşturan göğüs röntgenleri CED'nin yalnızca %1,2'sine katkıda bulunmuş, buna karşılık, işlemlerin sadece %3,6'sını oluşturan karın ve pelvik BT taramaları, CED'nin %68'ini oluşturmıştır. Hastaların yarısından fazlası 1 mSv'den az CED almış, %6'sı 50 mSv'nin üzerinde ve %1,3'ü ise 100 mSv'nin üzerinde dozlara maruz kalmıştır. Travma geçiren ve uzun süre yoğun bakımda kalan hastalarda daha yüksek CED değerleri tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, yoğun bakım hastalarının çoğunun düşük CED dozları aldığını ve büyük çoğunluğunun 1 mSv'nin altında kaldığını, bu nedenle radyasyona bağlı riskin nispeten düşük olduğunu göstermektedir.

Lencioni vd. (2023), büyük bir onkoloji hasta grubunda İtalyan Tıbbi Onkoloji Derneği (AIOM) yönergelerine göre takip BT taramalarının uygunluğunu araştırmış ve çoğu taramanın bu yönergelere uyduğunu tespit etmiştir. Bu uyum, birçok hasta için kanserin nüks etmesi, metastazların veya yeni tümörlerin zamanında tespiti ve izlenmesi ile radyasyonun olası yan etkileri arasında denge sağlandığını göstermektedir. Dolayısıyla, dikkatli takip gereksinimi ile gereksiz radyasyon maruziyeti riski arasında denge kurulması büyük önem taşımaktadır.

Yoğun bakım ünitesindeki hasta dozlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve iyileştirilmesi gereken bir endişe kaynağı olduğu bilinmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (NICU) prematüre bebekler, büyüme ve gelişmeleri üzerinde uzun vadeli etkilere yol açabilecek X-ışını incelemelerinden düşük veya orta dozda radyasyona maruz kalmaktadır (Cakir vd., 2023).

Yoğun bakım hastalarında radyasyona maruz kalmanın başlıca kaynağı olan BT taramaları, toplam radyasyon dozunun %90'ından fazlasını oluşturmaktadır ve bu maruziyet, radyasyon kaynaklı kanser ve diğer olumsuz etkilere ilişkin önemli bir risk teşkil etmektedir. Bazı yoğun bakım hastaları, mesleki veya doğal arka plan radyasyon sınırlarının ötesinde, hatta atom bombası kurtulanlarının maruz kaldığı seviyelere yakın dozlar almakta ve bu durum artan mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmektedir (Krishnan vd., 2018).

Mobil göğüs röntgeni görüntülemesinin cam aracılığıyla yapılması gibi yeni teknikler, radyasyon dozunu azaltabilir ve aynı zamanda görüntü kalitesini koruyabilmektedir (Zanon vd., 2024). Bu bağlamda, ALARA (As Low As Reasonably Achievable) ilkesine uygun olarak radyasyon dozunu azaltma tekniklerinin kullanılması, yoğun bakım ünitesindeki personel ve hastaların radyasyon risklerine karşı korunmasını sağlayacak önemli bir stratejidir. Ayrıca, personelin bu konuda eğitilmesi ve farkındalıklarının artırılması, etkin bir radyasyon koruma politikasının hayata geçirilmesine yardımcı olabilmektedir.

Radyasyona maruziyeti en aza indiren bu stratejiler, hasta güvenliği açısından büyük önem taşımaktadır. Yeni doz azaltma yaklaşımları, özellikle perkütan koroner müdahaleler gibi prosedürler sırasında etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında, hastalar üzerine yerleştirilen “koruyucu örtüler” ile saçılan radyasyona karşı koruma sağlanması ve alınan dozun etkili bir şekilde azaltılması yer almaktadır (Chida, 2022; Zanon vd., 2024).

Erdem vd. (2024), tıbbi görüntüleme teknikerliği programı öğrencileri üzerinde yapılan araştırmada öğrencilerin radyasyon güvenliği ve iyonize radyasyondan korunmaya ilişkin bilgi düzeyleri ile radyasyona yönelik tutumları arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamaktadır. Araştırma sonucunda, radyasyondan korunma bilgisi arttıkça, öğrencilerin radyasyona karşı daha bilinçli ve olumlu bir tutum sergiledikleri belirlenmiştir. Ayrıca, gelecekte sağlık sektöründe çalışacak olan bireylerin radyasyona maruz kalma riskine karşı daha etkin bir koruma sağlayabilmesi için bu iki unsur arasında pozitif bir ilişki olduğu ortaya konmuştur.

Sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında radyasyon güvenliği konusunda farkındalık yaratmayı hedefleyen seminer ve eğitim programları, bilinçli bir görüntüleme kültürünün oluşturulmasında önemli rol oynamaktadır. Bu mevcut metodolojiler, radyolojik uygulamalardaki gelişmeleri gösterirken, gelecekteki yeniliklerin iyonlaştırıcı radyasyonla ilişkili riskleri daha da azaltma potansiyeli olduğunu vurgulamaktadır (Shbeer, 2024).

SONUÇ

IAEA (2021), yakın zamanda tekrarlayan görüntüleme prosedürlerine tabi tutulan hastaların radyasyona maruz kalmalarını azaltmak amacıyla bir bildiri yayımlamıştır. Bu bildiride, tanı ve takip süreçlerinde kapsamlı incelemeler gerektiren ciddi sağlık sorunlarına sahip hastaların zaman içerisinde 100 mSv’yi aşan radyasyon dozlarına maruz kalma potansiyeli taşıdığı vurgulanmıştır. Bununla birlikte, bu tür yüksek maruziyetlere daha sık rastlanan bazı hasta grupları mevcuttur. Kötü huylu tümörleri olan hastalar önemli bir grup oluştururken, 35-54 yaş aralığındaki ve kalp rahatsızlıkları nedeniyle tedavi gören hastalar da risk altında olan diğer gruplardır. Crohn hastalığı olan

hastalar ise düzenli görüntüleme gereksinimi nedeniyle bu gruplar arasında yer almaktadır. Bu hasta gruplarının farkındalığını artırmak, uygun görüntüleme stratejilerinin geliştirilmesi, kişiselleştirilmiş protokollerin oluşturulması ve gerekçelendirme süreçlerinin uygulanması açısından faydalı olacaktır (Martin ve Barnard, 2022).

10 mSv ile 100 mSv arasında etkili doz alan hastalar için risk düşük kabul edilmekte; ancak, çocuklar ve ergenler için bu risk daha yüksektir. Düşük dozlarla muayene edilenlerde risk minimal seviyelerde olsa da, toplam hasta sayısının fazla olması nedeniyle 100 mSv üzerindeki maruziyeti olan daha az sayıdaki hastaya kıyasla daha fazla kanser vakası görülme olasılığı mevcuttur. Bu nedenle, her türlü radyasyon maruziyetinde uygun gerekçelendirme yapılması ve prosedürlerin optimize edilmesi büyük önem taşımaktadır. IAEA, radyasyon dozlarının teknolojik gelişmelerle daha da azaltılması, her hastanın klinik gereksinimlerine göre görüntüleme protokollerinin özelleştirilmesi ve radyasyon koruma eğitiminin güçlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (Guide, 2018; Martin ve Barnard, 2022). Bu öneriler, özellikle çocuklar ve ergenler gibi risk altındaki gruplarda tüm görüntüleme prosedürlerine uygulanmalıdır.

International Commission on Radiological Protection (ICRP), bireylerin gereksiz iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmasını önlemek amacıyla doz sınırları belirlemiştir. Genel halk için belirlenen yıllık etkili doz sınırı 1 mSv olup, beş yıllık ortalama yılda 1 mSv'yi aşmadığı sürece daha yüksek değerlere izin verilebilmektedir. Mesleki olarak radyasyona maruz kalan çalışanlar için ise beş yıllık ortalama doz sınırı yılda 20 mSv'dir. Bu doz sınırları tıbbi maruziyetleri kapsamamaktadır, zira tıbbi ortamlardaki radyasyona maruziyet kasıtlıdır ve doğrudan hastanın yararına yönelik olarak uygulanmaktadır (Dudhe vd., 2024). Bu bağlamda, tıbbi prosedürlerin haklı çıkarılması ve ALARA (As Low As Reasonably Achievable) ilkesine uygun olarak radyasyon korumasının optimize edilmesi esas alınmaktadır.

Tıbbi prosedürler sırasında savunmasız hasta gruplarının korunması büyük önem taşımaktadır. Özellikle pediatrik hastalar, hamile bireyler ve tekrarlayan görüntüleme prosedürlerine tabi tutulan hastalar bu bağlamda özel dikkat gerektirmektedir. Radyolojik prosedürlerin gerekçelendirilmesi, bu işlemlerin bireysel hastalar için gerekli ve uygun olup olmadığının titizlikle değerlendirilmesini gerektirmektedir (Dudhe vd., 2024; Guide, 2018). Sevk eden klinisyenler, radyolojik işlemin klinik sorunu çözmede en iyi yöntem olup olmadığını ve klinik sorunun radyolojik uzmanlar tarafından yeterince anlaşılmış olup olmadığını dikkatlice değerlendirmekten sorumludur.

Yoğun bakım ünitelerinde radyolojik uygulamaların optimize edilmesi için çeşitli stratejiler benimsenmiştir. Özellikle nöro-yoğun bakım ünitelerinde ultra düşük doz BT protokollerinin uygulanması ve cilt dozlarının

doğrudan ölçülmesi bu stratejiler arasında yer almaktadır. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının radyasyon risklerine dair farkındalığını artırmak amacıyla eğitim girişimleri de oldukça önemlidir. Bu girişimler, koruyucu örtüler ve gerçek zamanlı doz izleme sistemleri ile birlikte radyasyon maruziyetini azaltmaya yönelik yenilikçi çözümler sunmaktadır. Uzun süreli yoğun bakım yatışı olan hastalarda, uzun latent dönemlere rağmen deterministik etki riskleri bulunabilmektedir; bu nedenle dermatolojik ve ekokardiyografik takipler yapılması gereklidir (Zanon vd., 2024). Yoğun bakım ünitelerinde radyolojik uygulamaların optimize edilmesi, hasta güvenliğini sağlamak ve radyasyon maruziyetini en aza indirmek için hayati öneme sahiptir; bu amaçla geliştirilen stratejiler ve eğitim girişimleri, hem sağlık hizmeti sağlayıcılarının bilinç düzeyini artırmakta hem de hasta bakım kalitesini yükseltmektedir.

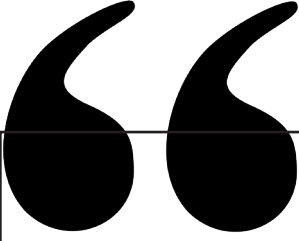
Teknolojik gelişmelerin yardımıyla dozların daha da azaltılması, her hastanın klinik durumuna uygun protokollerin geliştirilmesi ve radyasyon koruma eğitimlerinin güçlendirilmesi yönündeki öneriler oldukça değerlidir (Martin ve Barnard, 2022). Yoğun bakım ünitelerinde radyolojik görüntüleme süreçlerine dengeli bir yaklaşım benimsenmesi gerekmektedir; yüksek kaliteli tıbbi bakımın sürekliliği sağlanırken radyasyon maruziyetinin minimize edilmesi bir zorunluluktur. Bu yaklaşım, radyasyon risklerini etkin bir şekilde yönetebilmek için yenilikçi doz azaltma stratejilerinin, optimize edilmiş görüntüleme protokollerinin ve eğitim çabalarının bir kombinasyonunu içermektedir (Zanon vd., 2024). Sağlık çalışanlarının çalışma ortamlarındaki güvenlik önlemleri ve radyasyon risklerine dair farkındalık düzeylerinin artırılması, sadece personelin sağlığını korumakla kalmayıp, iş yerindeki stres ve baskının azalmasına da katkıda bulunacaktır (Filiz vd., 2024). Bu bağlamda, sağlık çalışanlarına yönelik radyasyondan korunma eğitimleri ve güvenlik protokolleri, daha güvenli ve bilinçli bir çalışma ortamının yaratılmasında kritik bir rol oynamaktadır.

Sonuç olarak, yoğun bakım ünitelerinde radyolojik görüntülemenin optimize edilmesi, hem hastaların hem de sağlık çalışanlarının güvenliği açısından büyük önem taşımaktadır. IAEA ve ICRP gibi uluslararası kuruluşların önerileri doğrultusunda, radyasyon dozlarının en aza indirilmesi, tıbbi prosedürlerin gerekçelendirilmesi ve kişiselleştirilmiş görüntüleme protokollerinin geliştirilmesi, hasta güvenliğini sağlamada kritik rol oynamaktadır. Özellikle pediatrik hastalar ve tekrarlayan görüntüleme gereksinimi olan hastalar gibi savunmasız grupların korunmasına yönelik stratejiler, sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmaktadır. Eğitim ve farkındalık programları ile sağlık çalışanlarının radyasyon riskleri konusunda bilinçlendirilmesi, güvenli bir çalışma ortamı yaratılmasına katkı sağlarken, teknolojik yenilikler de maruziyet risklerini minimize etmektedir. Radyolojik uygulamaların dengeli bir şekilde optimize edilmesi, kaliteli tıbbi bakımın sürekliliğini sağlamak için vazgeçilmezdir.

KAYNAKÇA

- Aydoğdu, A., Yorulmaz, M., Göde A., (2022). Sürdürülebilir ve Fonksiyonel Sağlık (Tip). İçinde F. Çiftçi Kırac ve M. Yağcı Özen (Editör), *Sağlıkta Değişen Paradigmalar* (s. 157 -172). İstanbul: Eğitim Yayınevi.
- Cakir, S. C., Dorum, B. A., Koksall, N., Ozkan, H., Yazici, Z., Parlak, M. ve Gulleroglu, N. B. (2023). Radiation Exposure in the Neonatal Intensive Care Unit in New-borns and Staff. *American Journal of Perinatology*, 40(10), 1106–1111. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733779>
- Chida, K. (2022). What are useful methods to reduce occupational radiation exposure among radiological medical workers, especially for interventional radiology personnel? *Radiological Physics and Technology*, 15(2), 101–115. <https://doi.org/10.1007/s12194-022-00660-8>
- Dudhe, S. S., Mishra, G., Parihar, P., Nimodia, D. ve Kumari, A. (2024). Radiation Dose Optimization in Radiology: A Comprehensive Review of Safeguarding Patients and Preserving Image Fidelity. *Cureus*, 16(5), 1–10. <https://doi.org/10.7759/cureus.60846>
- Erdem, H., Dadak A., Göde, A. (2024). Tıbbi Görüntüleme Öğrencilerinin Radyasyondan Korunma Bilgisi ile Radyasyon Tutumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Journal of Academic Value Studies*, 10 (3), 154-162. <http://dx.doi.org/10.29228/jav.77487>
- Filiz, E., Aydoğdu, A. ve Karataş, C. (2024). Investigation of Nurses' Behavior and Awareness of Work Environment Safety: The Case of a Public Hospital in Konya Province. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 27(2), 237–252. <https://doi.org/10.61859/hacettepesid.1397058>
- Ghoniem, A., Abdellateef, A., Osman, A. I., Elsayed, H. H., Elkhayat, H. ve Adel, W. (2020). A tentative guide for thoracic surgeons during COVID-19 pandemic. *The Cardiothoracic Surgeon*, 28(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s43057-020-00026-z>
- Guide, S. S. (2018). Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation. *IAEA Safety Standards Series No. SSG-46*.
- IAEA. (2021). *Joint Position Statement And Call For Action for Strengthening Radiation Protection Of Patients Undergoing Recurrent Radiological Imaging Procedures*.
- Kim, M. M., Barnato, A. E., Angus, D. C., Fleisher, L. A. ve Kahn, J. M. (2010). The Effect of Multidisciplinary Care Teams on Intensive Care Unit Mortality. *Archives of Internal Medicine*, 170(4), 1–16. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.521>
- Krishnan, S., Moghekar, A., Duggal, A., Yella, J., Narechania, S., Ramachandran, V., Mehta, A., Adhi, F., Vijayan, A. K. C., Han, X., Wang, X., Dong, F., Martin, C. ve Guzman, J. (2018). Radiation Exposure in the Medical ICU. *Chest*, 153(5), 1160–1168. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.019>
- Lencioni, R., Fanni, S. C., Morganti, R., Febi, M., Ambrosini, I., De Gori, C., D'Amore, C. A., Bruni, L., D'Agostino, G., Milazzo, A., Guerri, G., Coppola, M., Mazzeo,

- M. L., Cioni, D. ve Neri, E. (2023). Looking for appropriateness in follow-up CT of oncologic patients: Results from a cross-sectional study. *European Journal of Radiology*, 167, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.111080>
- Martin, C. J. ve Barnard, M. (2022). How much should we be concerned about cumulative effective doses in medical imaging? *Journal of Radiological Protection*, 42(1), 1–9. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac31c1>
- McEvoy, J. H., Bihari, S., Hooker, A. M. ve Dixon, D.-L. (2019). Cumulative radiation in critically ill patients: a retrospective audit of ionising radiation exposure in an intensive care unit. *Critical Care and Resuscitation*, 21(3), 212–219. [https://doi.org/10.1016/S1441-2772\(23\)00529-X](https://doi.org/10.1016/S1441-2772(23)00529-X)
- Mukhopadhyay, C. (2022). Infection Control in Intensive Care Units. *Indian Journal of Respiratory Care*, 7(1), 14–21. https://doi.org/10.4103/ijrc.ijrc_9_17
- Nasa, P., Azoulay, E., Chakrabarti, A., Divatia, J. V, Jain, R., Rodrigues, C., Rosenthal, V. D., Alhazzani, W., Arabi, Y. M., Bakker, J., Bassetti, M., De Waele, J., Dimopoulos, G., Du, B., Einav, S., Evans, L., Finfer, S., Guérin, C., Hammond, N. E., ... Myatra, S. N. (2022). Infection control in the intensive care unit: expert consensus statements for SARS-CoV-2 using a Delphi method. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(3), e74–e87. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00626-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00626-5)
- Padte, S., Samala Venkata, V., Mehta, P., Tawfeeq, S., Kashyap, R. ve Surani, S. (2024). 21st century critical care medicine: An overview. *World Journal of Critical Care Medicine*, 13(1), 1–10. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v13.i1.90176>
- Reynolds, J., Carroll, S. ve Sturdivant, C. (2016). Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing. *Advances in Neonatal Care*, 16(1), 37–43. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000245>
- Rumboldt, Z., Huda, W. ve All, J. W. (2009). Review of Portable CT with Assessment of a Dedicated Head CT Scanner. *American Journal of Neuroradiology*, 30(9), 1630–1636. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1603>
- Shbeer, A. (2024). Radiation in the intensive care units: A review of staff knowledge, practices, and radiation exposure. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 17(2), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jrras.2024.100849>
- Slovis, B. H., Shah, K. H., Yeh, D. D., Seethala, R., Kaafarani, H. M. A., Eikermann, M., Raja, A. S. ve Lee, J. (2016). Significant but reasonable radiation exposure from computed tomography-related medical imaging in the ICU. *Emergency Radiology*, 23(2), 141–146. <https://doi.org/10.1007/s10140-015-1373-y>
- Tack, D. (2024). Radiation Dose. In *Medical Radiology* (pp. 1–10). Springer. https://doi.org/10.1007/174_2024_504
- Wu, G. ve Li, X. (2020). Mobile X-rays are highly valuable for critically ill COVID patients. *European Radiology*, 30(9), 5217–5219. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06918-2>
- Zanon, C., Bini, C., Toniolo, A., Benetti, T. ve Quaia, E. (2024). Radiation Overuse in Intensive Care Units. *Tomography*, 10(2), 193–202. <https://doi.org/10.3390/tomography10020015>



Bölüm 19

**ANEMARRHENA
ASPHODELOİDES BUNGE'NİN BOTANİK,
ETNOFARMAKOLOJİ, FİTOKİMYA,
FARMAKOLOJİ, TOKSİKOLOJİ VE KALİTESİNE
İLİŞKİN BİR İNCELEME**

Serap KORKMAZ¹

¹ Öğr. Gör. Orcid: 0000-0002-8119-8471
Kayseri Üniversitesi,
Safiye Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksekokulu

1. Giriş

Anemarrhena asphodeloides Bunge, Asparagaceae familyasındaki tek tür olan *Anemarrhena* Bunge cinsine aittir ve genellikle Çin, Moğolistan ve diğer doğu Asya ülkelerinde yaygın olarak bulunur (Chen ve Nicholas, 2000). Bu bitkinin rizomları, *Anemarrhenae Rhizoma* olarak bilinir ve Çin’de Zhi-mu adını taşır. Yöresel ismi Yanghuzi’dir (Türkiye Farmakopesi Komitesi PR China, 2010a), Japon Çin tıbbında Chimo (Nakashima ve diğerleri, 1993) ve Kore tıbbında Jimo (Jigden ve diğerleri, 2010). *Anemarrhena asphodeloides*, binlerce yıldır Çin, Japonya ve Kore’de geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır (Duke ve diğerleri, 2002).

