

SAĞLIK BİLİMLERİNDE ULUSLARARASI ÇALIŞMALAR

EDİTÖRLER

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

Mart 2024

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

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

Birinci Basım / First Edition • © Mart 2024

ISBN • 978-625-6644-74-8

© 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.serüvenyayınevi.com

e-mail: serüvenyayınevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

SAĞLIK BİLİMLERİNDE ULUSLARARASI ÇALIŞMALAR

Mart 2024

Editörler

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

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

ESER METAL KARSİNOGENEZİNDE NRF2 SİNYAL YOLU: BAKIR

Suat ÇAKINA..... 1

BÖLÜM 2

KALP MORFOLOJİSİ, PATOLOJİLERİ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLARI

Yusuf SEÇGİN, Şeyma TOY 13

BÖLÜM 3

İSTATİSTİKLERLE TÜRKİYE'DE ÇOCUK SAĞLIĞININ ANALİZİ

Bahar ÇOLAK, Berrin GÖGER, İlknur KAHRİMAN..... 19

BÖLÜM 4

ALFA LİPOİK ASİDİN FARKLI KANSER TÜRLERİNDEKİ ETKİ
MEKANİZMASININ İNCELENMESİ

Ozan ALDEMİR, Elif Esra ALTUNER 41

BÖLÜM 5

MİTOFAJİ: KADMİYUM VE ÇİNKO ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

Suat ÇAKINA..... 51

BÖLÜM 6

KULAK MORFOLOJİSİ VE KLİNİK ANATOMİSİNE GÜNCEL BAKIŞ

Jemal HUDAYKULİYEV, Yusuf SEÇGİN, Nesibe YILMAZ 65

BÖLÜM 7

ZİZİPHUS JUJUBE'NİN (HÜNNAP) BESİN ÖGESİ KOMPOZİSYONU
VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Muhammed Enes KARTAL..... 81