Geleneksel olarak *Anemarrhena*’nın iyileştirici işlevleri, ateşli hastalıkları, ateşi, öksürüğü ve diyabeti tedavi etmek gibi alanlarda yoğunlaşmıştır, bu özellikler fitokimyasal ve farmakolojik çalışmalarla desteklenmektedir. 1930’lardan itibaren yapılan araştırmalar, *Anemarrhena asphodeloides*’in Alzheimer, Parkinson ve şizofreni gibi hastalıkları tedavi edebilecek bileşenlere sahip olduğunu göstermiştir. Bu bileşenler arasında steroidal saponinler, flavonoidler, norlignanlar ve polisakkaritler bulunmaktadır.

Modern farmakolojik araştırmalar, *Anemarrhena asphodeloides*’in özelleri ve saf bileşiklerinin, merkezi sinir sistemi üzerinde olumlu etkilere sahip olduğunu ve ruh halini düzenleyebileceğini göstermektedir (Cui ve diğerleri, 2007). Ayrıca, bu bitkinin mide kanserine karşı önemli bir inhibitör biyoaktivite gösterdiği de belirlenmiştir (Takeda ve diğerleri, 2001). *Anemarrhena asphodeloides* ayrıca iltihabı iyileştirebilir ve diğer hastalıkları önleyebilir.

Bu derleme, *Anemarrhena asphodeloides*’in botanik karakterizasyonu, dağılımını, geleneksel kullanımlarını, etnofarmakolojisini, kimyasal bileşenlerini ve son yıllarda yapılan bilimsel araştırmalara dayalı olarak farmakolojik aktivitelerini ve toksisitesini özetlemek ve eleştirel bir şekilde analiz etmek amacını taşımaktadır. Bu inceleme, *Anemarrhena asphodeloides*’in mekanizması üzerine daha fazla çalışma için yeni bir temel oluşturmayı ve daha etkili terapötik ajanlar ile sağlıklı ürünlerin geliştirilmesine katkıda bulunmayı hedeflemektedir.

2. Botanik karakterizasyonu ve dağılımı

Anemarrhena asphodeloides, çok yıllık, dik ve otsu bir bitkidir. Yatay ve kalınlaşmış rizomları olan bu bitki, 1 m boyunda ve 0,5 cm–1,5 cm genişliğindedir. Rizomlar, kalan kılıflarla kaplıdır. Yaprakları çim benzeri, tabanda tamamı bulunur ve 60 cm uzunluğa ve 2 cm genişliğe kadar distal kısımda kademeli olarak afiliforma daralır. Bitkinin manzarası, dik ve yapraklardan daha uzun olan sivri uzamış brakte ucu oval ve küçüktür. Çiçekler uzun bir salkımda bulunur ve biseksüeldir. Çiçekler genellikle sapsızdır, kısaca öncüldür ve genellikle tek başına veya 2 veya 3’lü kümeler halinde büyür. Çiçeklerin

huni formunda ve 5–10 mm uzunluğundadır. Çiçeğin rengi pembe, mor veya beyazdır. Meyveler dar eliptik kapsüllerdir ve tepe noktasında kısa gagalara sahiptir (Chen ve Nicholas, 2000).

Anemarrhena asphodeloides, esas olarak Çin’de dağılır ve yüksekliği deniz seviyesinden yaklaşık 1500 m’ye kadar olan yamaçlarda, kuru dağlık alanlarda veya meralarda çılginca büyür (Çin Halk Cumhuriyeti Farmakopesi Komitesi, 2010a). Çin’de, genellikle kuzey bölgelerinde bulunur, özellikle Heilongjiang, Jilin, Hebei, İç Moğolistan, Shanxi, Gansu, Henan ve Shandong eyaletlerinde yaygındır. Bu bölgeler arasında, Hebei’nin Yixian ilçesi, *Anemarrhena asphodeloides*’in dao-di bitkilerinin önemli bir üretim alanıdır ve yüksek kaliteli tıbbi malzeme sağlayan ‘Xilinzhimu’ olarak bilinir (Chen ve diğerleri, 2005).

3. Geleneksel kullanımlar ve etnofarmakoloji

Anemarrhena asphodeloides’in rizomları, geleneksel Çin tıbbında (TCM) 2000’den fazla yıldır kullanılmaktadır. Bu bitkinin rizomları, tedavilerinde dikkate değer terapötik etkilere sahiptir, özellikle yüksek ateş ve susuzlukla seyreden ateşli hastalıklar, akciğerde ısınma ile kuru öksürük, tüketim ateşi ve dahili nedenli diyabet gibi durumları iyileştirmede kullanılır. Geleneksel Çin tıbbında, *Anemarrhena asphodeloides*’in rizomları, vücut ısını arındırma ve iç ateşi düzenleme yetenekleri nedeniyle, vücut sıvılarını üretme ve kuruluğu nemlendirme konusunda önemli bir rol oynamaktadır.

Anemarrhena asphodeloides, Shennong Bencao Jing gibi eski Çin metinlerinde “orta derecede” bir bitki olarak kabul edilmiştir ve daha sonraki tıbbi eserlerde, örneğin Bencao Jing Jizhu (Liang Hanedanı, A.D. 1565), Bencao Gangmu (Ming Hanedanı, A.D. 1590), Bencao Qiuyuan (Qing Hanedanı, A.D. 1848) gibi pek çok önemli eserde belgelenmiştir. *Anemarrhena asphodeloides*’in rizomları genellikle işlenmeden, temizleme işlevi sayesinde doğrudan kullanılır. Ancak, boşaltım için kullanıldığında, böbrekte ateşi önlemek için tuzlu su ile işlenmesi önerilmektedir (Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Çin Tıbbi Yönetim Ofisi, 1999).

Bu bitkinin kullanımı sadece Çin’de değil, aynı zamanda Japonya ve Kore’de de yaygındır. Japonya’da *Anemarrhena asphodeloides*’in rizomları, alerjik hastalıkları iyileştirmek ve solunum yolu problemlerini gidermek amacıyla bazı reçetelerde kullanılmaktadır (Saiki, 2002; Sekiya ve ark., 2006). Kore tıbbında ise, *Anemarrhena*’nın rizomları ateşli hastalıkları, susuzluğu, öksürüğü ve diyabeti tedavi etmek için kullanılmaktadır (Seung ve diğerleri, 2008).

Anemarrhena asphodeloides’in rizomları, farklı ülkelerdeki kültürel geçmişlere bağlı olarak farklı reçetelerde kullanılmaktadır. Örneğin, Çin’de “Ziyin Jianghuo Tang”, Japonya’da “Jiin Koka To” ve Kore’de “Jaeumganghwa Tang” gibi farklı bitkisel formüllerde önemli bir bileşen olarak yer almaktadır.

(Shin ve diğerleri, 2012; Yun ve diğerleri, 2012). Bu bitki, çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde etkili bir rol oynamaktadır, örneğin, çocuklarda immün trombositopenik purpurayı tedavi etme, bronşiyal astımı hafifletme, karaciğer fonksiyonunu koruma, diyabet tedavisi ve yaşlanma karşıtı etkiler sağlama gibi. Bu geniş yelpazedeki kullanımlarıyla *Anemarrhena asphodeloides*, geleneksel Asya tıbbında önemli bir bitki olarak değerlendirilmektedir.

4. Kimyasal bileşenler

Şimdiye kadar *Anemarrhena asphodeloides*'ten steroidal saponinler, flavonoidler, fenilpropanoidler, alkaloidler, steroidler, organik asitler, antrakinonlar dahil 108 bileşik izole edilmiştir.

4.1. Steroidal Saponinler

Anemarrhena asphodeloides'ten izole edilen temel bileşikler, steroidal saponinlerdir ve köksaptaki toplam içerik %6'dan fazladır (Ji ve Feng, 2010). Şu ana kadar 48 farklı steroidal saponin izole edilmiştir. Steroidal saponinler, spirostanol ve furostanol olmak üzere iki ana türe ayrılır ve bunlar aglikon farklılığına göre sınıflandırılır (Yi ve diğerleri, 1994; Ji ve Feng, 2010).

Spirostanol saponinlerin çoğu (1-17), genellikle C3 konumunda bir şeker zinciri taşır, nadiren ise C5 veya C15'te bulunur. Furostanol saponinler (18-48) ise tipik olarak C3 ve C26'da iki şeker zinciri içerir ve bide mosidik steroidal saponinler olarak adlandırılır. Furostanol saponinler, steroidal iskeletin pozisyonları açısından çeşitli alt tiplere ayrılır (Cong ve diğerleri, 2010; Ji ve Feng, 2010; Kang ve diğerleri, 2012; Liu ve diğerleri, 2013). Bu arada, bazı akademisyenler timosaponin B I'nin (22) ekstraksiyon prosedüründe yapay bir ürün olabileceği konusunda öne sürüşte bulunmuşlardır (Ji ve diğerleri, 2005).

Son zamanlarda elde edilen verilere göre, *Anemarrhena asphodeloides*'ten izole edilen steroidal saponinlerin çoğunluğunu furostanol türevleri oluşturur. Bu tür saponinlerin, bitkilerdeki işleme ve depolama süreçlerinde enzimatik olarak elde edildiği öne sürülmüştür (Kawasaki ve diğerleri, 1974; Zhang ve diğerleri, 2000).

Steroidal saponinler, *Anemarrhena asphodeloides*'in ana aktif bileşenleri olarak kabul edilir ve bu bileşiklerin geniş bir biyolojik ve farmakolojik aktivite yelpazesi bulunmaktadır. Bu aktiviteler arasında yaşlılık demansını iyileştirme, pıhtılaşmayı önleyici etki, antioksidan, anti-tümör, anti-osteoporoz, anti-inflamasyon, kan basıncını düşürme ve kan şekeri kontrolü yer almaktadır (Nakashima ve diğerleri, 1993; Kaname ve diğerleri, 2000; Li ve diğerleri, 2003; Nian ve diğerleri, 2006; Ni ve diğerleri, 2008; Lee ve diğerleri, 2009; Lu ve diğerleri, 2009).

Bu steroidal saponinler içinde Timosaponin E1, BII, BIII ve AII gibi bileşikler, diğer *Anemarrhena asphodeloides* bileşenlerinden daha yüksek içerik-

lere sahiptir ve belirgin farmakolojik etkilere sahip olabilirler (Hu ve diğerleri, 2005; Nian ve diğerleri, 2006; Xiao ve diğerleri, 2006; Li ve diğerleri, 2007a; Miura ve diğerleri, 2001a). Bu nedenle, bu bileşenler, *Anemarrhena asphodeloides*'in kalitesini yansıtmada önemli bir rol oynar. Özellikle, Timosaponin BII, Çin Halk Cumhuriyeti Farmakopesi'nde *Anemarrhena asphodeloides*'in kalite kontrolünde bir belirteç olarak kullanılmıştır (Çin Halk Cumhuriyeti Farmakopesi Komitesi, 2010a).

4.2. Flavonoidler

Anemarrhena asphodeloides'ten izole edilen 16 flavonoid bileşiği bulunmaktadır. Bu bileşikler arasında dört ksanton, mangiferin (49), ismangiferin (50), neomangiferin (51) ve 1,4,5,6-tetrahidroksiksanton (52) bulunmaktadır (Li ve diğerleri, 2010; Joe ve diğerleri, 2013). Ayrıca, Baohuoside-I (53) ve icariside-I (54) *Anemarrhena*'nın EtOH özlerinden tespit edilen iki flavonol *asphodeloides* (Bian ve diğerleri, 1996). Üç adet homoizoflavanon da mevcuttur: 7,40-dihidroksi-homoizoflavanon (55), (E)-40-demetil-6-metileucomin (56) ve (E)-5,7-dihidroksi-3-(40) MeOH'nin EtOAc'de çözünen fraksiyonundan izole edilen hidroksibenziliden)kroman-4-on (57) (Youn ve ark., 2009a, 2009b). Üç kalkan olan 20-O-metilzolikiritigenin (58), 20,40,4-trihidroksikalkan (59), 4,40-dihidroksikalkan (60), bir kalkan türevi *anemarchalconyn* (61) ve bir dihidrokalkan olan 20-O-metilfloretilin (62), *Anemarrhena asphodeloides*'ten elde edilmiştir (Bian ve diğerleri, 1996; Youn ve diğerleri, 2009a, 2009b).

Ayrıca, iki flavanon, (2S)-7,40-dihidroksi-5-metoksiflavanon (63) ve izosakuranetin (64) ile bir kroman olan 7-hidroksi-3-(4-hidroksilbenzil) kroman (65), *Anemarrhena asphodeloides*'ten (Tsukamoto) izole edilmiştir (Youn ve diğerleri, 2005; Youn ve diğerleri, 2009b; Joe ve diğerleri, 2013). Bu bileşenler arasında, ksantonların öne çıktığı ve önceki fitokimyasal araştırmalarda sıkça rapor edilen bileşenler olduğu bildirilmiştir (Hong ve Han, 1985). Özellikle mangiferin ve neomangiferin, *Anemarrhena asphodeloides*'teki ksantonların başlıca bileşenleridir. Mangiferin içeriği %0.7'nin üzerindedir ve neomangiferin içeriği nispeten daha yüksektir (Chen ve diğerleri, 2012). Yapılan çalışmalar, mangiferin'in *Anemarrhena asphodeloides*'in ana aktif bileşeni olduğunu doğrulamıştır. Mangiferin, antioksidan, antiviral ve antidiyabetik özelliklere sahiptir. Ayrıca, Alzheimer hastalığı üzerinde olumlu etkileri olduğu ve anti-inflamasyon ile antitümör aktiviteleri sergilediği belirlenmiştir (Miura ve ark., 2001a; Deng ve diğerleri, 2002; Jiang ve Xiang, 2004; Peng ve diğerleri, 2004; Orman ve diğerleri, 2009; Chae ve diğerleri, 2011).

4.3. Fenilpropanoidler

Anemarrhena asphodeloides bitkisinden izole edilen temel fenilpropanoid bileşikler arasında, altı norlignan yer almaktadır. Bu bileşikler şunlardır: -O-metilnyasol (66), nyasol (67), oksi-hinokiresinol (68) (Bian ve Xu, 1993),

broussonin A (69) (Bae ve diğerleri, 2007), broussonin B (70) (Tsukamoto ve diğerleri, 2005) ve 1,3-di-P-hidroksifenil-4-penten-1-on (71) (Jeong ve diğerleri, 1999).

Ayrıca, bitkiden izole edilen diğer önemli bileşikler arasında bir lignan olan (Z)-40,400-(3-netenil-1-propen1,3-diil) bisfenol (72) (Matsuoka ve diğerleri, 1999) ve bir kumarin olan anemarkumarin A (73) (Youn ve diğerleri, 2009a, 2009b) bulunmaktadır.

4.4. Alkaloidler

Anemarrhena asphodeloides bitkisinden elde edilen su özleri içerisinde tanımlanan yedi alkaloid (74-80) şunlardır: aurantiamid asetat (74), aurantiamid (75), siklo (Tyr-Leu) (76), N-pcoumaroitiramin (77), N-trans-feruloyltyramine (78), N-cisferuloyltyramine (79) ve nikotinikasit (80). Ayrıca, bu özlerde ayrıca 3-piridilkarbinol (81) ve nikotinamid (82) bulunmaktadır (Hikino, 1992; Bae ve diğerleri, 2007; Shen ve diğerleri, 2007; Youn ve diğerleri, 2010).

4.5. Steroidler

Anemarrhena asphodeloides bitkisinden izole edilen beş steroid arasında β -sitosterol (83), β -stigmasterol (84), β -sitosterol-3-O- β -D-glukopiranosit (daucosterol) (85), β -stigmasterol-3-O- β -D-glukopiranozid (86) ve timopregnan A (87) bulunmaktadır. Timopregnan A, Anemarrhena asphodeloides bitkisinden elde edilen ve bildirilen ilk C21 steroidal saponin olarak tanımlanmıştır (Zhu ve diğerleri, 2012; Chi, 1988; Bian ve diğerleri, 1996).