BÖLÜM 8

GÜNCEL VE DİNAMİK EGZERSİZ REÇETESİ İLKESİ: FITT-CORRECT

Ümran ARICAN, Mesut ERGAN..... 97

BÖLÜM 9

ÇİNKO EKSİKLİĞİ VE KANSER RİSKİ

Suat ÇAKINA..... 113

BÖLÜM 10

KEDİ VE KÖPEKLERDE AMİNO ASİTLERİN METABOLİZMASI VE
KLİNİK KULLANIMLARI

Gizem GÖNÜLVEREN, Gamze GÜLTEKİN, Mehmet GÜLTEKİN 127

BÖLÜM 11

BALIKLARDA BULUNAN AĞIR METALLERİN HALK SAĞLIĞI
AÇISINDAN ÖNEMİ

Nermin RÜSTEMLİ, Rabia Mehtap TUNCAY 149

BÖLÜM 12

BALIKLARDA ZONOTİK HASTALIKLAR: ÖNLENMESİ VE
KONTROLÜ

Gamze GÜLTEKİN 171

BÖLÜM 1

ESER METAL KARSİNOGENEZİNDE NRF2 SİNYAL YOLU: BAKIR

Suat ÇAKINA¹



1. GİRİŞ

İnsanlar ve hayvanlar sıklıkla hava kirleticiler, pestisitler ve ağır metaller gibi çevresel kirleticilere maruz kalmaktadır. Ağır metaller mikroorganizmalar tarafından parçalanmadıkları ve dolayısıyla ekosistemde biriktikleri için çevresel açıdan stabil kirleticilerdir (Iğiri et al., 2018; Masindi & Muedi, 2018). Ağır metaller doğal ve antropojenik kaynaklardan köken alabilir ve metal elementin türüne bağlı olarak insan vücudunun çeşitli doku ve organlarında birikebilir (Genchi, Sinicropi, Lauria, Carocci, & Catalano, 2020; Sarkar et al., 2013). Kronik hastalıkların %70 ila 90'ından çevresel kirleticilerle temas sorumludur. Çevre kirliliğinin dış kaynakları kadar endojen kaynakları da hücreler için sürekli bir tehdittir. Kadmiyum (Cd) gibi kanserojen metaller DNA onarım proteinlerini inhibe edebilir ve bakır (Cu), Cd ve gümüş (Ag) gibi metaller ve elementler serbest radikallerin oluşumuna aracılık eder (Ishida et al., 2017; Zenghui Sun & Han, 2018). Cu ve Ag gibi bazı eser elementler minimal miktarlarda zararlı olmasa da bu elementlerle sürekli temas halinde olunması ve vücutta birikmesi olumsuz etkilere neden olabilir. Vücutta ağır metal birikmesi, metabolik sendrom, nörodejeneratif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserler gibi çeşitli kronik hastalıkların riskini artırabilir. Metal karsinogenez mekanizması hakkında yapılan çalışmalara göre ağır metallerin neden olduğu oksidatif stres, ağır metallerin kanserojen etkilerinde önemli bir rol oynayabilir (Ishida et al., 2017; Sarkar et al., 2013). Dolayısıyla hücrelerin oksidatif stresi yönetme etkinliği, hücrelerin antioksidan savunma sistemlerine bağlıdır. Reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot -}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($\cdot OH$), singlet oksijen (IO_2) ve peroksil radikali (LOO^{\cdot}) gibi oksijenin indirgenmesinden türetilen türleri ifade eder. Normal koşullarda, ROS genellikle solunum zinciri aktivitesinin bir sonucu olarak oluşur, ancak ağır metallerin bileşimleri gibi ROS üretiminin ekzojen uyarıcıları sitozoldeki prooksidan bileşik seviyelerini 50 kata kadar artırabilir (Emami et al., 2022; Xu et al., 2021).

Aşırı reaktif moleküllerin nötralize edilememesi ve dolayısıyla vücuttaki aşırı ROS, hücre yapılarının ve lipitler, proteinler, DNA gibi moleküllerin hasar görmesine ve sonuçta farklı organ kanserleri gibi çok çeşitli kronik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Tümör hücrelerinde yüksek ROS seviyeleri, lipitlerin peroksidasyonunu, yapısal ve fonksiyonel proteinlerin modifikasyonlarını ve enzimlerin (antioksidanlar, ATPazlar, vb.) inaktivasyonunu indükler. Sitozol ve organellerdeki bu değişiklikler, içsel ve dışsal apoptoz, nekroz veya otofaji yollarıyla hücre ölümüne yol açabilir (Yang et al., 2020).

Ayrıca, kanserin ilerlemesi ve metastazı ile farklı yollar ilişkilidir ve bunların arasında anjiyogenez veya neovaskülarizasyon, malignitelerin büyümesi ve yayılmasında önemli bir adım olarak kabul edilir. Çeşitli çalışmalar ROS aracılı redoks sinyallemesinin anjiyogenezde anahtar bir role sahip olduğunu göstermiştir. Patolojik durumlarda, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

(NADPH) oksidaz ve mitokondriyal elektron taşıma zinciri reaksiyonlarını içeren iki ana endojen ROS kaynağı, ROS'un aşırı üretimine ve dolayısıyla anjiyogeneze katkıda bulunur (Ushio-Fukai & Nakamura, 2008).

Redoks olaylarını (oksidatif ve anti-oksidatif olaylar) modüle etmek için fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)/Akt (protein kinaz B), mitojenle aktifleşen protein kinazlar gibi çeşitli sinyal yolları vardır. (MAPK), nükleer faktör- κ B (NF- κ B), tümör baskılayıcı p53 ve nükleer faktör (eritroid türevli 2)-benzeri 2 (Nrf2)/elch benzeri-ECH ile ilişkili protein 1 (Keap1). Sonuncusu, Nrf2, antioksidatif yanıtlarda yer alan zorunlu bir transkripsiyon faktörüdür ve faz II detoksifiye edici enzimlerin (örneğin, NAD(P)H kinon oksidoredüktaz-1 [NQO1]), ROS'u doğrudan ortadan kaldıran savunma enzimlerinin (örneğin, GSH peroksidaz (GPX), tiyol içeren sistemler (örn., γ -glutamat sistein ligaz (GCL)) ve hücrel stres tepkisi proteini hem oksijenaz-1 (HO-1)). Faz II detoksifiye edici enzimler, güçlü nihai kanserojenler olabilecek reaktif elektrofilleri nötralize eder ve oksidatif hasara karşı sürekli koruma sağlayabilir. Nrf2 çoğunlukla ROS gibi bir dizi oksidatif ve elektrofilik uyaran ve ağır metaller gibi ksenobiyotikler tarafından aktive edilir (Emami et al., 2022; Y. J. Guo et al., 2020).

Yüksek Nrf2 aktivitesinin, kanserler gibi oksidatif stresin patogeneze katkıda bulunduğu hastalıkları önleme mekanizmalarını ele almak amacıyla çeşitli çalışmalar yürütülmektedir. Ayrıca in vivo çalışmalar Nrf2 geninin ortadan kaldırılmasının kanserlere karşı duyarlılığı arttırdığını ortaya koymuştur. Öte yandan bazı kanser türlerinde Nrf2 veya Keap1 gen mutasyonlarının Nrf2 aktivitesini arttırdığı, kemoterapiye direnç ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca promotör metilasyonu, metabolik modifikasyonlar ve epigenetik KEAP1 promotörü susturulması gibi diğer faktörler Nrf2 hiperaktivasyonuna neden olabilir. Böylece Nrf2 inhibisyonunun kanser tedavisinde de kullanılabileceği öne sürüldü. Artan kanıtlar, ağır metallerin, özellikle oksidatif stres ve ROS üretimi yoluyla normal hücrelerin transformasyon hücrelerine dönüşümünde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca tümör anjiyogenezini ve ilerlemesini indüklemek için yüksek ROS seviyeleri gereklidir (Emami et al., 2022; Y. J. Guo et al., 2020; Masindi & Muedi, 2018; X. Zhang, Wang, Wu, & Cong, 2020). Bu bölümde, Nrf2 sinyal yoluna odaklanarak bir eser element olan Cu metalinin oksidatif stres ve anjiyogenezdeki karsinogenezdeki rolünü inceleyeceğiz.