4.6. Organik Asitler

Bugüne kadar, cinste altı organik asit rapor edilmiştir, pantotenik asit (88), palmitik asit (89), stearik asit dahil (90), 4-hidroksibenzoik asit (91), vanilik asit (92) ve benzoik asit (93) (Nian ve Qin, 2005; Youn ve diğerleri, 2010).

4.7. Antrakinonlar

Krizofanol (94) ve emodin (95) %70'lik bir testten tanımlandı. Anemarrhena asphodeloides'in EtOH ekstraktı (Liu ve diğerleri, 2011a, 2011b), bu cinsten ilk kez izole edilmiştir.

4.8. Diğer Bileşikler

Anemarrhena asphodeloides'ten bir dizi bileşik izole edilmiştir. Altı farklı benzofenon, zimoside A (96), iriflofenon (97), 2,4,6-trihidroksi-4-metoksibenzofenon (98), foliamangiferoside A (99), (2,3-dihidroksi-4-metoksifenil) (4-hidroksifenil)-metanon (100) ve 2,4-dihidroksi-4-metoksibenzofenon (101) bu bitkiden tanımlanmıştır (Youn ve diğerleri, 2009a, 2009b; Jo ve diğerleri, 2013). Bileşik 96, Anemarrhena asphodeloides'ten son yıllarda izole edilen bir benzofenon glikozididir. Ayrıca, 5-hidroksimetil-2-furaldehit (102)

adlı bir furan da *Anemarrhena asphodeloides*'ten elde edilmiştir (Jo ve diğerleri, 2013). Diğer izole edilen bileşikler arasında tanik asit (103), pentaesil vinil ester (104), tirozol (105), nonacosanol (106), 4-hidroksiasetofenon (107) ve 2,3-dihidroksipropil heptadecoa (108) yer almaktadır (Bian ve diğerleri, 1996; Nian ve Qin, 2005; Youn ve diğerleri, 2010; Liu ve diğerleri, 2011a, 2011b; Jo ve diğerleri, 2013). Ek olarak, *Anemarrhena asphodeloides*'ten dört farklı polisakkarit elde edilmiş ve bitkiden GC-MS yöntemi ile 24 uçucu bileşik tanımlanmıştır (Chen ve diğerleri, 2005).

5. Farmakolojik Faaliyetler

5.1. Sinir Sistemi Aktiviteleri

Anemarrhena asphodeloides, merkezi sinir sistemi üzerinde nöroprotektif etkilere sahip en yaygın bitkilerden biridir. Bu bitki, mevcut araştırmalar doğrultusunda, merkezi sinir sistemi üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Özellikle Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi sistemik hastalıklar, nöronal hücre ölümü, şizofreni ve depresyon ile ilişkilidir. *Anemarrhena asphodeloides*'in sistematik aktiviteleri ve bunların mekanizmaları aşağıda gözden geçirilmiştir.

5.1.1. Nöroprotektif faaliyetler

Anemarrhena asphodeloides'ten elde edilen ekstraktlar ve belirli bileşikler, nöronların ölümünü önleyerek belirgin nöroprotektif aktivite göstermiştir. 50 ve 100 µg/mL dozlarındaki metanolik özler, sıçan kortikal hücrelerinde glutamatın neden olduğu nörotoksititeye karşı önemli ölçüde koruyucu etki sergilemiştir (Won ve Ma, 2009). *Anemarrhena asphodeloides* Bunge'den elde edilen saponinler (SAaB), nöron hasarını önleme potansiyeline sahiptir. SAaB, Aβ25–35 kaynaklı fosfo-ERK1/2 ve fosfo-p38 MAPK protein artışını 30 ve 100 µmol/L dozlarında önemli ölçüde inhibe etmekte, ayrıca TNF-α ve NO seviyelerini azaltarak Aβ25–35'in iNOS protein ekspresyonu üzerindeki artışını 10, 30 ve 100 µmol/L dozlarında makrofajlarda inhibe etmektedir (Liu ve diğerleri, 2006). SAaB, kronik MPTP lezyonlu fare modelinde nigral dopaminerjik nöronlar üzerinde koruyucu etki göstererek striatal BDNF ve GDNF seviyelerini artırmakta, nigral TH immünoaktif hücre sayısını ve lokomotor yeteneği iyileştirmektedir (Xie ve diğerleri, 2009). Ayrıca, 7-hidroksi-3-(4-hidroksibenzil) kroman (65), nyasol (67), broussonin B (70) ve 2,6,4-trihidroksi-4-metoksibenzofenon (98) gibi bileşikler, sıçanlarda 50 µg/mL dozunda nörit büyümesini indüklemiştir. Bu dört bileşikten 67 numaralı bileşiğin nörotrofik aktivitesi, 65, 70 ve 98 numaralı bileşenlere kıyasla daha az aktif bulunmuştur (Tsukamoto ve diğerleri, 2005). Bu bileşiklerin nöroprotektif mekanizmalarının, proteazom inhibitör aktiviteleri ile ilişkili olduğu ve 65 ile 70 numaralı bileşiklerin, proteazom inhibitörü ve aşırı büyüme indükleyici bir nörit laktasisti olarak kullanılabileceği önerilmektedir (Fenteany ve diğerleri, 1994).

5.1.2. Alzheimer hastalığı

farelerinde gözlemlenmiştir (Ma ve diğerleri, 2005). Ayrıca, A β 25–35 (Chen ve diğerleri, 2002, 2003, 2004a) ve L-glutamik asit (Cheng ve diğerleri, 2008) gibi faktörlerin de Alzheimer hastalığında nöronal hücre ölümüne yol açtığı belirtilmektedir. Apoptoz, oksidatif stres ve inflamasyon, nöronal hücre ölümüne katkıda bulunan önemli mekanizmalardır. Lee ve arkadaşları (2009), timosaponin AIII (TAIII) ve timosaponin BII (TBII) gibi bileşiklerin, hafıza ve öğrenme bozukluklarını iyileştirebileceğini göstermiştir (Li ve diğerleri, 2007a; Lee ve diğerleri, 2009). Günlük oral uygulama ile 100 ve 200 mg/kg dozlarında TBII, sıçanlarda vasküler demans ile ilişkili öğrenme açığını önemli ölçüde iyileştirmiştir, bu durum labirent görevlerinde belirginleşmiştir. Ayrıca, interlökin-10 ifadesinin, TBII ile tedavi edilen vasküler demanslı farelerde önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir, bu sitokin bir anti-inflamatuar etkiye sahiptir (Li ve diğerleri, 2007a).

Timosaponin AIII (TAIII), skopolamin ile tedavi edilen farelerde pro-inflamatuvar sitokinlerin artışını engelleyebilmiştir; bu durum, skopolamin veya TNF- α ile indüklenen NF- κ B (pp65) aktivasyonunu inhibe eden BV-2 mikrogliya ve SKH-SH nöroblastoma hücrelerinin uyarılmasıyla doğrulanmıştır (Lee ve diğerleri, 2009). Timosaponin BII (TBII) ve timosaponin E1, öğrenme ve hafızayı belirgin şekilde geliştirmiştir; bu etkinin, serbest radikallerin temizlenmesini teşvik eden kapasitelerle ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Üç farklı dozda SAaB (50, 100, 200 mg/kg), A β 25–35 kaynaklı demansı olan sıçanlarda öğrenme ve hafıza kapasitelerini önemli ölçüde artırarak muhtemelen serbest radikallerin atılımını teşvik etmiştir (Ouyang ve diğerleri, 2005). Ayrıca, Wang ve Xu (2001), SAaB'nin yaşlı sıçanların öğrenme ve hafıza yeteneklerini artırarak serebral nikotinik reseptörleri geliştirebileceğini belirtmişlerdir. Ouyang ve arkadaşları (2006) ise SAaB'nin hafıza açığını iyileştirdiğini ve Alzheimer hastalığına karşı direnç sağladığını, bu etkiyi in vivo absorpsiyon ve transformasyon sonrası AChE'yi inhibe ederek gösterdiklerini bildirmişlerdir. Mangiferin, uzun süreli kolinerjik hafızayı AChE inhibisyonu veya kolinerjik reseptör stimülasyonu ile oluşan eksiklikler ve NF- κ B aktivasyonunun inhibisyonu yoluyla geliştirebilme potansiyeline sahiptir (Jung ve diğerleri, 2009).

5.1.3. Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığının önemli nöropatolojik özellikleri, striatal dopamin (DA) seviyelerinde ve nigrostriatal yollarda belirgin bir azalma ile karakterizedir; bu durum, striatal dopamin taşıyıcısının (DAT) düzenlenmesi ile yakından ilişkilidir. Xiong ve arkadaşları (2009), SAaB'nin Parkinson hastalığının kronik modelinde dopaminergic sistemi etkileyebileceğini ortaya koymuşlardır. SAaB-10 (10 mg/kg SAaB) ve SAaB-26 (26 mg/kg SAaB) uygulamalarının, kronik MPTP modelinde striatal DA seviyelerini artırabildiği,

bu artışın striatal DAT seviyelerindeki yükselişle yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, DA ve MAO-B aktivitesinin katabolizması ile ilgili bir etki gözlemlenmemiştir. Ayrıca, geleneksel DaBuyin Hapı'nın da Parkinson hastalığını tedavi edebileceği belirtilmiştir (Zhang ve diğerleri, 2013).

5.1.4. Anti-Depresyon

Sarsasapogenin, toplam saponinler ve timosaponin BII (TBII), *Anemarrhena asphodeloides*'ten elde edilen bileşikler arasında antidepresan biyoaktivitesine sahip olanlardır. Biyoanaliz sonuçları, sarsasapogeninin 50 mg/kg dozunda hipotalamusta noradrenalin ve serotonin seviyelerini belirgin şekilde artırdığını göstermektedir (Ren ve diğerleri, 2006, 2007a). Farklı SAA-B dozları (0.05 mg/kg, 0.50 mg/kg ve 5.00 mg/kg), PC12 hücrelerinde kortikosteron tarafından indüklenen morfolojik değişiklikleri iyileştirebilir, hücre hayatta kalma oranını artırabilir ($P < 0.01$) ve LDH aktivitesini azaltabilir ($P < 0.01$) (Ren ve diğerleri, 2007b). TBII, 100 ve 150 mg/kg dozlarında kuyruk süspansiyon testinde (TST) ve kuvvet yüzme testinde (FST) hareketsizlik süresini önemli ölçüde kısaltma potansiyeline sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu etki, beyindeki 5-HT (5-hidroksitriptamin) ve dopamin (DA) sinir sisteminin potansiyel işlevleri ile ilişkili olabilir (Lu ve diğerleri, 2010). Ayrıca, SAA-B'nin kaygı tedavisinde de etkili olduğu bulunmuştur (Cui ve diğerleri, 2007).

5.2. Kan Sistemi Aktiviteleri

5.2.1. Anti-Diyabet

Anemarrhena asphodeloides'in etanol özlerinin, Wistar sıçan adacıklarında 3.3 ve 16.7 μ M glikoz ile inkübe edildiğinde insülin sekresyonunu artırma mekanizması, boğmaca toksinine duyarlı Gi- (veya Ge-) proteinleri aracılığıyla gerçekleşmektedir (Hoa ve diğerleri, 2004). Toplam flavonlar, *Anemarrhena asphodeloides*'in tip II diyabet tedavisinde potansiyel bir ilaç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu flavonların uygulanmasının ardından, diyabetik farelerde kan şekeri ve serum insülin seviyelerinde önemli azalmalar ve BCG aşısı ile indüklenen insülin dirençli farelerde insülin duyarlılığında artış gözlemlenmiştir (Chen ve diğerleri, 2004b). Ek olarak, *Anemarrhena asphodeloides*'ten elde edilen toplam polifenoller, allokatanın açlık serum glukoz seviyesini belirgin şekilde azaltmaktadır; bu etki, streptozotocin ile indüklenen diyabetik hayvanlar üzerinde de tespit edilmiştir (Huang ve diğerleri, 2005). *Anemarrhena asphodeloides*'ten elde edilen mangiferin ve mangiferin-7-O- β -glukozit de tip II diyabetin tedavisinde yararlı olabilmektedir. KK-Ay diyabetli farelerde, 90 mg/kg oral uygulama ile kan glikoz seviyeleri, sırasıyla 5.21 ± 0.17 mg/mL'den 2.90 ± 0.36 mg/mL ve 5.65 ± 0.19 mg/mL'den 3.12 ± 0.44 mg/mL'ye düşmüştür ($P < 0.001$). Antidiyabetik mekanizmanın, insülin direncinin azalması ve insülin duyarlılığındaki artışla ilişkili olduğu önerilmektedir (Ichiki ve diğerleri, 1998; Miura ve diğerleri, 2001a, 2001b).

Mangiferin, diyabetik nefropatinin böbrek fonksiyonunu iyileştirme potansiyeline sahiptir; bu etki, TGF- β 1, AGE ve ekstraselüler matris (ECM) birikiminin aşırı ekspresyonu üzerindeki inhibitör etkisiyle ilişkilidir. Bununla birlikte, poliol yolu aktivasyonu, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve me-zangiyal hücrelerin (MC) çoğalması da bu sürece katkıda bulunabilir (Li ve diğerleri, 2010). 64 mg/kg intraperitoneal enjeksiyon ile verilen psödoprotimosaponin AIII, Anemarrhena asphodeloides'ten izole edilmiş olarak, diyabetik farelerin kan şekeri seviyesini %68,2 oranında azaltabilmektedir (Kimura ve diğerleri, 1992). Streptozotosin ile indüklenen diyabetik farelerde, bu bileşiğin doza bağımlı bir hipoglisemik biyoaktivite gösterdiği ve bu etkinin hepatik glukoneogenez ve/veya glikojenoliz inhibisyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Nakashima ve diğerleri, 1993). Seishin Kanro To (1700 mg/kg) uygulaması, KK-Ay farelerinde 7 saat sonra kan şekeri seviyelerini 5.57 mg/mL'den 3.83 mg/mL'ye düşürmekte ve glukoz toleransını iyileştirmektedir; bu durum, beş haftalık tekrarlanan uygulamanın ardından gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, Seishin Kanro To'nun diyabet tedavisinde geleneksel tıbbın rolünü desteklemektedir. Ayrıca, bu formülasyondaki aktif bitkilerin Anemarrhena asphodeloides ve Rehmannia glutinosa Libosch. olarak tanımlandığı gösterilmiştir (Miura ve diğerleri, 1997). Anemarrhena asphodeloides'ten elde edilen Anemaran A, B, C ve D, normal koşullarda önemli hipoglisemik biyoaktivite göstermekte ve alloksan ile indüklenen hiperglisemik farelerde etkili olmaktadır (Takahashi ve diğerleri, 1985). 2 mg/kg ve 20 mg/kg (oral uygulama) dozlarında Anemaranlar, alloksan kaynaklı diyabetik tavşanların kan şekerini önemli ölçüde azaltmakta; 200 mg/kg (oral uygulama) dozundaki Anemaranlar ise normal tavşanların kan glikozunu düşürebilmektedir (Huang ve diğerleri, 2004). Farelere uygulanan 50, 100 ve 300 mg/kg polisakarit, kan şekerini ve karaciğer dokusundaki glikojen seviyesini önemli ölçüde azaltırken, kan lipitlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Ayrıca, intragastrik uygulanan polisakarit, alloksan ile indüklenen diyabetik farelerde belirgin hipoglisemik aktivite göstermiştir (Wang ve diğerleri, 1996). Geleneksel tıpta Dangnyoh Pill, diyabet tedavisinde kullanılmaktadır (Seung ve diğerleri, 2008).

5.2.2. Pıhtılaşma Önleyici Kan

Bazı araştırmalar, Anemarrhena asphodeloides'ten elde edilen anemarrhenasaponin Ia, timosaponin I, Ia, BI, BII, BIII, E1, E2 ve anemarsaponin B'nin, insan kanında trombosit agregasyonu ve hemoliz üzerinde inhibitör etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (Dong ve Han, 1992; Zhang ve diğerleri, 1999a; Kaname ve diğerleri, 2000; Lu ve diğerleri, 2011). Niwa ve arkadaşları (1988), Anemarrhena asphodeloides'ten izole edilen TAIII ve markogeninin anti-trombosit aktivitesini ortaya koymuşlardır. Li ve diğerleri (2006a), TAIII'nin hem in vitro trombosit agregasyonu hem de in vivo trombüs oluşumu üzerindeki etkilerini doğrulamışlardır.

TAIII'ün sıçan trombosit agregasyonunu inhibe edebildiği bulunmuştur. Bu etki, ADP, kollajen veya trombin tarafından doza bağlı olarak indüklenen in vitro deneylerle doğrulanmıştır; TAIII, içsel ve dışsal pıhtılaşma faktörleri ile in vivo trombin aktivitesini etkilememektedir. İn vitro deneyler, TBII'nin ADP'nin neden olduğu trombosit agregasyonunu 20, 40 ve 80 mg/mL dozlarında doza bağımlı olarak inhibe edebildiğini göstermiştir. TBII, 1. parti tromboplastin süresini sırasıyla %9,29, %16,86 ve %25,50 oranında uzatmakta ve 3 ile 6 mg/kg dozlarında trombüsün ağırlığını, kuru ağırlığını ve uzunluğunu önemli ölçüde azaltmaktadır. Ayrıca, TBII'nin 1, 3 ve 6 mg/kg (i.v.) dozlarında arteriyovenöz şantlı tavşanlarda plazminojen düzeylerini sırasıyla %14,4, %18,3 ve %29,0 oranında düşürebildiği bulunmuştur. Bu bulgular, TBII'nin iskemik hasara karşı nöroprotektif etki sağlayan antiplatelet ve antikoagülasyon biyoaktiviteleri açısından önemli olduğunu göstermektedir (Lu ve diğerleri, 2011). Cong ve arkadaşları (2010), steroidal saponinlerin antiplatelet agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini, C3, C15 ve C22'deki yapı gruplarına göre belirlemişlerdir. Furostanol saponinlerin trombosit agregasyonu üzerinde belirgin bir inhibitör etkisi yokken, spirostanol saponinler trombosit agregasyonunu değişen derecelerde inhibe etmiştir. C3 aglikonunda bulunan çeşitli monosakkarit zincirlerinin glikosilasyonu, glukopiranosil donörleri ile sarsapogenin tarafından tamamen inhibe edilmiştir; buna karşın, diğer şeker parçaları, örneğin -Gal, -Ara, -Rib, -Rha veya -Man (timosaponin AI ve timosaponin III gibi) zayıflatılmış inhibitör biyoaktiviteler sergilemiştir.

5.2.3. Kan Basıncını Düşürmek

Li ve arkadaşları (2003), insan göbek damarı endotel hücrelerinde SAaB ile 80 mg/L dozunda inkübe edilen anjiyotensinojen geni, α 2A-adrenoseptör geni ve endotelin dönüştürücü enzim 1 (ECE-1) geninin sırasıyla 2,8, 1,9 ve 3,1 kat aşağı regüle edildiğini bulmuşlardır. Bu sonuçlar, SAaB'nin kardiyovasküler hastalıklar, özellikle kan basıncının düşürülmesi üzerindeki potansiyel etkilerini işaret etmektedir ve venöz endotel hücrelerinin işlevinin modüle edilebileceğini göstermektedir.

5.3. Antitümör

Anemarrhena asphodeloides'in suda çözünür bileşenleri, MKN-45 ve KATO-III mide kanseri hücre hatlarına karşı önemli inhibitör biyoaktivite sergilemiştir. Bu hücrelerde apoptozun, mitokondriden sitozole sitokrom c'nin salınması ile başlatıldığı ve ardından kaspaz 3 veya kaspaz 3 benzeri aktivasyonun meydana geldiği gözlemlenmiştir (Takeda ve diğerleri, 2001). EtOAc ekstraktları, A-549, SK-OV-3, SK-MEL-2, XF-498 ve HCT-15 gibi beş farklı insan tümör hücre dizisine karşı sitotoksikite açısından değerlendirilmiştir (Lee ve diğerleri, 1995). Kloroform ekstraktları, P-388 hücre hattına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. Ayrıca, Anemarrhena asphodeloides'ten

izole edilen nyasol ve TAIH bileşikleri, A-549, HCT-15, DLD-1, MCF-7, SK-OV-3, HL-60, K-562 ve P-388 gibi sekiz farklı tümör hücresine karşı sitotoksikite sergilemiştir (Park ve Kim, 1994). *Anemarrhena asphodeloides* kaynaklı diosgenin, antitümör aktivitesi göstermiştir; in vivo çalışmalarda, hem intraperitoneal (i.p.) hem de intragastrik (i.g.) uygulamalarla S-180, Hep-A ve U-14 farelerinde tümör büyümesini %30-50 oranında inhibe etmiştir. Ancak, EAC fareleri üzerinde hiçbir etkisi gözlemlenmemiştir. In vitro olarak, diosgenin L-929, HeLa ve MCF-7 hücrelerinde sırasıyla 1.2, 18.2 ve 19.8 µg/mL IC50 değerleri ile hücre büyümesini inhibe etmiştir (Wang ve diğerleri, 2002a). İnsan 1547 osteosarkom hücrelerinin inhibitör oranı 24 saat boyunca %86 olarak belirlenmiş, ancak A375-S2 hücreleri üzerinde önemli bir etki göstermemiştir (Trouillas ve diğerleri, 2005).

Etki mekanizması, nükleer lokalizasyona yol açan kaspaz-3 bağımlı mitokondriyal membran düşüşü ile apoptoz indükleyici faktör potansiyelinin ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır (Corbiere ve diğerleri, 2004). Ayrıca, diosgenin en etkili hücre ölümü indükleyicisi olarak belirlenmiştir (Corbiere ve diğerleri, 2003). Diosgeninin güçlü apoptoz etkisi ve hücre döngüsünü durdurma yeteneği, kısmen insanda bulunan heteroşeker parçalarının varlığına ve 5,6-doymamış bağa sahip osteosarkom 1547 hücre dizisine atfedilmektedir (Trouillas ve diğerleri, 2005). Sarsapogenin, antitümör aktivite göstermekte olup, bu aktivite doza ve zamana bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Bao ve diğerleri, 2007; Ni ve diğerleri, 2008). HepG-2 hücreleri üzerindeki IC50 değeri, 48 saatlik bir sürede 42.471,0 µg/mL olarak belirlenmiştir. Sarsapogenin kaynaklı HepG-2 hücrelerinde apoptoz ve hücre büyümesinin inhibisyonu, G2/M evresinde hücre döngüsünün durdurulması ile ilişkilendirilmiştir (Bao ve diğerleri, 2007). Ayrıca, sarsapogeninin yapı-aktivite ilişkisi, heteroşeker kısmı ile 5β konformasyonlu 5,6-doymamış bağın varlığına dayanmaktadır (Trouillas ve diğerleri, 2005).

Anemarrhena asphodeloides'ten elde edilen Timosaponin AIII (TAIII), HeLa kanser hücrelerinde mitokondri aracılı apoptozdan önceki otofajiyi indüklemektedir. Yapılan MTT testi sonucunda, 48 saatlik inkübasyon süresinde TAIII'nin IC50 değerleri 8,5 ile 10,1 µmol/L arasında değişiklik göstermiştir (Sy ve diğerleri, 2008). Ayrıca, TAIII'nin, HCT-15 (6,1 µM), HCT-116 (5,5 µM), HT-29 (10,3 µM), SW-480 (13,1 µM) ve SW-620 (11,1 µM) gibi çeşitli insan kolorektal kanser hücrelerinin büyümesini inhibe etme potansiyeli bulunmaktadır; bu hücreler için IC50 değerleri 15 µM'den daha düşük olarak belirlenmiştir (Kang ve diğerleri, 2011). TAIII'nin bu etkisi, mTOR'un inhibisyonu ve endoplazmik retikulum (ER) stresinin indüklenmesi yoluyla gerçekleşmektedir (King ve diğerleri, 2009). Ayrıca, SAaB, yeni doğmuş farelere enjekte edildiğinde alfa-fetoprotein (AFP) gen ekspresyonunu inhibe etme kapasitesine sahiptir; Li ve arkadaşlarının (1989) hipotezine göre, *Anemarrhena asphodeloides*, AFP gen ekspresyonu üzerinde glukokortikoid re-

septör aracılı etki yoluyla etkili olabilmektedir. *Anemarrhena asphodeloides* kaynaklı mangiferin, K-562 lösemi hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite gösterirken, bu etkinin doza ve zamana bağlı olarak değiştiği tespit edilmiştir (Peng ve diğerleri, 2004).

Farklı mangiferin konsantrasyonlarının MDA-MB-231 hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkisi, 1, 5 ve 24 saatlik tedavi sürelerinde sırasıyla 10 $\mu\text{mol/L}$ seviyesinde gözlemlenmiştir (Wu ve diğerleri, 2007). Ayrıca, mangiferinin cilt koruma özelliklerine sahip olduğu ve antitümör aktivitesini etkilemeden, doksorubisinin neden olduğu kardiyotoksisteye karşı kalbi koruyabileceği belirtilmiştir (Wang ve diğerleri, 2000).

5.4. Antioksidasyon

Önceki çalışmalar, *Anemarrhena asphodeloides*'ten elde edilen toplam fenollerin antioksidan aktivitenin ana katkı maddeleri olduğunu göstermiştir. Bu antioksidan kapasiteleri, ferrik indirgeme testi (FRAP) ve Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite testi (TEAC) kullanılarak değerlendirilmiştir. FRAP testinde, antioksidan kapasitesi $83,807 \pm 0,75 \mu\text{mol Fe(II)/g}$ olarak belirlenmişken, TEAC analizi $10,457 \pm 0,06 \mu\text{mol Trolox/g}$ olarak bulunmuştur. Ancak, daha spesifik biyoaktif bileşenlerin tanımlanması ve mekanizmaların aydınlatılması için ilave deneyler gereklidir (Li ve diğerleri, 2008).

Mangiferinin, *Anemarrhena asphodeloides*'ten kaynaklanan OH ve O₂ serbest radikallerini temizleme kapasitesinin, vitamin E (VE) ile karşılaştırıldığında daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Mangiferin, OH oluşum hızını inhibe etmekte ve OH'yi ($\text{EC}_{50}=26 \mu\text{mol/L}$) temizleyebilmektedir. Ayrıca, pozitif kontrol olarak manitol ile kıyaslandığında, O₂ serbest radikallerini ($\text{IC}_{50}=45,6 \mu\text{mol/L}$) temizleme yeteneği de belirgin bulunmuştur (Li ve Li, 1996; Zhang ve diğerleri, 1997). 0,35 mg/d'lik mangiferin uygulaması, karaciğerde γ -radyasyon indüksiyonu ile LPO içeriğini sırasıyla %39,43, %47,00 ve %26,40 oranında azaltabilmiştir; bu oranlar sırasıyla dalak ve fare böbreği için de geçerlidir (Wang ve diğerleri, 1999).

Anemarrhena asphodeloides'in steroidal saponinleri, önemli antioksidan özellikler sergilemektedir. 100 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonundaki SAaB'nın sıçanlarda lipid peroksidasyonunu inhibe edici etkileri incelendiğinde, karaciğer mikrozomlarında IC_{50} değerleri sırasıyla 18,67 $\mu\text{g/mL}$, 15,73 $\mu\text{g/mL}$ ve 16,11 $\mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiştir (Xi ve diğerleri, 2008). Bu bağlamda, sarsapogenin, TAIII, TBI, TBII, TBIII, TBV, timosaponin C, timosaponin F, anemarrhenasaponin-I, macrostemonoside F ve anemarrhenasaponin Ia gibi bileşiklerin antioksidan aktiviteleri literatürde belirtilmiştir (Ma ve diğerleri, 1996; Meng ve diğerleri, 1999; Zhang ve diğerleri, 1999b; Yang ve diğerleri, 2007).

Ayrıca, *Anemarrhena asphodeloides*'ten elde edilen anemaran, antioksidan aktiviteye sahip olup, hemolitik etkilere karşı koruyucu bir etki göstermektedir. Bu koruyucu etki, hemolizini inhibe ederek eritrosit zarlarını korumak suretiyle gerçekleşmektedir; bu durum, H₂O₂ kaynaklı hemolitik etkiler için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.01$) (Wang ve diğerleri, 2008). Ayrıca, bir protein tirozin fosfataz 1B inhibitörü olarak, anemaranın OH serbest radikalleri ve O₂ serbest radikalleri üzerindeki IC₅₀ değerleri sırasıyla 0,063 mg/mL ve 1,16 mg/mL olarak belirlenmiştir (Chen ve diğerleri, 2013).

5.5. Anti-Mikrobiyal

Li ve arkadaşları (2006b), SAaB'nin antifungal ilaçların hazırlanmasında kullanılabileceğini ve elde edilen ürünlerin merhem, krem, tentür, macun, emülsiyon ve jel formülasyonları şeklinde olabileceğini bildirmiştir. *Anemarrhena asphodeloides*'in yapraklarından izole edilen steroidal saponinlerin, *Colletotrichum gloeosporioides* tarafından tetiklenen antraknoz hastalığını önleyebileceği gösterilmiştir (Park ve diğerleri, 2006). Nyasol (67), 43 mantar suşu üzerinde değerlendirilmiş ve beş suş karşısında antimikrobiyal aktivite için minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri 1 ile 200 µg/mL arasında değişiklik göstermiştir (Iida ve diğerleri, 1999a, 2000; Park ve diğerleri, 2003). Broussonin A (69) ise daha önce *Broussonetia papyrifera* Vent'den izole edilmiş bir fitoaleksinin olarak rapor edilmiştir (Iida ve diğerleri, 1999b). Ayrıca, (Z)-4,400-(3-Anemarrhena'dan netenil-1-propen-1,3-diil) bisfenol (72), *Anemarrhena asphodeloides* kökenli olarak antimikrobiyal aktivite sergilemiştir (Matsuoka ve diğerleri, 1999).

5.6. Anti-Virüs

(-)-(R)-40-O-metilnyasol (66), nyasol (67) ve broussonin A (69), *Anemarrhena asphodeloides*'ten izole edilen bileşikler, HEp-2 hücrelerinde RSV-A2 suşunun yayılmasına karşı güçlü antiviral aktivite sergilemiştir. Bu bileşiklerin IC₅₀ değerleri sırasıyla 0,85, 0,39 ve 0,62 µM olup, hafif pozitif kontrol olan ribavirin ile (IC₅₀=1,15 µM) karşılaştırıldığında daha yüksek etkinlik göstermektedir. Daha güçlü antiviral ajanların geliştirilmesi için bu "yeni" kurşun bileşiklerin ayrıntılı olarak optimize edilmesi gereklidir (Bae ve diğerleri, 2007). *Anemarrhena asphodeloides*'ten elde edilen TAIH'nin de solunum sinsityal virüsü (RSV) üzerinde güçlü bir inhibitör aktivite gösterdiği ve pozitif kontrol ribavirin için IC₅₀ değerinin 1,00 µM olduğu belirlenmiştir (Youn ve diğerleri, 2011).

Ayrıca, *Anemarrhena asphodeloides* kaynaklı mangiferinin, HSV-I virüsüne karşı dikkate değer bir doğrudan inhibisyon gösterdiği doğrulanmış olup, maksimum toleranslı konsantrasyon ve medyan toksik konsantrasyon sırasıyla 0,29 ve 3,66 mg/mL olarak belirlenmiştir. Bu antiviral etkinlik oranı %76,42 iken, pozitif kontrol asiklovir için değer 2,54 mg/mL'dir (Jiang ve Xi-

ang, 2004). Mangiferinin, HSV-II virüsüne karşı da kayda değer bir inhibisyon sağladığı ve maksimum etkinlik oranının %95'e ulaştığı, IC50 değerinin 2,08 mg/mL olduğu belirtilmiştir (Li ve diğerleri, 2005). Ayrıca, mangiferin insan influenza virüsü A üzerinde belirgin bir inhibisyon göstermiş ve adsorpsiyondan sonra inhibisyon ile proliferasyonun EC50 değerleri sırasıyla 0,70 ve 0,76 mg/mL olarak belirlenmiştir (Li ve Zheng, 2005). Mangiferinin, 4 mg/mL dozunda HepG-2.2.15 hücrelerinde HBeAg salgılanmasını in vitro olarak inhibe edebileceği de ortaya konmuştur (Gao ve diğerleri, 2007).

5.7. Anti-inflamatuar

Anemarrhena asphodeloides'in metanol ekstraktları, bozulmamış insan polimorfonükleer nötrofiller üzerinde lökotrien B4 ile etkileşimde bulunmuştur. Bu bağlamda, Anemarrhena asphodeloides'ten izole edilen niasol, insan PMN'lerinde orta düzeyde bir reseptör bağlanma afinitesine (IC50=5,24 μ M) sahip olduğu belirlenmiştir (Lee ve Ryu, 1999). Anemarrhena kaynaklı TBII ve anemarsaponin B, bu sitokinlerin mRNA ve protein seviyelerinde önemli ölçüde ve doza bağlı olarak artışları zayıflatmış, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 ifadelerini inhibe etmiştir; bu etki muhtemelen p38 MAP kinaz yolu ve NF-kappaB sinyalizasyonu aracılığıyla gerçekleşmektedir (Kim ve diğerleri, 2009; Lu ve diğerleri, 2009).

SAaB, A β 25–35 tarafından indüklenen enflamatuar medyatörlerin aşırı salınımını önemli ölçüde inhibe etmiş, bu süreç Akt/PKB sinyal iletim yolunun aşağı regülasyonu ile ilişkilidir ve toplam protein seviyeleri ile TNF- α üretimini etkilemeden NO üretimini düzenlemiştir (Liu ve diğerleri, 2011a, 2011b). Anemarrhena asphodeloides kaynaklı mangiferin, astım ve öksürüğün kuluçka süresini uzatırken, öksürük sürelerini azaltmış, asetik asidin neden olduğu kılcal damarın nüfuzunu inhibe etmiş ve fenol kırmızısı emisyonunu artırmıştır (Deng ve diğerleri, 2002).

RAW 264.7 makrofajları üzerinde yapılan çalışmalar, mangiferinin anti-inflamatuar mekanizmasının kısmen NF κ B inhibisyonu aracılığıyla iNOS, COX-2, TNF- α ve IL-6 seviyelerini aşağı regüle etmesine bağlı olduğunu göstermektedir (Shin ve diğerleri, 2008). Geleneksel tıpta, Sanshui Baihu Tang'ın anti-inflamatuar etkileri olduğu belirtilmektedir (Yang ve diğerleri, 2010). Ayrıca, Lee Mo Tang, Doğu'da astım ve bronş iltihabı tedavisi için yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır (Yeum ve diğerleri, 2007). Anemarrhena asphodeloides içeren Zi Shen Hap'nın, iyi huylu prostat hiperplazisi ve ksanton üzerinde etkili olduğu düşünülmekte olup, aktif bileşenler arasında glikozitler, timosaponinler ve alkaloitler yer almaktadır (Sun ve diğerleri, 2007, 2008; Cai ve diğerleri, 2010).

5.8. Anti-Osteoporoz

Anemarrhena asphodeloides'ten elde edilen sarsasapogenin, retinoik asidin indüklediği osteoporozu önleyebilmekte olup, bu etkinin olası mekanizması sarsasapogeninin östrojenik seviyeleri iyileştirmesi ve yüksek kemik dönüşümünü inhibe etmesidir (Yang ve diğerleri, 2006). Başka bir çalışmada, sarsasapogeninin in vitro koşullarda kültürlenen osteoblastların proliferasyonunu, farklılaşmasını ve mineralizasyonunu etkili bir şekilde desteklediği gösterilmiştir (Yang ve diğerleri, 2009). Ayrıca, sarsasapogeninin ilik hücrelerinde osteoklast oluşumunu inhibe edebileceği de bulunmuştur. Qin ve arkadaşları (2008), anemarsaponin BII'nin kemik oluşumunu artırdığını bildirmiştir. Er Xian Tang, uzun süre osteoporoz ve menopoz sendromunun tedavisinde kullanılan geleneksel bir Çin preparatıdır (Nian ve diğerleri, 2006).