2. NRF2 SİNYAL SİSTEMİ

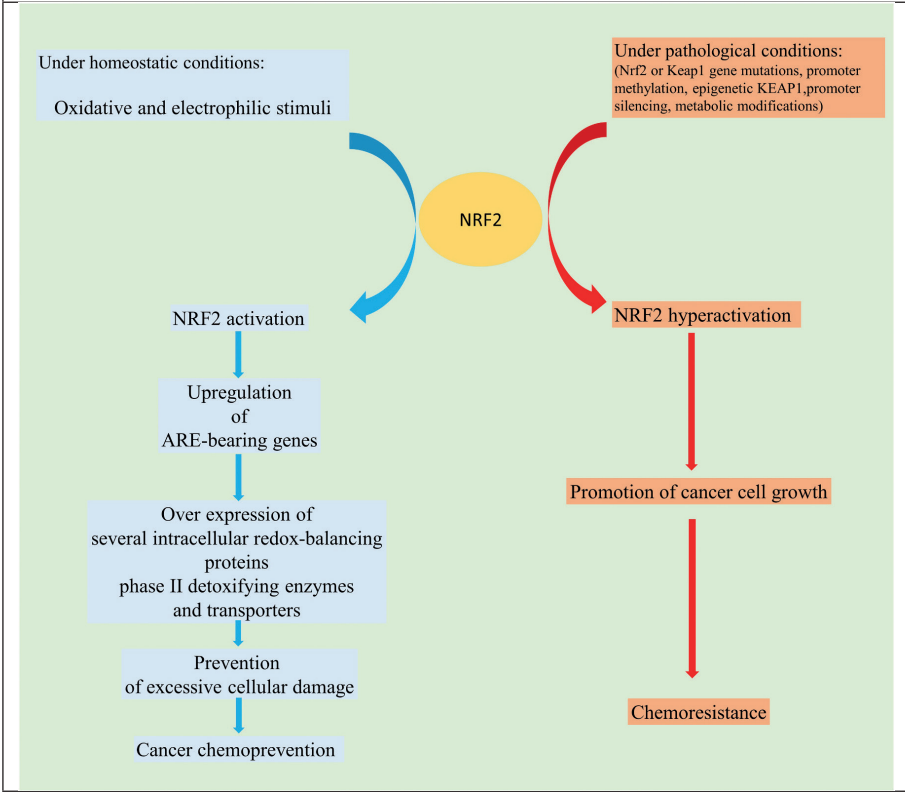
Elektrofil duyarlı element (EpRE) aracılı gen ekspresyonu, ROS ve elektrofilik bileşiklere karşı temel bir hücrel savunma mekanizmasıdır. Cap'-n'-collar (CNC) transkripsiyon faktörleri ailesine ait olan Nrf2, bir EpRE bağlama transkripsiyon kompleksinin önemli bir elemanı olarak bilinmektedir. Nrf2 sinyal sisteminin fonksiyonel bileşenleri şunları içerir: Nrf2 proteini (Keap1)

ve hedef genlerin düzenleyici bölgesi içindeki antioksidan duyarlı eleman (ARE). Nrf2 aktivasyonu ile indüklenebilen 100'den fazla gen vardır ve bunların çoğu aşağıdaki beş ana kodlayıcı gen grubuna girer: antioksidan proteinler, demir metabolizması proteinleri, stres tepki proteinleri, ilaç taşıyıcıları ve detoksifikasyon enzimleri. Nrf2, hücre içi redoks homeostazisini korur ve HO-1 ve fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz (Gpx4) gibi antioksidan enzimlerle ilişkili oksidatif ilişkili hasarları azaltır. Aktive edilmiş Nrf2 ve artan Nrf2 ile ilgili yanıtlar, NADPH oksidaz 4 (NOX4) ekspresyonunu baskılayarak ve ROS üretimini azaltarak yaralı hücreleri kurtarabilir (Emami et al., 2022; Zehang Sun, Xie, Wang, Hu, & Cheng, 2018).

Fizyolojik koşullar altında Nrf2 aktivitesi, Neh2 alanı aracılığıyla Nrf2'ye bağlanan inhibitör Keap1 tarafından yapısal olarak bastırılır. Nrf2'nin N-terminal kısmını oluşturan Neh2, Nrf2 ile Keap1'in Kelch kısmı arasındaki etkileşimde yer alan ve Nrf2'nin verimli bir şekilde her yerde bulunması için uygun görünen iki motiften oluşur (Chowdhry et al., 2013; Zehang Sun et al., 2018).

Keap1, Nrf2'ye bağlanarak Nrf2'nin ubiquitin bağımlı bozulmasına yardımcı olur ve böylece Nrf2'nin çekirdeğe transferini engeller. Nrf2-keap1, homeostatik ortamın korunmasında ve hücrel stres sinyallerinin senkronize edilmesinde ve H₂O₂ ve ROS gibi hücrelere zararlı moleküllerin fizyolojik konsantrasyonlarının korunmasında rol oynar. Oksidatif stres Nrf2-Keap1'in ayrılmasına neden olur. Böylece bağlanmamış Nrf2 çekirdeğe girer ve hedef genlerin promoterindeki ARE'lere bağlanır. Nrf2'nin hedef genleri, NQO1, HO-1, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), GSH ve NADPH-kinon oksidoredüktaz dahil olmak üzere oksidatif ajanların detoksifikasyonunda rol oynayan protein ve enzim genleridir. Nrf2, elektrofillerin ve glukuronidasyon enzimlerinin güçlü bir temizleyicisi olan glutatyonu indükleyerek hücrelerin ksenobiyotik toksinlere karşı korunmasında önemli bir rol oynar. (Şekil 1.) (Chowdhry et al., 2013; Emami et al., 2022; Sajadimajd & Khazaee, 2018)

Şekil 1: NRF2'nin kanser kemoprevensiyonu ve kemorezistansındaki rolü (Emami et al., 2022).



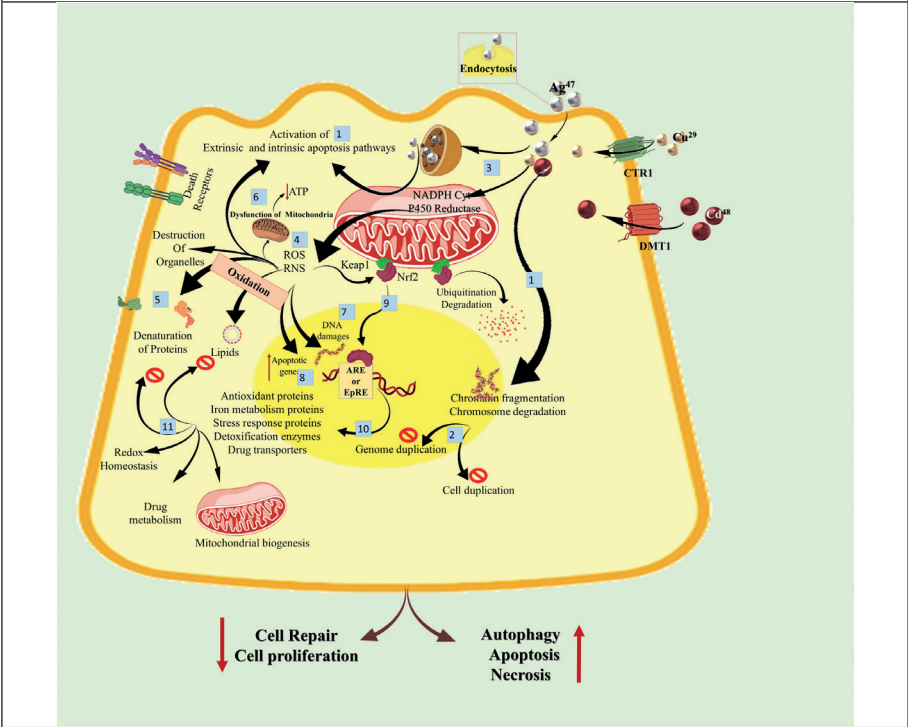
3. BAKIR

Temel bir eser element olarak bilinen bakır, insanlar, hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalar dahil tüm canlı organizmaların sağlığında vazgeçilmez rol oynar. Cu kirliliği doğal ve antropojenik kaynaklardan kaynaklanabilir ve bunların en önemlileri Cu metali üreten veya kullanan fabrikalar, madencilik, fosil yakıtların ve atıkların yakılması, evsel atık su, boru hattı kirliliği, fosfatlı gübre üretimi, odun üretimi, volkanlar, deniz serpintileri, orman yangınları ve bitki örtüsünün çürümesi (Campillo-Cora, Soto-Gómez, Arias-Estévez, Bååth, & Fernández-Calviño, 2021).