5.9. Anti-Cilt Yaşlanması Ve Hasarı

Anemarrhena asphodeloides'ten elde edilen mangiferin, cilt yaşlanması üzerinde koruyucu bir etki sergilemekte olup, bu etki matris metalloproteinazlar (MMP'ler) üzerindeki etkileriyle ilişkilidir. Mangiferinin mekanizması, H₂O₂ tarafından indüklenen MMP-1 aktivasyonunu zayıflatarak hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) ve JUN N-terminal kinaz (JNK) yolları ile aktivatör protein-1 (AP-1) üzerindeki inhibisyonuna dayanır (Chae ve diğerleri, 2011). Ayrıca, mangiferin potansiyel bir fotokoruyucu ajan olarak UVB kaynaklı cilt hasarını (fotoyaşlanma), kalınlık, kırışıklık oluşumu ve kollajen lif kaybı açısından azaltma kapasitesine sahiptir. In vitro çalışmalar, mangiferinin UVB ile indüklenen MMP-9 protein ekspresyonunu ve enzim aktivitesini azalttığını, aynı zamanda mitojenle aktive olan protein kinaz 1 (MEK) ve ERK'in UVB kaynaklı fosforilasyonunu zayıflattığını göstermektedir. In vivo çalışmalarda ise, mangiferinin UVB kaynaklı ortalama cilt uzunluğunu ve ortalama derinliğini inhibe ederek epidermal kalınlaşma ve kırışıklıkların kollajen lifine dayalı hasarını azaltabileceği gözlemlenmiştir (Kim ve diğerleri, 2012).

5.10. Diğer Etkiler

Etanol ve metanol içeren farmasötik formülasyonlar, Anemarrhena asphodeloides'in izopropanol, aseton ve dioksan ekstraktları ile birlikte immünsüpresif aktivite göstermektedir ve bu nedenle bağışıklık baskılayıcı olarak kullanılabilir (Lee ve Lee, 1998). Ayrıca, SAaB, miyokardiyal iskemiye tedavi etmek üzere ilaçların hazırlanmasında kullanılabilir (Lou ve Chen, 2005) ve hiperlipemi ile damar sertliğinin yönetiminde de etkili olabilir (Li ve diğerleri, 2006b). Anemarrhena asphodeloides kaynaklı TAIH, fenilefrin tarafından indüklenen vasküler kasılmayı inhibe edebilme kapasitesine sahiptir (Wang ve diğerleri, 2002b). Mangiferin, kolesterol seviyelerini ($p < 0.05$) ve trigliserid düzeylerini ($p < 0.01$) azaltabilmektedir (Miura ve diğerleri, 2001a). Anemarrhena asphodeloides'ten elde edilen norlignans, hiyalüronidaz inhibi-

tör aktivitesine ve orta düzeyde proteazomun kimotripsin benzeri aktivitesini inhibe etme potansiyeline sahiptir (Jeong ve diğerleri, 1999; Oh ve diğerleri, 2007). Ayrıca, bu bileşiklerin testosteron 5 alfa-redüktaz inhibitör aktivitesi olduğu bildirilmiştir (Matsuda ve diğerleri, 2001) ve anjiyogenez inhibisyonu için potansiyel faydalar sağlayabilecekleri öne sürülmüştür (Jeong ve diğerleri, 2003). Ek olarak, Çin Yin'i bitkisel karışımının, hipotalamik kisspeptin ekspresyonu üzerindeki etkileri, erken gelişim dönemindeki dişi sıçanlarda ateşi besleme işlevi ile ilişkilendirilmiştir (Sun ve diğerleri, 2010).

6. Toksisite

Anemarrhena asphodeloides, geleneksel bir Çin bitkisel ilacı olarak çeşitli toksisite çalışmalarına tabi tutulmuştur. Genetik olarak, Anemarrhena rizomlarındaki antifungal bileşenler üzerinde toksikoloji testleri gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar, sperm ile birlikte toksisite testi ve kemik iliği mikronükleus testi gibi yöntemleri içermektedir. Akut toksisite testi, Horn ve Korbör'un yöntemlerine dayanmaktadır. Horn'un yöntemine göre, oral dozaj uygulamaları sırasıyla 21.5, 10.0, 4.6 ve 2.15 g/kg olarak belirlenmiştir. İlaç, bir hafta boyunca oral olarak uygulanmış ve yapılan incelemelerde farelerde normal bulgular gözlemlenmiş; LD50 değeri ise 21.5 g/kg'ın üzerinde olduğu belirlenmiştir.

Korbör'un yöntemine göre, oral uygulama dozları sırasıyla 10.0, 8.0, 6.4, 5.12 ve 4.1 g/kg olarak belirlenmiştir. İlaç, bir hafta boyunca farelere oral olarak uygulanmış ve muayene sonucunda farelerin istisnasız normal olduğu, hareket özgürlüğü ve ölüm gözlemlenmediği belirlenmiştir. LD50 değeri 10 g/kg olarak saptanmıştır. Mikronükleus ve sperm deformitesi açısından deney grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunmamış ($P > 0.05$), ancak pozitif kontrol grubu ile anlamlı bir fark gözlemlenmiştir ($P < 0.01$). Bu durum, ilacın sperm hücreleri ve farelerin kemik iliği üzerinde teratojenik etkisinin bulunmadığını göstermektedir.

Anemarrhena asphodeloides'in toksisitesini ve yan etkilerini değerlendirmek amacıyla, bu bitkiden elde edilen ekstraksiyonun yüzeysel kutanöz mikoz tedavisinde cilt üzerindeki akut toksisitesi, cilt alerjisi ve cilt tahriş testi yöntemleriyle incelenmiştir. Sonuçlar, ciltte papüler lezyon, eritem, ödem veya ölüm gibi tahriş edici etkilerin gözlemlenmediğini göstermiştir. Bu ön test, Anemarrhena asphodeloides'in antifungal etkilerini doğrulamış ve bu deney, deri mantarlarının klinik tedavisi için geleneksel Çin bitkisel ilaçlarının bilimsel bir temel sağlamaktadır (Ju ve diğerleri, 2009).

7. Sonuç

Anemarrhena asphodeloides, mükemmel güvenlik profili ile sıklıkla kullanılan geleneksel Çin bitkisel ilaçları arasında yer almakta olup, ateşli hastalıkların tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca, akut akciğer

enfeksiyonunun önlenmesi ve yönetimi, kısırlık ile klimakterik sendrom gibi çeşitli durumların tedavisinde diğer bitkisel içeriklerle birlikte kombinasyonlar halinde de kullanılmaktadır (Bai ve Liu, 2007). *Anemarrhena asphodeloides*, sağlıkla ilgili birçok ürünün formülasyonunda önemli bir bileşen olarak yer almaktadır (You ve diğerleri, 2003; Jang ve diğerleri, 2008; Tian ve Tian, 2009; Yang, 2009; Cheng ve Cheng, 2010; Lay, 2011; Liu, 2011; Ma ve diğerleri, 2011).

Gelecekteki araştırmalar için *Anemarrhena asphodeloides* üzerine üç ana husus önem taşımaktadır ve mevcut boşlukları vurgulamaktadır. İlk olarak, mevcut geleneksel bilginin farklı kültürel geçmişlere sahip bireyler arasında etkili bir şekilde iletişim ve paylaşımının sağlanması gerekmektedir. Bu, uluslararası iş birliğini teşvik ederek bitkisel ilaçların kullanılabilirliğini artıracak ve güvenli ilaç teminini kolaylaştıracaktır.

İkinci olarak, *Anemarrhena asphodeloides*'ten elde edilen kimyasal ve biyolojik belirteçlerin araştırılması, yeni ilaç keşfi ve kalite güvencesi açısından kritik öneme sahiptir. Üçüncü olarak, bu bitkinin germplazm kaynaklarının korunması ve sürdürülebilirliği vurgulanmaktadır. *Anemarrhena asphodeloides*'in sürdürülebilir kullanımı ve korunması için bilimsel ve rasyonel bir kültür ve hasat uygulaması gerekmektedir. Bu nedenle, tıbbi kaynakların daha fazla kullanımı ve korunması amacıyla gerekli programların oluşturulması acil bir ihtiyaçtır.

Anemarrhena asphodeloides'in kimyasal bileşenleri ve farmakolojik mekanizmaları üzerine mevcut çalışmalar dikkate değer olmakla birlikte, fitokimya ve ana aktif bileşenler (örneğin, TBII, TAIİ ve mangiferin) ile ilgili bazı biyolojik aktivitelerin (nöroprotektif aktivite, kan şekerinin düşürülmesi vb.) daha derinlemesine incelenmesi gerekmektedir. Farmakolojik etkilerden sorumlu bileşenlerin anlaşılması, bu bitkinin tedavi edici potansiyelinin ortaya konmasında önemli bir rol oynayacaktır.

Ayrıca, *Anemarrhena asphodeloides*'in diyabet, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve diğer sağlık sorunları üzerindeki terapötik etkileri bulunmaktadır; ancak bu alanda daha fazla klinik çalışma ve toksisite ile olumsuz etkiler üzerine acil bir araştırma gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Bae, G., Yu, J.R., Lee, J., Chang, J., Seo, E.K., 2007. Identification of nyasol and structurally related compounds as the active principles from *Anemarrhena asphodeloides* against respiratory syncytial virus (RSV). *Chem. Biodivers.* 4, 2231–2235.
- Bao, W., Pan, H.F., Lu, M., Ni, Y., Zhang, R., Gong, X.G., 2007. The apoptotic effect of sarsasapogenin from *Anemarrhena asphodeloides* on HepG2 human hepatoma cells. *Cell Biol. Int.* 31, 887–892.
- Bai, S.Q., Liu, Y.H., 2007. Pharmacologic study and clinical practice of *Anemarrhena asphodeloides*. *Chin. J. Mod. Drug Appl.* 1, 12–13.
- Bian, J., Xu, S.S., 1993. Advances in studies on chemical and pharmacological research in *Anemarrhena asphodeloides*. *J. Shenyang Coll. Pharm.* 2, 141–146.
- Bian, J., Xu, S.S., Huang, S., Wang, Z.X., 1996. A study on the chemical constituents of *Anemarrhena asphodeloides* Bge. *J. Shenyang Pharm. Univ.* 13, 34–40.
- Cai, F., Xu, W., Wei, H., Sun, L., Gao, S.H., Yang, Q., Feng, J., Zhang, F., Chen, W.S., 2010. Simultaneous determination of active xanthone glycosides, timosaponins and alkaloids in rat plasma after oral administration of Zishen pill extract for the pharmacokinetic study by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* 878, 1845–1854.
- Chae, S.W., Piao, M.J., Kang, K.A., Zhang, R., Kim, K.C., Youn, U.J., Nam, K.W., Lee, J.H., Hyun, J.W., 2011. Inhibition of Matrix Metalloproteinase-1 induced by oxidative stress in human keratinocytes by mangiferin isolated from *Anemarrhena asphodeloides*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 75, 2321–2325.
- Chen, L.N., Cao, S.L., Li, B.H., Li, X.X., 2013. Study on biological activity and antioxidant activity of *Anemarrhena* in vitro. *Liaoning J. Tradit. Chin. Med.* 40, 309–312.
- Chen, Q., Xia, Z., Hu, Y.E., 2002. Effects of ZMS on deposition of β -amyloid peptide and cholinergic function in rats with β -amyloid injection into right. *Chin. Pharmacol. Bull.* 18, 390–393. Chen, Q., Xia, Z.Q., Hu, Y.E., 2003. Effect of ZMS on distribution of muscarinic receptor density in rats with β -amyloid injection into right nucleus basalis. *Acta Laser Biol. Sin.* 12, 445–449.
- Chen, Q., Cao, Y.G., Lin, Y.M., Xia, Z.Q., Hu, Y.E., 2004a. Effects of sapogenin from *Zimu* (ZMS) and its isomer on learning and memory ability and muscarinic subtype M1 receptor density in aged rat. *Chin. Pharmacol. Bull.* 20, 564–567.
- Chen, W.S., Sun, L.N., Lou, Z.Y., Zhang, C., 2004b. Studies on Total Flavones from *Anemarrhena Rhizome* as a New Drug to Treat Type II Diabetes. Abstracts of Papers, 227th ACS National Meeting, Anaheim, CA, United States, March 28–April 1, 2004, AGFD-132.
- Chen, Q.L., Ma, C.H., Wang, W.Q., Yu, M.M., 2005. Analysis of volatile constituents from *Anemarrhena asphodeloides* by GC–MS. *China J. Chin. Mater. Med.* 30, 1657–1659.
- Chen, Q.L., Shi, Z.Y., Ma, N.N., Wang, W.Q., Wei, S.L., Sun, W.J., 2012. Determina-

- tion of two major xanthone glycosides in rhizome of *Anemarrhena asphodeloides* using high performance capillary electrophoresis. *J. Med. Plants Res.* 9, 1585–1589.
- Chen, X.Q., Nicholas, J.T., 2000. *Lamiaceae*. In: Wu, Z.Y. (Ed.), *Flora of China*, vol. 24. Science Press, Beijing (pp. 136).
- Cheng, J.X., Cheng, G., 2010. Health Care Nano Fiber–Fabric Product Carrying Traditional Chinese Medicine and Selenium, Germanium and Zinc Capable of Releasing Anion. CN 101703317A 20100512.
- Cheng, Z.F., Wang, Y.H., Zhang, G.Y., Xu, L.i., 2008. Effect of SAaB on Alzheimer’s model rats induced by L-glutamic acid. *Chin. J. Hosp. Pharm.* 28, 1997–1999.
- Chi, T.H., 1988. *Chung hua Yao Hsueh Tsa chi*. *Chin. Med. J.* 40, 31. Committee for the Pharmacopoeia of PR China, 2010a. *Pharmacopoeia of PR China. Part I*. People’s Health Publishing House, PR China, Beijing Committee for the Pharmacopoeia of PR China, 2010b. *A Colored Identification Atlas of Chinese Material Medica and Plants as Specified in the Pharmacopocia of People’s Republic of China*, vol. II. People’s Health Publishing House, PR China, Beijing.
- Cong, Y., Liu, X.L., Yu, Z.Y., Kang, L.Y., Ma, B.P., Cong, Y.W., 2010. Screening of active ingredients of timosaponin for antiplatelet aggregation, and analysis of structure-activity relationship. *Med. J.f Chin. People’s Liberat. Army* 35, 1370–1373.
- Corbiere, C., Liagre, B., Terro, F., Beneytout, J.L., 2004. Induction of antiproliferative effect by diosgenin through activation of p53, release of apoptosis-inducing factor (AIF) and modulation of caspase-3 activity in different human cancer cells. *Cell Res.* 14, 188–196.
- Corbiere, C., Liagre, B., Bianchi, A., Bordji, K., Dauc, M., Netter, P., Beneytout, J.L., 2003. Different contribution of apoptosis to the antiproliferative effects of diosgenin and other plant steroids, hecogenin and tigogenin, on human 1547 osteosarcoma cells. *Int. J. Oncol.* 22, 899–905.
- Cui, Y., Dai, Y.X., Feng, J., 2007. Application of Timosaponin for treating Anxiety. CN 101002879A 20070725.
- Deng, J.G., Zheng, Z.W., Zeng, C.H., 2002. Pharmacodynamic studies on mangiferin. *Chin. Arch. Tradit. Chin. Med.* 20, 802–803.
- Dong, J.X., Han, G.Y., 1992. Active constituents of *Anemarrhena asphodeloides* Bunge. *Acta Pharm. Sin.* 27, 26–32.
- Duke, J.A., Bogenschutz-Godwin, M.J., duCellier, J., Duke, P.A.K., 2002. *Handbook of Medicinal Herbs*, 2nd ed. CRC Press, New York, pp. 27–28
- Editorial Board of China Bencao, 1999. *China Bencao*. Shanghai Science and Technology Press, PR China, Shanghai p. 56
- Fenteany, G., Standaert, R.F., Reichard, G.A., Corey, E.J., Schreiber, S.L., 1994. A β -lactone related to lactacystin induces neurite outgrowth in a neuroblastoma cell line and inhibits cell cycle progression in an osteosarcoma cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91, 3358–3362.

- Fujii, K., Kawabe, T., Hosoe, K., Hidaka, T., 2003. Compositions for Diabetes. US 0133459A1 20050526.
- Fujii, K., Kawabe, T., Kubo, H., Higuchi, K., 2005. Antiaging Composition. US 0154066A1 20050714.
- Gao, J., Li, M., Liu, N., 2007. Antiviral effect of Chinonin on HBV in vivo and in vitro. J. Shanxi Coll. Tradit. Chin. 8, 16–17.
- Health Department and National Chinese Medicine Management Office, 1999. Zhong Hua Ben Cao. vols. 22–24. Shanghai Science and Technology Press, PR China, Shanghai p. 56
- Hikino, H., 1992. Study on the chemical constituents and pharmacological activity of *Anemarrhena asphodeloides* Bge. World Phytomed. 7, 59–61.
- Hoa, N.K., Phan, D.V., Thuan, N.D., Oestenson, C.G., 2004. Insulin secretion is stimulated by ethanol extract of *Anemarrhena asphodeloides* in isolated islet of healthy wistar and diabetic goto-kakizaki rats. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 112, 520–525.
- Hong, Y.F., Han, G.Y., 1985. Preliminary study on maniferin content in rhizoma anemarrhena of different collection time. Chin. Tradit. Herb. Drugs 16, 31–33.
- Hu, Y., Xia, Z., Sun, Q., Orsi, A., Rees, D., 2005. A new approach to the pharmacological regulation of memory: sarsasapogenin improves memory by elevating the low muscarini cacetylchol inereceptor density in brains of memory deficitrat-models. Brain Re. 1060, 26–39.
- Huang, C.Y., Xie, S.R., Huang, S.Y., 2004. Effect of anemam on rabbit blood glucose. J. Dalian Univ. 25, 98–99.
- Huang, F., Xu, L., Guo, J.M., Chen, T., Mao, C.P., Wu, J., 2005. Antidiabetic activity of compounds extracting from *Anemarrhena asphodeloides*. Chin. J. Biochem. Pharm. 26, 332–335.
- Huang, T.P., Chang, Y.H., Chen, S.H., Yang, S.L., Yen, H.R., 2013. Alternative therapy for persistent childhood immune thrombocytopenic purpura unresponsive to intravenous immunoglobulin. Complement. Ther. Med. 21, 525–528.
- Ichiki, H., Miura, T., Kubo, M., Ishihara, E., Komatsu, Y., Tanigawa, K., Okada, M., 1998. New antidiabetic compounds, mangiferin and its glucoside. Biol. Pharm. Bull. 21, 1389–1390.
- Iida, Y., Oh, K.B., Saito, M., Matsuoka, H., Kurata, H., Natsume, M., Abe, H., 1999a. Detection of antifungal activity in *Anemarrhena asphodeloides* by sensitive BCT method and isolation of its active compound. J. Agric. Food. Chem. 47, 584–587.
- Iida, Y., Yonemura, H., Oh, K.B., Saito, M., Matsuoka, H., 1999b. Sensitive screening of antifungal compounds from acetone extracts of medicinal plants with a biocell tracer. Yakugaku. Zasshi. 119, 964–971.
- Jang, M.S., Kang, H.Y., Jang, T.H., 2008. Cosmetic Composition Containing Natural Complex Extracts With Excellent Antioxidation, Whitening and AntiInflam-

matory Effects. KR 2008104672A 20081203.