Bakır, hücre çoğalması, hücre solunum, hücre oksidasyon ve redüksiyon olayları, anjiyogenez, hücre göçü, sinyal iletimi, bağışıklık sistemi modülasyonu ve otofaji gibi birçok biyolojik süreç için gereklidir. Aslında bakır, biyolojik süreçlerde yer alan enzimlerin yapısının bir kofaktörü veya parçası olarak, canlı organizmaların gelişmesinde ve büyümesinde önemli bir rol oynar. Bu eser metal metabolik süreçlerle sentezlenemediği veya yok edilemediği için

insan vücuduna dış kaynaklardan sağlanması gerekmektedir. Bakırın oksidasyon durumları Cu^{+1} (bakır denir) ve Cu^{2+} (bakır denir) şeklindedir. Diyetteki Cu esas olarak Cu^{+} 'ya indirgenen ve ince bağırsak enterositleri tarafından emilen Cu^{2+} formundadır. Cu'nun emilmesi, tüm ökaryotlarda enterositler tarafından ifade edilen bir plazma membran proteini olan bakır taşıyıcı 1 (CTR1) adı verilen yüksek afiniteli taşıyıcı aracılığıyla gerçekleştirilir. Cu, bağırsak hücrelerine girdikten sonra, Cu taşıyan ATPase A (ATP7A) tarafından portal damara aktarılır. Cu'yu karaciğere taşıyan plazma proteinleri olan albümin ve transkupreine bağlanır. Karaciğer Cu'yu (yukarıda bahsedilen plazma proteinlerine bağlı) farklı organ ve dokulara dağıtır. Ayrıca hepatositlerdeki ATP7B, safra kanalı yoluyla atılmak üzere fazla bakırı safraya aktarır. Cu, CTR1 yoluyla organ ve doku hücrelerine girer (Şekil 2) (Attar, 2020; Campillo-Cora et al., 2021; Emami et al., 2022).

Şekil 2: Bakır apoptozu artırır ve hücre çoğalmasını azaltır (Emami et al., 2022).



Dikkate değer bir nokta, CTR1'in seçici olarak Cu^{+} 'nın bir konsantrasyon gradyanı boyunca içeriye doğru akışına izin vermesidir. Cu, hücrelerin içinde glutatyona (GSH) veya Cu şaperonlarına bağlanır ve hücrelerin farklı bölümlerine aktarılır. Bu şekilde bakır, enzim kofaktörü veya enzim yapısının bir parçası olarak hücrelerde temel faaliyetlerini yerine getirir. Cu'nun birçok

yaşamsal süreçte önemli bir role sahip olmasına rağmen, homeostazisi bozulduğunda ciddi bozukluklara neden olabilir. Beslenme kirliliği veya kalıtsal hastalıklara bağlı olarak Cu emiliminin azalması veya artması, Cu homeostazisinin düzensizliğine yol açabilir (Taylor et al., 2020).

4. BAKIR VE NRF2 SİNYAL YOLU

Bakır, çeşitli oksidasyon indirgeyici enzim sistemlerinin vazgeçilmez bir bileşenidir. Bu enzimlerden bazıları şunlardır: SOD, serüloplazmin, selenyum bağlı glutatyon peroksidaz, glutatyon, CAT ve metalotiyonein. Bu enzimler oksidan savunma sisteminin bileşenleridir. Serbest bakır (plazma ve hücre proteinleri ile birleşmez) oksidatif aktiviteye sahiptir ve aşırı ROS üretimine neden olabilir. Bakırın oksidatif aktivitesi bazı kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Aksine bakırın hücreler, dokular ve kan proteinleriyle olan kompleksleri oksidatif stresi önleyebilir. Araştırmalar, bakır eksikliğinin oksidan savunma sisteminin bileşenlerini bozduğunu ve sonuç olarak ROS üretiminin artmasına ve lipit, DNA ve proteinlerde oksidatif hasara yol açtığını göstermiştir. Benzer şekilde Cu toksisitesi önemli oksidatif strese ve ardından doku hasarına yol açabilir. Bakır toksisitesinin neden olduğu oksidatif stres, redoks reaktivitesinin bir sonucu olacaktır. Örneğin, serbest bakır veya düşük moleküler ağırlıklı bakır kompleksleri, süperoksit anyonu ile H₂O₂ arasındaki reaksiyonu katalize edebilir ve hidrosil radikallerini üretebilir. Ayrıca, bakırın sisteinlerin serbest tiyoller ile bağlanması nedeniyle proteinlerin oksidasyonu ve proteinler arasındaki çapraz bağlantılar, proteinlerin aktivitesinin bozulmasına ve sonuçta hastalığa neden olabilir (Şekil 2) (Cadiou et al., 2017; Campillo-Cora et al., 2021; Emami et al., 2022).

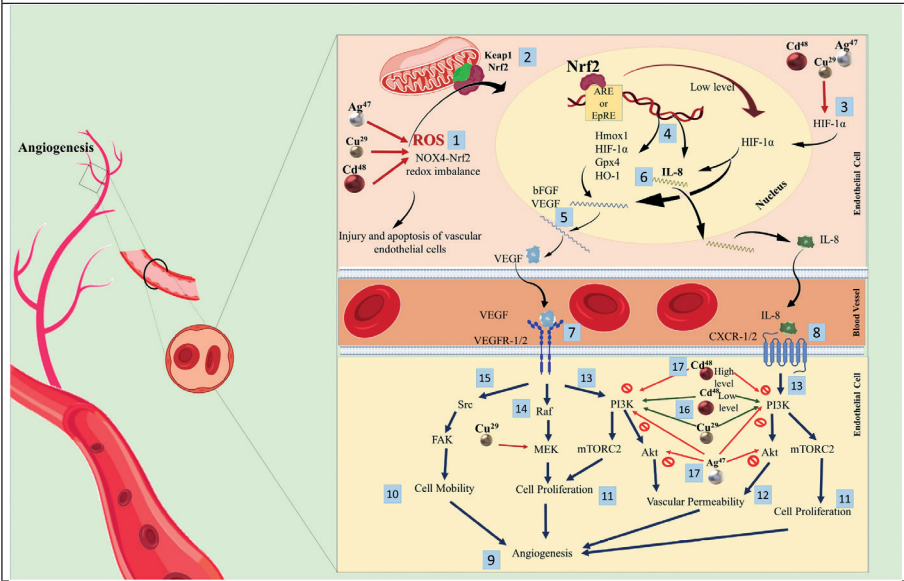
Çok sayıda çalışma, vücuttaki yüksek bakır seviyelerinin tiroid, akciğer, mide, boyun mesane, ağız, pankreas, kafa, meme, rahim ağzı ve yumurtalık kanserleri dahil olmak üzere çeşitli kanserlerle ilişkili olduğunu göstermiştir. Kanser hastalarında serum ve tümördeki bakır düzeyinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu belgelendi. Bazı kanserlerde serum bakır düzeyi kanserin evresi ve ilerlemesi ile ilişkilidir ve buna bağlı olarak bazı malignensilerde remisyon dönemlerinde bakır düzeyinde azalma rapor edilmiştir. Bakırın biyolojik süreçlerdeki vazgeçilmez rolü göz önüne alındığında, hücre çoğalması, redoks olayları, anjiyogenez ve bağışıklık sisteminin modülasyonu, bu metalin düzensiz homeostazisinin karsinogenezle birlikte olması şaşırtıcı değildir. Düzensiz bakır homeostazisi, aşağıda açıklanan en az iki karakteristik olay yoluyla kanserin ilerlemesini içerir (Emami et al., 2022; Shanbhag et al., 2021).