- Jeong, S.J., Ahn, N.H., Kim, Y.C., Inagaki, M., Miyamoto, T., Higuchi, R., 1999. Norlignans with hyaluronidase inhibitory activity from *Anemarrhena asphodeloides*. *Planta Med.* 65, 367–368.
- Jeong, S.J., Higuchi, R., Ono, M., Kuwano, M., Kim, Y.C., Miyamoto, T., 2003. Cishinokiresinol, a norlignan from *Anemarrhena asphodeloides*, inhibits angiogenic response in vitro and in vivo. *Biol. Pharm. Bull.* 26, 1721–1724.
- Ji, D., Lu, T.L., Song, S., 2005. The study progress for the medicine of *Anemarrhena asphodeloides*. *Chin. J. Pract. Chin. Mod. Med.* 18, 260–262.
- Ji, X., Feng, Y.F., 2010. Advances in studies on saponins in *Anemarrhena asphodeloides*. *Chin. Tradit. Herb. Drugs* 41, 12–15.
- Jiang, J., Xiang, J.Z., 2004. Study on activity of Chinonin against HSV-I in vitro. *China Pharm.* 7, 666–670.
- Jigden, B., Wang, H.T., Samdan, N., Yang, D.C., 2010. Molecular identification of oriental medicinal plant *Anemarrhena asphodeloides* Bunge (Jimo') by multiplex PCR. *Mol. Biol. Rep.* 37, 955–960.
- Jo, Y.H., Kim, S.B., Ahn, J.H., Liu, Q., Hwang, B.Y., Lee, M.K., 2013. Inhibitory activity of benzophenones from *Anemarrhena asphodeloides* on pancreatic lipase. *Nat. Prod. Commun.* 8, 481–483.
- Ju, Y.H., Zhen, Q., Li, Y., Li, J., Li, J., 2009. Study on the antifungal effect of *Anemarrhena asphodeloides* Bunge extraction. *Spec. Wild Econ. Anim. Plant Res.* 31, 23–27.
- Jung, K., Lee, B., Han, S.J., Ryu, J.H., Kim, D.H., 2009. Mangiferin ameliorates scopolamine-induced learning deficits in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 32, 242–246.
- Kaname, N., Zhang, J., Meng, Z., 2000. Effect of timosaponin E1 and E2 on superoxide generation induced by various stimuli in human neutrophils and on platelet aggregation in human blood. *Clin. Chim. Acta* 295, 129–140.
- Kang, L.P., Zhang, J., Cong, Y., Li, B., Xiong, C.Q., Zhao, Y., Tan, D.W., Yu, H.S., Yu, Z.Y., Cong, Y.W., Liu, C., Ma, B.P., 2012. Steroidal glycosides from the rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* and their antiplatelet aggregation activity. *Planta Med.* 78, 611–616.
- Kang, Y.J., Chung, H.J., Nam, J.W., Park, H.J., Seo, E.K., Kim, Y.S., Lee, D.H., Lee, S.K., 2011. Cytotoxic and antineoplastic activity of Timosaponin A-III for Human Colon Cancer Cells. *J. Nat. Prod.* 74, 701–706.
- Kawasaki, T., Komori, T., Miyahara, K., Nohara, T., Hosokawa, I., Mihashi, K., 1974. Furostanol bisglycosides corresponding to dioscin and gracillin. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 22, 2164–2175.
- Kim, J.Y., Shin, J.S., Ryu, J.H., 2009. Anti-inflammatory effect of anemarsaponin B isolated from the rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* in LPS-induced RAW 264.7 macrophages is mediated by negative regulation of the nuclear factor [kappa] B and p38 pathways. *Food Chem. Toxicol.* 47, 1610–1617.

- Kim, H.S., Song, J.H., Youn, U.J., Hyun, J.W., Jeong, W.S., Lee, M.Y., Choi, H.J., Lee, H.K., Chae, S., 2012. Inhibition of UVB-induced wrinkle formation and MMP-9 expression by mangiferin isolated from *Anemarrhena asphodeloides*. *Eur. J. Pharmacol.* 689, 38–44.
- Kimura, M., Kimura, I., Matsura, H., 1992. Steroid Glycosides, Their Isolation From *Anemarrhena Rhizoma*, and Hypoglycemic Containing Them. JP 04054194A 19920221.
- King, F.W., Fong, S., Griffin, C., Shoemaker, M., Staub, R., Ling, Y., Shtivelman, E., 2009. Timosaponin AIII is preferentially cytotoxic to tumor cells through inhibition of mTOR and induction of ER Stress. *PLoS One* 4, e7283.
- Kubo, H., Fujii, K., Hosoe, K., 2004. Composition Having Liver Function Protecting Effect. US 0122044A1 20070531.
- Lai, X.L., 2011. Health-Care Pillow With Traditional Chinese Medicine Used for Deafness. CN 102204766A 20111005.
- Lee, B., Jung, K.K., Kim, D.H., 2009. Timosaponin AIII, a saponin isolated from *Anemarrhena asphodeloides*, ameliorates learning and memory deficits in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 93, 121–127.
- Lee, D.H., Lee, W.C., 1998. Use of Extract of *Anemarrhena asphodeloides* Bunge as Immunosuppressant. KR 98008236A 19980430.
- Lee, H.J., Ryu, J.H., 1999. A novel inhibitor of LTB₄ binding to the human neutrophils. *Planta Med.* 65, 391.
- Lee, S.H., Ryu, S.Y., Choi, S.U., No, Z., Kim, S.K., Lee, C.O., Ahn, J.W., 1995. Antitumor agent from the rhizome of *Anemarrhena asphodeloides*. *Saengyak Hakhoechi* 26, 47–50.
- Li, S.Y., Zhao, Z.H., Pei, H.Y., Xiong, C.Q., Han, Y., Ma, B.P., Mao, B.Z., Cong, Y.W., 2006a. Effect of timosaponin-AIII on formation of thrombus. *Bull. Acad. Mil. Med. Sci.* 30, 340–342.
- Li, C., Lei, Q.Z., Liu, Z.F., Gao, Y.L., Shi, W.H., 2006b. Application of Total Saponin of *Anemarrhena asphodeloides* to Prepare the Medical Formulations for Treating Hyperlipemia and Arteriosclerosis. CN 1778303A 20060531.
- Li, T.J., Qiu, Y., Yang, P.Y., Rui, Y.C., Chen, W.S., 2007a. Timosaponin BII improves memory and learning dysfunction induced by cerebral ischemia in rats. *Neurosci. Lett.* 421, 147–151.
- Li, F.Z., Liu, J.X., Ma, L.R., Liu, F.Y., 2007b. The Research of the teratogenic genetic experiments for *Rhizoma Anemarrhenae*'s efficacious part in antifungal drugs. *J. Gannan Norm. Univ.* 3, 76–78.
- Li, H.B., Wong, C.C., Cheng, K.W., Chen, F., 2008. Antioxidant properties in vitro and total phenolic contents in methanol extracts from medicinal plants. *LWT—Food Sci. Technol.* 41, 385–390.
- Li, J., Li, M., 1996. Scavenging effect of Chinonin from *Anemarrhena asphodeloides* oxygen free radicals. *J. Xiamen Univ.* 35, 452–455.

- Li, P.M., Zhong, J.L., Chen, R.Q., Zhang, X.K., Ho, K.L., Chiu, J.F., Huang, D.P., 1989. Zhi-mu saponin inhibits alpha-fetoprotein gene expression in developing rat liver. *Int. J. Biochem.* 21, 15–22.
- Li, S., Zhen, H., Jiang, J., Xiang, J.Z., 2005. Anti-viral effects of Chinonin against HSV-II in vitro. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol.* 34, 304–307.
- Li, S., Zheng, H., 2005. Anti-viral effects of Chinonin against influenza virus in vitro. *China Pharm.* 4, 267–270.
- Li, X., Cui, X.B., Sun, X.Y., Li, X.D., Zhu, Q., Li, W., 2010. Mangiferin prevents diabetic nephropathy progression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother. Res.* 24, 893–899.
- Li, Z.S., Li, D.L., Huang, J., Ding, Y., Ma, B.P., Wang, S.Q., 2003. *Acta Pharm. Sinica* 38, 496–500.
- Liu, B., 2011. Method for Manufacturing Health Care Sweet Tea from Traditional Chinese Medicines. CN 102144692A 20110810.
- Liu, Q.B., Peng, Y., Li, L.Z., Gao, P.Y., Sun, Y., Yu, L.H., Song, S.J., 2013. Steroidal saponins from *Anemarrhena asphodeloides*. *J. Asian. Nat. Prod. Res.* 15, 891–898.
- Liu, Q.B., Song, S.J., Peng, Y., 2011a. Isolation and identification of lipophilic components of rhizome of *Anemarrhena asphodeloides*. *J. Shenyang Pharm. Univ.* 28, 276–278.
- Liu, Z., Jin, Y., Sui, H.J., Yan, E.Z., 2011b. Effect and signaling mechanism of SAaB on the A β 25–35 induced release of inflammatory mediators in cultured macrophages. *Chin. Pharmacol. Bull.* 27, 700–704.
- Liu, Z., Jin, Y., Yao, S., Zheng, D.Y., Guo, X.L., Qi, Z.M., 2006. Protection of saponins from *Anemarrhena asphodeloides* Bge on neurons from amyloid β -protein fragment 25–35-induced apoptosis. *Chin. J. Pharmacol. Toxicol.* 20, 295–304.
- Lou, Z.Y., Chen, W.S., 2005. Total Saponins Extract from *Anemarrhena asphodeloides*, and its Uses for Preparing Medicaments for Treating Myocardial Ischemia. CN 1682873A 20051019.
- Lu, M.Z., Zhang, Z.Q., Yi, J., Chen, W.S., Hou, Z.H., Li, T.J., 2010. Study on the effect and mechanisms of timosaponin B-II on antidepressant. *J. Pharm. Pract.* 4, 283–287.
- Lu, W.Q., Qiu, Y., Li, T.J., 2009. Timosaponin B-II inhibits proinflammatory cytokine induction by lipopolysaccharide in BV2 cells. *Arch. Pharm. Res.* 32, 1301–1308.
- Lu, W.Q., Qiu, Y., Li, T.J., Tao, X., Sun, L.N., Chen, W.S., 2011. Antiplatelet and antithrombotic activities of timosaponin B-II, an extract of *Anemarrhena asphodeloides*. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 38, 380–384.
- Ma, B.P., Cong, Y.W., Kang, L.P., Gao, Y., Tan, D.W., Xiong, C.Q., Zhao, Y., 2011. Pharmaceutical Composition Containing Timosaponin AIII and BII Extracted from Chinese Medicine *Anemarrhena* used as Anti-thrombotic Agent. WO 2011026259 A1 20110310.

- Ma, B.P., Dong, J.X., Wang, B.J., Yan, Z.S., 1996. Studies of furostanol saponins isolated from *Anemarrhena asphodeloides*. *Acta Pharm. Sin.* 31, 271–277.
- Ma, Y.K., Li, L., Liu, G.B., 2005. The effects of SAaB on Alzheimer's model rats induced by $AlCl_3$. *Qilu Pharm. Aff.* 24, 625–626.
- Matsuda, H., Sato, N., Yamazaki, M., Naruto, S., Kubo, M., 2001. Testosterone 5 α -reductase inhibitory active constituents from *Anemarrhena* Rhizoma. *Biol. Pharm. Bull.* 24, 586–587.
- Matsuoka, H., Wu, C.F., Iida, Y., 1999. Antifungal and Antibacterial Compounds having 40,400-(3-ethenyl-1-propene-1,3-diyl) bisphenol skeleton, and their use as Antimicrobial Agents. JP 11171707A 19990629.
- Meng, Z.Y., Zhang, J.Y., Xu, S.X., Sagahara, K., 1999. Steroidal saponins from *Anemarrhena asphodeloides* and their effects on superoxide generation. *Planta Med.* 65, 661–663.
- Miura, T., Kako, M., Ishihara, E., Usami, M., Yano, H., Tanigawa, K., Sudo, K., Seino, Y., 1997. Antidiabetic effect of Seishin-kanro-to in KK-Ay mice. *Planta Med.* 63, 320–322.
- Miura, T., Ichiki, H., Hashimoto, I., Iwamoto, N., Kato, M., Kubo, M., Ishihara, E., Komatsu, Y., Okada, M., Ishida, T., 2001a. Antidiabetic activity of a xanthone compound, mangiferin. *Biol. Pharm. Bull.* 8, 85–87.
- Miura, T., Ichiki, H., Iwamoto, N., Kato, M., Kubo, M., Sasaki, H., Okada, M., Ishida, T., Seino, Y., Tanigawa, K., 2001b. Antidiabetic activity of the rhizoma of *Anemarrhena asphodeloides* and active components, mangiferin and its glucoside. *Biol. Pharm. Bull.* 24, 1009–10011.
- Nakashima, N., Kimura, I., Kimura, M., Matsuura, H., 1993. Isolation of pseudoprotimosaponin AIII from rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* and its hypoglycemic activity in streptozotocin-induced diabetic mice. *J. Nat. Prod.* 56, 345–350.
- Natural Products Research Institute, Seoul National University, 1998. Medicinal Plants in the Republic of Korea. Western Pacific Series no. 21. WHO Regional publications, Korea. Ni, Y., Gong, X.G., Lu, M., Chen, H.M., Wang, Y., 2008. Mitochondrial ROS burst as an early sign in sarsapogenin-induced apoptosis in HepG2 cells. *Cell Biol. Int.* 32, 337–343.
- Nian, H., Qin, L., Chen, W., 2006. Protective effect of steroidal saponins from rhizome of *Anemarrhena asphodeloides* on ovariectomy induced bone loss in rats. *Acta. Pharmacol. Sin.* 27, 728–734.
- Nian, L.H., Qin, M.J., 2005. Advances in studies on chemical resources and pharmacological research in *Anemarrhena asphodeloide*. *Chin. Wild Plant Resour.* 24, 16–21.
- Niwa, A., Takeda, O., Ishimaru, M., 1988. Screening test for platelet aggregation inhibitor in natural products. The active principle of *Anemarrhena* Rhizoma. *Yakugaku Zasshi* 108, 555–561.

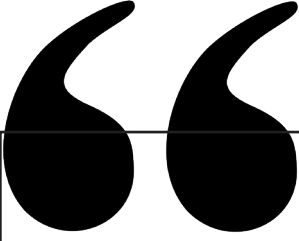
- Oh, J.K., Hyun, S.Y., Oh, H.R., Jung, J.W., Park, C., Lee, S.Y., Park, J.H., Kim, S.Y., Kim, K. H., Kim, Y.K., 2007. Effects of *Anemarrhena asphodeloides* on focal ischemic brain 58 Y. Wang et al. / Journal of Ethnopharmacology 153 (2014) 42–60 injury induced by middle cerebral artery occlusion in rats. Biol. Pharm. Bull. 30, 38–43.
- Ouyang, S., Sun, L., Guo, S., 2005. Effects of timosaponins on learning and memory abilities of rats with dementia induced by lateral cerebral ventricular injection of amyloid beta-peptide. J. First Mil. Med. Univ. 25, 121–126.
- Ouyang, S., Sun, L.S., Xu, J.P., 2006. Effect of saponins from *Anemarrhena asphodeloides* Bge on activity of acetyl cholinesterase in cortices of rats. Chin. Pharm. J. 41, 1472–1474.
- Park, H.J., Lee, J.Y., Moon, S.S., Hwang, B.K., 2003. Isolation and antioomycete activity of niasol from *Anemarrhena asphodeloides* rhizomes. Phytochemistry 64, 997–1001.
- Park, J.H., Jung, Y.J., Choi, J.S., 2006. Composition for controlling Anthracnose Caused by *Colletotrichum gloeosporioides* in Environment-Friendly Manner Comprising Extract of *Anemarrhena asphodeloides* Bunge Leaves or Compound Isolated from Leaves of *Anemarrhena asphodeloides*. KR 2006038420A 20060503.
- Park, S.Y., Kim, J.W., 1994. Isolation of cytotoxic compounds from *Anemarrhena asphodeloides*. Soul Taehakkyo Yakhak Nonmunjip 19, 61–73.
- Peng, Z.G., Luo, J., Xia, L.H., 2004. Inhibitory effect of mangiferin on the proliferation of K562 Leukemia cells. J. Guangxi Med. Univ. 21, 168–170.
- Qin, L., Han, T., Zhang, Q., 2008. Antiosteoporotic chemical constituents from Er-Xi-an Decoction, a traditional Chinese herbal formula. J. Ethnopharmacol. 118, 271–279.
- Ren, L.X., Luo, Y.F., Li, X., Zuo, D.Y., Wu, Y.L., 2006. Antidepressant-like effects of sarsasapogenin from *Anemarrhena asphodeloides* Bunge (Liliaceae). Biol. Pharm. Bull. 29, 2304–2306.
- Ren, L.X., Luo, Y.F., Li, X., Wu, Y.L., 2007a. Antidepressant activity of sarsasapogenin from *Anemarrhena asphodeloides* Bunge (Liliaceae). Pharmazie 62, 78–79.
- Ren, L.X., Luo, Y.F., Song, S.J., Zhu, J.H., Li, X., Wu, Y.L., 2007b. Antidepressant effect of total saponins from *Rhizoma Anemarrhenae* on mice and its mechanism. J. Shenyang Pharm. Univ. 24, 172–176.
- Saiki, I., 2002. Basic research on kampo formulations used in allergic diseases. Kampo Immuno. Allergy 16, 106–124.
- Sakaguchi, M., Goto, K., Ichiki, H., Hattori, N., Iizuka, A., Takeda, S., Ishige, A., Aburada, M., Yasuda, M., Yamamoto, T., 2005. Effects of Byakko-ka-ninjin-to on salivary secretion and bladder function in rats. J. Ethnopharmacol. 102, 164–169.
- Sekiya, N., Hikami, H., Sakai, S., Kainuma, M., Goto, H., Shibahara, N., Shimada, Y., Terasawa, K., 2003. Experimental application of jiin-koka-to to cases of bronchial asthma. Jpn. J. Orient. Med. 54, 1097–1101.

- Sekiya, N., Namiki, T., Kasahara, Y.J., Kogure, T., Tatsumi, T., Ono, K., Hayashi, K., Chino, A., Terasawa, K., 2006. Clinical Indications of Jiin-shiho-to. *Jpn. J. Orient. Med.* 57, 661–667.
- Seung, Y., Park, Y.H., Choi, W.L., 2008. Dangnyohwan improves glucose utilization and reduces insulin resistance by increasing the adipocyte-specific GLUT4 expression in Otsuka Long-evans Tokushima fatty rats. *J. Ethnopharmacol.* 115, 473–482.
- Shen, L., Dai, S.J., Zhao, D.Z., 2007. Studies on the alkaloids of *Anemarrhena asphodeloides*. *China J. Chin. Mater. Med.* 32, 39–41.
- Shin, I.S., Lee, M.Y., Lim, H.S., Seo, C.S., Ha, H.K., Shin, H.K., Shin, H.K., 2012. Jaeum-ganghwa-tang, a traditional herbal formula inhibits the development of benign prostatic hyperplasia in rats. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* 55, 205–212.
- Shin, J.S., Noh, Y.S., Kim, D.H., Cho, Y.W., Lee, K.T., 2008. Mangiferin isolated from the rhizome of *Anemarrhena asphodeloides* inhibits the LPS-induced nitric oxide and prostaglandin E2 via the NF- κ B inactivation in inflammatory macrophages. *Nat. Prod. Sci.* 14, 206–213.
- Sun, H., Li, T.J., Sun, L.N., Qiu, Y., Huang, B.B., Yi, B., Chen, W.S., 2007. Inhibitory effect of traditional Chinese medicine Zi-Shen Pill on benign prostatic hyperplasia in rats. *J. Ethnopharmacol.* 115, 203–208.
- Sun, H., Li, T.J., Sun, L.N., Qiu, Y., Huang, B.B., Yi, B., Chen, W.S., 2008. Inhibitory effect of traditional Chinese medicine Zi-Shen Pill on benign prostatic hyperplasia in rats. *J. Ethnopharmacol.* 115, 203–208.
- Sun, Y., Perry, G.N., Yu, J., Chen, B., Tian, Z.Z., 2010. Effect of nourishing “Yin” removing “Fire” Chinese herbal mixture on hypothalamic kisspeptin expression in female precocious rats. *J. Ethnopharmacol.* 127, 274–279.
- Sy, L.K., Yan, S.C., Lok, C.N., Man, R.Y.K., Che, C.M., 2008. Timosaponin A-III induces autophagy preceding mitochondria-mediated apoptosis in HeLa cancer cells. *Cancer Res.* 68, 10229–10237.
- Takahashi, M., Konno, C., Hikino, H., 1985. Isolation and hypoglycemicity of anemaranas A, B, C and D, glycans of *Anemarrhena asphodeloides* rhizomes. *Planta Med.* 2, 100–102.
- Takeda, Y., Togashi, H., Matsuo, T., Shinzawa, H., Takeda, Y., Takahashi, T., 2001. Growth inhibition and apoptosis of gastric cancer cell lines by *Anemarrhena asphodeloides* Bunge. *J. Gastroenterol.* 36, 79–90.
- Tian, X.D., Tian, W., 2009. Method for Manufacturing Hypoglycemic and Hypolipidemic Food. CN 101564163A 20091028.
- Trouillas, P., Corbière, C., Liagre, B., Durou, J.L., Beneytout, J.L., 2005. Structure function relationship for saponin effects on cell cycle arrest and apoptosis in the human 1547 osteosarcoma cells: a molecular modelling approach of natural molecules structurally close to diosgenin. *Bioorg. Med. Chem.* 13, 1141–1149.
- Tsukamoto, S., Wakana, T., Koimaru, K., Yoshida, T., Sato, M., Ohta, T., 2005. 7-Hyd-

- roxy-3-(4-hydroxybenzyl) chroman and broussonin B: Neurotrophic compounds, isolated from *Anemarrhena asphodeloides* Bunge, function as proteasome inhibitors. *Biol. Pharm. Bull.* 28, 1798–1800. 4
- Ushiroyama, T., 2013. The role of traditional Japanese medicine (Kampo) in the practice of psychosomatic medicine: the usefulness of Kampo in the treatment of the stress-related symptoms of women, especially those with perimenopausal disorder. *Ushiroyama BioPsychoSoc. Med.* 7, 16.
- Wang, C.D., Qiang, Y.Z., Lao, Q.H., Jiang, J.G., 1999. Effects on scavenging free radicals of Chinonin. *Chin. J. Wild Resour.* 18, 12–14.
- Wang, D.J., Li, J., Ju, Y.H., Yang, S., Li, J., 2008. Study on antioxidative activity of anemaran in vitro. *Res. Pract. Chin. Med.* 22, 31–32.
- Wang, D.Y., Chen, L., Li, J., Li, B.G., 2000. Effects of natural antioxidant chinonin on doxorubicin-induced cardiotoxicity and its antitumor activity. *Nat. Prod. Res. Dev.* 12, 8–11.
- Wang, G.J., Lin, L.C., Chen, C.F., 2002a. Effect of timosaponin A-III from *Anemarrhena asphodeloides* Bunge (Liliaceae) on calcium mobilization in vascular endothelial and smooth muscle cells and on vascular tension. *Life Sci.* 71, 1081–1090.
- Wang, L.J., Wang, Y., Chen, S.W., Ma, J.S., Fu, Q., Wang, B.X., 2002b. The antitumor activity of diosgenin in vivo and in vitro. *China J. Chin. Mater. Med.* 27, 777–779.
- Wang, J., Ge, S.F., Chen, Q., Li, G.X., 1996. Hypoglycemic activity of polysaccharide of roots of common *Anemarrhena* (*Anemarrhena asphodeloides*). *Chin. Tradit. drug* 27, 605–606.
- Wang, S.G., Xu, J.P., 2001. Regulation of saponins from *Anemarrhena asphodeloides* Bge on cerebral acetylcholine receptors in aged rats. *J. Chin. People's Liberat. Army* 17, 71–73.
- Won, J.B., Ma, C.J., 2009. Neuroprotective activities of some medicinal plants against glutamate-induced neurotoxicity in primary cultures of rat cortical cells. *Nat. Prod. Sci.* 15, 125–129.
- Wu, X.M., Xu, T.T., Pan, Y., Liu, C.M., 2007. Microwave assisted extraction of mangiferin with anti-tumor activities from *Anemarrhena Asphodeloides* Bge. *J. Nanjing TCM Univ.* 27, 260–262.
- Xi, M.M., Hai, C.X., Tang, H.F., Chen, M.S., Fang, K.Q., Liang, X., 2008. Antioxidant and antiglycation properties of total saponins extracted from traditional Chinese medicine used to treat diabetes mellitus. *Phytother. Res.* 22, 228–237.
- Xiao, S.Z., Xu, M.E., Ge, Y.K., Xiao, G.F., 2006. Inhibitory effects of saponins from *Anemarrhena asphodeloides* Bunge on the growth of vascular smooth muscle cells. *Biomed. Environ. Sci.* 19, 185–191.
- Xie, Z.K., Xu, G., Xia, Z.Q., Hu, Y., 2009. Protective effects of sapogenin from *Rhizoma Anemarrhenae* (ZMR) on chronic MPTP-lesioned mice. *J. Shanghai Jiaotong Univ. (Med. Sci.)* 29, 145–149.

- Xiong, Z.K., Xu, G., Chen, Z.P., Xia, Z.Q., Hu, Y.E., 2009. Regulation of a sapogenin from *Rhizoma Anemarrhenae*, ZMR on dopaminergic system in a chronic model of Parkinson's disease. *Chin. J. Nucl. Med.* 29, 331–334.
- Yang, J., 2009. Method for Manufacturing Health-care Beverage for Alleviating Diabetes. CN 101589833A 20091202.
- Yang, M., Ji, H., Zhang, S.P., Jiang, W.G., Dai, S.J., 2009. Effects of sarsasapogenin on the activity of osteoblasts and the differentiation and the function of osteoclasts. *J. China Pharm. Univ.* 40, 544–548.
- Yang, M., Ji, H., Dai, S.J., Liu, K., 2006. Effect of sarsasapogenin on prevention and treatment of retinoic acid induced osteoporosis in mice. *Chin. J. Nat. Med.* 4, 219–223.
- Yang, M., Ji, J., Dai, S.J., Fu, F.H., 2007. Effects of sarsasapogenin on the endocrine hormones and anti-oxidation activities in ovariectomized rats. *Chin. Tradit. Herb. Drugs* 38, 245–247.
- Yang, M., Xiao, C.H., Wu, Q.F., Niue, M.C., Yao, Q., Li, K.Q., Chen, Y.Y., Shi, C.X., Chen, D., Feng, G.K., Xia, C., 2010. Anti-inflammatory effect of Sanshuibaihu decoction may be associated with nuclear factor- κ B and p38 MAPK α in collagen-induced arthritis in rat. *J. Ethnopharmacol.* 127, 264–273.
- Yeum, H.S., Lee, Y.C., Kim, S.H., Roh, S.S., Lee, J.C., Seo, Y.B., 2007. *Fritillaria cirrhosa*, *Anemarrhena asphodeloides*, Lee-Mo-Tang and cyclosporine a inhibit ovalbumin-induced eosinophil accumulation and Th2-mediated bronchial hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 100, 205–213.
- Yi, N.Y., Xia, Z.Q., Hu Y.E., 1994. Extraction of β -adrenergic Receptor and M Cholinergic Receptor-regulating (β ,5 β ,25s)-spirostan-3-ol from *Anemarrhena asphodeloides* Bunge. CN 1096031A 19941207.
- You, G.B., You, G.N.N., Zhang, C.J., 2003. Biological Toothpaste. CN 1436522A 20030820.
- Youn, U.J., Jang, J.E., Nam, J.W., Lee, Y.J., Son, Y.M., Shin, H.J., Han, A.R., Chang, J., Seo, E.K., 2011. Anti-respiratory syncytial virus (RSV) activity of timosaponin AIII from the rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides*. *J. Med. Plants Res.* 5, 1062–1065.
- Youn, U.J., Lee, Y.J., Jeon, H.R., Shin, H.J., Son, Y.M., Nam, J.W., Han, A.R., Seo, E.K., 2010. A pyridyl alkaloid and benzoic acid derivatives from the rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides*. *Nat. Prod. Sci.* 16, 203–206.
- Youn, U.J., Lee, Y.S., Jeong, H., Lee, J., Nam, J.W., Lee, Y.J., Hwang, E.S., Lee, J.H., Lee, D., Kang, S.S., 2009a. Identification of antiadipogenic constituents of the rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides*. *J. Nat. Prod.* 72, 1895–1898.
- Youn, U.J., Lee, Y.S., Jeong, H., Nam, J.W., Lee, Y.J., Son, Y.M., Hwang, E.S., Seo, E.K., 2009b. Minor phenolic constituents of the *Anemarrhenae Rhizoma*. *Nat. Prod. Sci.* 15, 203–207.

- Yun, B.R., Ma, J.Y., Weon, J.B., Lee, B., Lee, J., Ma, C.J., 2012. Simultaneous determination of 12 bioactive compounds in 'Jaeumganghwa-tang' by HPLCDAD. *Planta Med.* 78, 109–120.
- Zhang, H.Y., Wang, F.Y., Li, M., Zhang, Z.Y., Li, M.F., 1997. Studies of scavenging effects on active oxygens of chinonin. *J. Radiat. Res. Radiat. Proces.* 15, 224–228.
- Zhang, J.B., Yu, B., Hui, Y.Z., 2000. Recent progress in research of furostanol saponins. *Chin. J. Org. Chem.* 20, 663–668.
- Y. Wang et al. / *Journal of Ethnopharmacology* 153 (2014) 42–60 59
- Zhang, J.Y., Meng, Z.Y., Zhang, M.Y., Ma, D.S., Xu, S.X., Kodama, H., 1999a. Effect of six steroidal saponins isolated from *Anemarrhenae rhizoma* on platelet aggregation and hemolysis in human blood. *Clin. Chim. Acta* 289, 79–88.
- Zhang, J.Y., Zhang, M.Y., Sugahara, K., Sagara, Y., Meng, Z.Z., Xu, S.X., Kodama, H., 1999b. Effect of steroidal saponins of *Anemarrhenae Rhizoma* on superoxide generation in human neutrophils. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 259, 636–639.
- Zhang, Y., Sun, H.M., He, X., Wang, Y.Y., Gao, Y.S., Wu, H.X., Xu, H., Gong, X.G., Guo, Z.Y., 2013. Da Bu Yin Wan and Qian Zheng San, two traditional Chinese herbal formulas, up-regulate the expression of mitochondrial subunit NADH dehydrogenase 1 synergistically in the mice model of Parkinson's disease. *J. Ethnopharmacol.* 146, 363–371.
- Zhu, F.T., Huang, X.F., Kong, L., 2012. Steroidal saponins from *Anemarrhena asphodeloides*. *Nat. Prod. Res. Dev.* 24, 1497–1501.



Bölüm 20

MİRNA'LARIN MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN FARKLILAŞMASINDAKİ ROLÜ

Ayşe Erol Bozkurt¹

Demet Kıvanç²

1 Öğr. Gör.Dr.; Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology Ayse.erol@istanbul.edu.tr; bioayseerol@gmail.com ORCID No: orcid.org/0000-0003-4454-4651

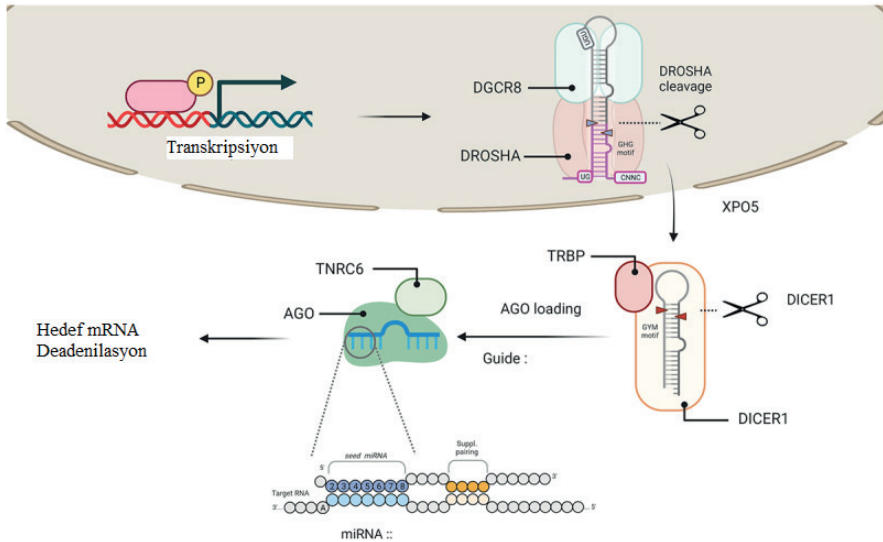
2 Arş.Gör. Dr.; Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology Demet.kivanc@istanbul.edu.tr ORCID No: 0000-0002-2451-5709

Giriş:

MikroRNA'lar (miRNA'lar), gen düzenlemesinin gizli bir katmanını ortaya çıkaran ve RNA'nın gen ekspresyonu düzenlemedeki rolüne dair bakış açımızda bir paradigma değişikliği yaratan küçük kodlamayan RNA'ların bir sınıfını temsil eder (Bartel DP,2004; Dykxhoorn DM,2010). miRNA'lar, her bir miRNA'nın muhtemelen yüzlerce farklı hedef geni kontrol ettiği karmaşık bir işlevsel ağda çalışır ve tek bir kodlama geninin ekspresyonu birkaç miRNA tarafından düzenlenebilir (Lewis BP,2005; Miranda KC,2006). Bugüne kadar, insanlardaki genlerin %3'ünün miRNA'ları kodladığı bulunmuş ve insan protein kodlama genlerinin %40 ila %90'ının miRNA aracılı gen düzenlemesine tabi olduğu belirlenmiştir (Hu R,2010).

MikroRNA'lar, transkripsiyon ve çekirdek içindeki birincil işleme ile başlayan bir dizi adım aracılığıyla işlenir ve öncül işleme ile sitoplazmada olgun işlevine ulaşır. Olgun mikroRNA seviyeleri, sitoplazmada bozulma mekanizmaları aracılığıyla modüle edilebilir (Bofill-De Ros X,2023).

miRNA seviyelerini tanımlayan altı temel süreç, birincil miRNA (pri-miRNA) transkriptinin transkripsiyonu; birincil miRNA transkriptinin öncül miRNA'lara (pre-miRNA) işlenmesi; öncül miRNA'nın sitoplazmaya ihracı; öncül miRNA'nın olgun miRNA'ya işlenmesi; hedef transkriptlerin tanınması, inhibe edilmesi veya parçalanması; ve olgun miRNA'ların stabilitesini ve bozulmasını düzenleyen mekanizmalardır (Conrad T,2014) (Şekil 1).



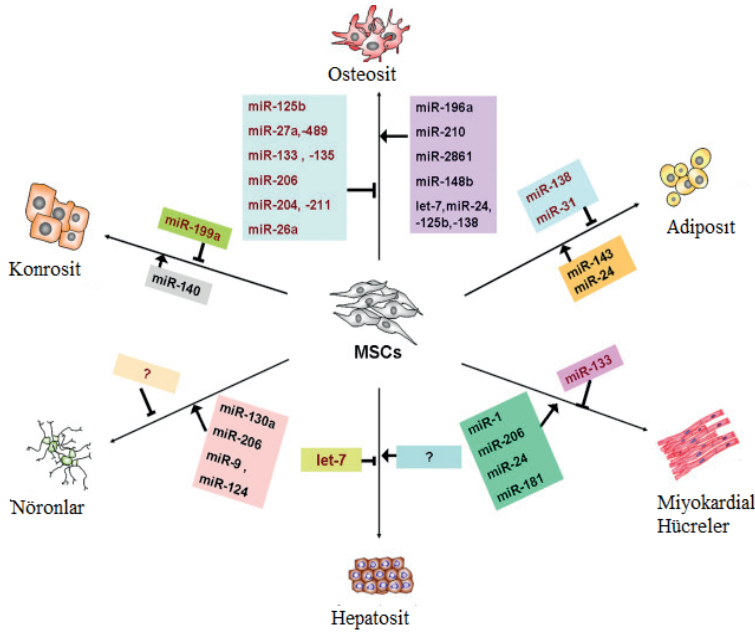
Şekil 1: miRNA biyogenez yolu özeti.

miRNA'ların biyogenez süreci, pri-miRNA'ların çekirdek ve sitoplazmadaki adım adım işlenmesini içerir. Kısacası, pri-miRNA'lar, DROSHA ve

DGCR8'den oluşan bir heterodimer kompleks olan Mikroprosesör tarafından tanınan ve kesilen, farklı saç tokası benzeri yapılar haline katlanır. Mikroprosesör kesim yeri birden fazla yapısal ve dizilim motifleriyle tanımlanır. Elde edilen ürün, XPO5 aracılığıyla sitoplazmaya ihraç edilir ve burada DICER tarafından ikinci bir kesim olayı gerçekleşir. Ortaya çıkan çift sarmal, iplik seçimi ve TNRC6 ile olgun RISC komplekslerinin montajı için AGO paraloglarından birine yüklenir. AGO içindeki tanıma odaları, hedef RNA'ların tanınmasını kolaylaştırır ve bu kolaylaştırılmış eşleşmelerde yer alan nükleotid alt kümesine "seed" ve ek eşleşme bölgeleri denir. Stabil miRNA tanınması sağlandığında, TNRC6, transkripsiyon baskılayıcı ve hedef mRNA'ların bozulmasına yol açan bozulma komplekslerinin işe alınmasını aracılık eder (Krichevsky AM,2006).

Son zamanlarda elde edilen kanıtlar, miRNA'ların kök hücre farklılaşması, nörojeniz, hematopoiez, immün yanıt, iskelet ve kalp kası gelişimi ve stres gibi birçok fizyolojik işlevin düzenlenmesindeki önemli rolünü göstermektedir (Chen JF ,2006; Zhao Y,2005; Pedersen IM ,2007; Kloosterman WP ,2007; Tay YM,2008; Felli N,2005).

Mezenkimal kök hücreler (MKH), çok potansiyelli stromal hücreler olarak da adlandırılan, çeşitli yetişkin doku kaynaklarından izole edilmiştir. MKH'lar, kendilerini yenileyebilme ve birçok hücre hattına farklılaşabilme yeteneğine sahiptir (Prockop DJ ,1997; Petersen BE ,1999; Caplan AI ,2009). MKH'ların klinik uygulamalarıyla ilgili ilgiye rağmen, kendini yenileme, farklılaşma, çoğalma yaşlanması ve yara iyileşmesi gibi süreçlerin altında yatan moleküler mekanizmalar henüz tam olarak açıklanmamıştır. Son çalışmalar, kök hücrelerin kendine özgü miRNA ifade profillerine sahip olduğunu ve bu profillerin, kendini yenileme ve pluripotentlik gibi kök hücre özelliklerini etkileyebileceğini veya katkıda bulunabileceğini önermektedir (Zhang B,2006; Stadler BM ,2008; Singh SK ,2008). Özellikle, MKH'lar için yakın zamanda tanımlanan miRNA farklılaşma imzaları, progenitör hücrelerin ve nihai farklılaşmış hücrelerin belirgin miRNA desenlerine sahip olduğunu göstermekte ve bu tür imzaların nadir hücre popülasyonlarını tanımlamak ve izlemek için kullanılabileceğini önermektedir (Greco SJ,2007; Lakshminpathy U,2008) (Şekil 2).



Şekil 2: MKH farklılaşmasında miRNA'ların rolü

miRNA'nın MKH'ların Osteojenik Diferansiyasyonundaki Rolü

miRNA'nın MKH'ların osteojenik diferansiyasyonundaki rolü birçok çalışma ile gösterilmiştir. Osteoblast-diferansiye olmuş fare MKH'lerinde, farklılaşmamış MKH'lerle karşılaştırıldığında, Mizuno ve arkadaşları mikrodizi profillemesi ile miR-125b'nin diferansiye olmuş MKH'lerde aşağı regüle olduğunu bulmuşlardır. Bu durum, miR-125b'nin MKH'lerin osteogenezi baskılama rolü olduğunu ima etmektedir (Y. Mizuno, ,2008). Bu grup tarafından elde edilen ek veriler, ERBB2 reseptör tirozin kinazın miR-125b'nin hedef geni olduğunu göstermiştir. MiR-133 ve miR-135, RUNX2 ve SMAD5 yollarını zayıflatarak osteoprogenitörlerin diferansiyasyonunu işlevsel olarak inhibe etmiştir (Z. Li,2008). MiR-206, MKH'lerin osteoblast diferansiyasyonu sırasında inhibe edici bir rol oynamış ve konneksin 43'ün hedef genlerden biri olduğu öne sürülmüştür (H. Inose,2009). MiR-204/211, RUNX2 transkripsiyon faktörünün negatif regülasyonu yoluyla kemik iliginden türetilmiş MKH'ların osteoblast diferansiyasyonunu ve ardından mineralizasyonunu negatif regüle eden faktörler olarak görev yapmıştır (J. Huang,2010). MiR-489 ve -27a, insan MKH'lerinin erken osteojenik diferansiyasyonunda, en azından grancalcin baskılanması yoluyla inhibitör bir etki göstermiştir (A. Schoolmeesters,2009). Ayrıca, insan yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerin osteojenik hat yönünde farklılaşmasının geç aşamalarında, miR-26a SMAD1 transkripsiyon faktörünü hedef alarak bu olayı negatif olarak regüle etmiş ve alkali fosfataz,

tip I kolajen, osteokalsin ve osteopontin gibi kemik belirleyici genlerin aşağı regülasyonunu sağlamıştır (E. Luzi,2008).

Özellikle, birçok miRNA'nın MKH'lerin osteojenik diferansiyasyonunda pozitif regülatörler olarak işlev gördüğü bulunmuştur. MiR-196a, hedef geni HOXC8 aracılığıyla osteojenik diferansiyasyonu artırdığı gösterilmiştir (Y.J. Kim,2009). Benzer şekilde, miR-210, transformasyon büyüme faktörü- β (TGF- β)/aktivin sinyal yollarında ACVR1b'yi inhibe ederek osteojenik diferansiyasyonu artırmıştır (Y. Mizuno,2009). Ayrıca, yeni bir miRNA olan miR-2861, histon deasetilaz 5 ifadesini inhibe ederek BMP2'nin indüklediği ST2 osteojenik diferansiyasyonu teşvik etmiştir. MiR-148b, özel bir 3D substatta insan MKH'lerinin osteojenik diferansiyasyonu ile ilişkili miRNA'lar grubunda bulunmuştur. Dahası, let-7, miR-24, -125b ve -138 gibi bir miRNA alt kümesi, MKH'lerin osteojenik diferansiyasyonunu platelet kaynaklı büyüme faktörü yoluyla teşvik etmiştir (H. Li,2009, L.A. Goff,2008).

Bir araya getirildiğinde, osteojenik bir miRNA sınıfının osteoblast diferansiyasyon biyomarkerleri olarak potansiyel adaylar olabileceği ve osteojenik bozukluklar için önleyici veya terapötik ajanların geliştirilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

miRNA'nın MSC'lerin Kondrojenik Diferansiyasyonundaki Rolü

MSC'lerin kondrojenezinde birçok miRNA'nın rolü belirlenmiştir. Mikrodizi analizi ile kondrojenik diferansiyasyon sırasında beş miRNA (hsa-miR-130b, hsa-miR-152, hsa-miR-28, hsa-miR-26b ve hsa-miR-193b) farklı şekilde ifade edilmiştir ve bunlardan dördü gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu analizi ile doğrulanmıştır. Bu çalışmanın ek sonuçları, hsa-miR-130b, hsa-miR-152, hsa-miR-28 ve hsa-miR-26b'nin potansiyel hedeflerinin, COL4A1, COL2A1 ve COL6A1 gibi kıkırdak oluşumunda yer alan genler olduğunu önermiştir. Başka bir mikrodizi analizinde, miR-140'ın kondrositler ile MSC'ler arasında en büyük ifade farklılığına sahip olduğu bulunmuştur. MSC'lerin kondrojenezinde, miR-140 ifadesi SOX9 ve COL2A1 ifadeleriyle paralel olarak artmıştır. Daha önce belirtilen bulgularla tutarlı olarak, başka bir grup, miR-140'ın kıkırdak gelişimi sırasında ifade edildiğini ve bunun muhtemelen RUNX2'nin ko-represörü olabilen histon deasetilaz 4'ün inhibisyonu yoluyla gerçekleştiğini bulmuştur. Ayrıca, miR-199a'nın SMAD1 transkripsiyon faktörünü doğrudan hedef alarak erken kondrojenizi baskıladığı bulunmuştur (S. Miyaki ,2009, L. Tuddenham ,2006,- E.A. Lin,2009).

miRNA'nın MSC'lerin Adipojenik Diferansiyasyonundaki Rolü

Birçok miRNA'nın MSC'lerin adipojenik diferansiyasyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Önceki çalışmalar, tek bir miRNA'nın modülasyonunun adipojenik öncü hücrelerden adipositlerin oluşumunu teşvik edebileceğini önermektedir. MiR-103 ve miR-107 (gen dizilimlerinde neredeyse ayırt edilemez)

asetil-CoA ve lipid metabolizmasında yer alan birçok geni hedef alması beklenmektedir. MiR-143'ün, LIF sinyal yollarında bir ara madde olan ERK5 genini hedefleyerek adipojenik diferansiyasyona dahil olduğu bildirilmiştir. MiR-138'in adipojenik diferansiyasyon sırasında önemli ölçüde aşağı regüle olduğu bulunmuş ve E1A benzeri diferansiyasyon inhibitörü 1'in ifadesinin, insan yağ dokusu kaynaklı MSC'lerin (hAD-MSC'ler) adipositlere diferansiyasyonundaki miR-138 ile ters korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. MiR-24, BMP2'nin MSC'leri adiposit hattına yönlendirmesini artırmış ve BMP2 tarafından indüklenen G1 duraklamasını güçlendirmiştir. Buna karşın, miR-31, adiposit diferansiyasyonu sırasında CCAAT/activator-binding protein α (bir adiposit diferansiyasyon faktörü) ifadesini hem transkripsiyonel hem de translasyonel düzeyde aşağı regüle ederek ters bir etki göstermiştir (C. Esau, 2004; Z. Yang, 2011; F. Sun, J, 2009).

Sonuç

Sonuç olarak, farklılaşma sürecinde miRNA katılımını destekleyen çok sayıda kanıt vardır, ancak ilgili mekanizmalar hala yeterince anlaşılmamıştır. Spesifik miRNA'lar tarafından düzenlenen farklılaşmasının mekanizmalarının yanı sıra ifadelerini düzenleyebilen uyaranların anlaşılması, yeni tedaviler geliştirmek ve yaşam tarzlarına rehberlik etmek için önemli olacaktır. Yeni miRNA'ları keşfetmeyi ve gen hedefleri üzerindeki karmaşık moleküler aktivitelerini anlamayı amaçlayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu bağlamda, dokuya özgü MKH biyolojisi hakkında bilgi ve miRNA'lar, diğer kodlamayan RNA sınıfları ve hedef genleri arasındaki karmaşık ilişkiler hakkında derin bir anlayış gereklidir. Ayrıca, spesifik patolojik koşullardaki değiştirilmiş miRNA'larla ilgili verilerin deneysel olarak belirlenmiş işlevsel aktiviteleriyle çaprazlanması, kemik bozukluklarında miRNA taklitleri veya antago-miRNA'ların kullanımına dayalı klinik yaklaşımları da yönlendirebilir.

Referanslar:

- A. Schoolmeesters, T. Eklund, D. Leake, *et al.* Functional profiling reveals critical role for miRNA in differentiation of human mesenchymal stem cells PLoS One, 4 (2009), p. e5605.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 2004;116:281–297.
- Bofill-De Ros X, Vang Ørom UA. Recent progress in miRNA biogenesis and decay. RNA Biol. 2024 Jan;21(1):1–8. doi: 10.1080/15476286.2023.2288741. Epub 2023 Nov 29.
- C. Esau, X. Kang, E. Peralta, *et al.* MicroRNA-143 regulates adipocyte differentiation J Biol Chem, 279 (2004), pp. 52361–52365
- Caplan AI. Why are MKHs therapeutic? New data: new insight. J Pathol. 2009;217:318–324.
- Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. Nat Genet. 2006;38:228–233.
- Conrad T, Marsico A, Gehre M, et al. Microprocessor activity controls differential miRNA biogenesis in vivo. Cell Rep. 2014;9(2):542–554. doi: 10.1016/j.celrep.2014.09.007.
- Dykxhoorn DM. MicroRNAs and metastasis: little RNAs go a long way. Cancer Res. 2010;70:6401–6406.
- E. Luzi, F. Marini, S.C. Sala, I. Tognarini, G. Galli, M.L. Brandi Osteogenic differentiation of human adipose tissue-derived stem cells is modulated by the miR-26a targeting of the SMAD1 transcription factor J Bone Miner Res, 23 (2008), pp. 287–295
- E.A. Lin, L. Kong, X.H. Bai, Y. Luan, C.J. Liu miR-199a, a bone morphogenic protein 2-responsive MicroRNA, regulates chondrogenesis via direct targeting to Smad1 J Biol Chem, 284 (2009), pp. 11326–11335
- F. Sun, J. Wang, Q. Pan, *et al.* Characterization of function and regulation of miR-24-1 and miR-31. Biochem Biophys Res Commun, 380 (2009), pp. 660–665
- Felli N, Fontana L, Pelosi E, et al. MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down-modulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:18081–18086.
- Greco SJ, Rameshwar P. MicroRNAs regulate synthesis of the neurotransmitter substance P in human mesenchymal stem cell-derived neuronal cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104:15484–15489.
- H. Inose, H. Ochi, A. Kimura, *et al.* A microRNA regulatory mechanism of osteoblast differentiation Proc Natl Acad Sci U S A, 106 (2009), pp. 20794–20799
- H. Li, H. Xie, W. Liu, *et al.* A novel microRNA targeting HDAC5 regulates osteoblast

- differentiation in mice and contributes to primary osteoporosis in humans J Clin Invest, 119 (2009), pp. 3666-3677
- Hu R, Li H, Liu W, Yang L, Tan YF, Luo XH. Targeting miRNAs in osteoblast differentiation and bone formation. Expert Opin Ther Targets. 2010;14:1109–1120.
- J. Huang, L. Zhao, L. Xing, D. Chen MicroRNA-204 regulates Runx2 protein expression and mesenchymal progenitor cell differentiation Stem Cells, 28 (2010), pp. 357-364
- Kloosterman WP, Lagendijk AK, Ketting RF, Moulton JD, Plasterk RH. Targeted inhibition of miRNA maturation with morpholinos reveals a role for miR-375 in pancreatic islet development. PLoS Biol. 2007;5:e203.
- Krichevsky AM, Sonntag KC, Isacson O, Kosik KS. Specific microRNAs modulate embryonic stem cell-derived neurogenesis. Stem Cells. 2006;24:857–864.
- L. Tuddenham, G. Wheeler, S. Ntounia-Fousara, *et al.* The cartilage specific microRNA-140 targets histone deacetylase 4 in mouse cells.FEBS Lett, 580 (2006), pp. 4214-4217
- L.A. Goff, S. Boucher, C.L. Ricupero, *et al.* Differentiating human multipotent mesenchymal stromal cells regulate microRNAs: prediction of microRNA regulation by PDGF during osteogenesis Exp Hematol, 36 (2008), pp. 1354-1369
- Lakshmipathy U, Hart RP. Concise review: microRNA expression in multipotent mesenchymal stromal cells. Stem Cells. 2008;26:356–363.
- Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. Cell. 2005;120:15–20.
- Miranda KC, Huynh T, Tay Y, *et al.* A pattern-based method for the identification of MicroRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes. Cell. 2006;126:1203–1217.
- Pedersen IM, Cheng G, Wieland S, *et al.* Interferon modulation of cellular microRNAs as an antiviral mechanism. Nature. 2007;449: 919–922.
- Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, *et al.* Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. Science. 1999;284:1168–1170.
- Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. Science. 1997;276:71–74.
- S. Miyaki, T. Nakasa, S. Otsuki, *et al.* MicroRNA-140 is expressed in differentiated human articular chondrocytes and modulates interleukin-1 responses Arthritis Rheum, 60 (2009), pp. 2723-2730
- Singh SK, Kagalwala MN, Parker-Thornburg J, Adams H, Majumder S. REST maintains self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. Nature. 2008;453:223–227.
- Stadler BM, Ruohola-Baker H. Small RNAs: keeping stem cells in line. Cell. 2008;132:563–566.

- Tay YM, Tam WL, Ang YS, et al. MicroRNA-134 modulates the differentiation of mouse embryonic stem cells, where it causes posttranscriptional attenuation of Nanog and LRH1. *Stem Cells*. 2008; 26:17–29.
- Y. Mizuno, K. Yagi, Y. Tokuzawa, *et al.* miR-125b inhibits osteoblastic differentiation by down-regulation of cell proliferation *Biochem Biophys Res Commun*, 368 (2008), pp. 267-272
- Y. Mizuno, Y. Tokuzawa, Y. Ninomiya, *et al.* miR-210 promotes osteoblastic differentiation through inhibition of AcvR1b *FEBS Lett*, 583 (2009), pp. 2263-2268
- Y.J. Kim, S.W. Bae, S.S. Yu, Y.C. Bae, J.S. Jung miR-196a regulates proliferation and osteogenic differentiation in mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue *J Bone Miner Res*, 24 (2009), pp. 816-825
- Z. Li, M.Q. Hassan, S. Volinia, *et al.* A microRNA signature for a BMP2-induced osteoblast lineage commitment program *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105 (2008), pp. 13906-13911
- Z. Yang, C. Bian, H. Zhou, *et al.* MicroRNA hsa-miR-138 inhibits adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells through adenovirus EID-1 *Stem Cells Dev*, 20 (2011), pp. 259-267
- Zhang B, Pan X, Anderson TA. MicroRNA: a new player in stem cells. *J Cell Physiol*. 2006;209:266–269.
- Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis. *Nature*. 2005;436:214–220.