5. PROLİFERASYON YOLU

Bakır, MAPK-hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar (ERK) veya sıçan sarkomu-Hızlı Hızlandırılmış Fibrosarkom (RASRAF-MEK-ERK) yolu olarak da bilinen, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) yolunu uyarabilir. Hücre proliferasyonu, farklılaşması ve farklı hücre fonksiyonların düzenlenmesi

gibi biyolojik süreçler. Bu yoldaki bir kinaz olan MEK1, bakır için yüksek afiniteye sahip bir bağlanma bölgesi içerir (Achkar et al., 2018). Bakırın MEK1'e bağlanması ERk1/2'nin fosforilasyonuna yol açabilir ve sonuç olarak hücre çoğalması meydana gelir. Bu nedenle artan bakır seviyesi, MAPK yolağının yüksek aktivitesiyle sonuçlanır ve ardından tümör büyümesini destekler. Ayrıca MAPK, Nrf2-Keap1 sinyal aktivasyonunun ve Nrf2/MAPK yolu yoluyla oksidatif stresin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. NRF2 geleneksel olarak bir tümör baskılayıcı olarak kabul edilirken, son zamanlarda yapılan birkaç çalışma NRF2 yolağının aşırı aktivasyonunun hem normal hem de kötü huylu hücreleri oksidatif strese ve kemoterapi ve radyoterapi gibi antikanser tedavilere karşı koruyarak hayatta kalmalarını destekleyen bir ortam yaratabileceğini göstermektedir. Özetle, bakır homeostazındaki bir dengesizlik MAPK/Nrf2 sinyal yolağının düzensizleşmesine ve dolayısıyla kanserli hücre büyümesinin teşvik edilmesine yol açabilir (Şekil 3) (Emami et al., 2022; Milkovic, Zarkovic, & Saso, 2017).

Şekil 3: Bakır oksidatif stresi indükler, oksidan/antioksidan dengesini bozar ve Nrf2 antioksidan savunma yanıtını aktive eder (Emami et al., 2022).



6. DAMARLANMA

Bakır, 1) vasküler endotelial hücrelerin proliferasyonunu uyarmak (ilk adım) dahil olmak üzere birçok pro-anjiyogenez yanıtını indükleyebilir. 2) anjiyogenezin, fibronektin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve temel fibroblastik büyüme faktörü (bFGF) gibi çeşitli anjiyojenik faktörlerin üretiminin uyarılması, 3) Fosfatidilinositol-3-Kinazın (PI3K) aktivasyonu ve

VEGF sinyal yolunda Protein kinaz B (Akt), 4) Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'i (HIF-1) stabilize eden proanjyogenik genlerin ekspresyonunu artırır, 5) Lisil oksidazın (LOX, bakıra bağlı bir enzim) aktivasyonu yoluyla hücre dışı matris yeniden yapılanmasını teşvik eder) ve FGF-1'in salınmasını kolaylaştırmak (Barui, Nethi, Haque, Basuthakur, & Patra, 2019). Nrf2 sinyallemesinin anjiyogenezdeki rolü Zi Guo ve ark. tarafından incelenmiştir. ve bakırın, Nrf2 sinyalleme düzeyinin artması yoluyla kanser anjiyogenezinde ve metastazında rol oynayabileceğini öne sürdü (Z. Guo & Mo, 2020). ROS'un anjiyogenez üzerindeki etkisi doza bağımlıdır ve ROS'un artan veya azalan seviyesi anjiyogenez bozabilir. Dolayısıyla Nrf2 sinyal yolu, ROS seviyesini düzenleyerek anjiyogenez destekleyebilir (Şekil 3). Aslında Nrf2 sinyallemesinin dengeli bir endotelial anjiyojenik tepkinin sürdürülmesi için gerekli olduğunu ortaya çıkarmıştır. Buna göre birçok anjiyojenik süreç, Nrf2 sinyalinin bozulmasından önemli ölçüde ödün verebilir. Çeşitli çalışmalar, Nrf2'nin meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, mide kanseri ve özofagus skuamöz hücreli karsinomu gibi bazı kanser hücrelerinin büyümesinde ve metastazında rol oynadığını ortaya çıkarmıştır. Nrf2, 1) Bach1'in heme- ve Fbxo22 aracılı degradasyonunu inhibe etmek, 2) mitokondriyal kalsiyum uniporter regülatörü 1'in (MCUR1) yukarı regülasyonu ve 3) G6PD/HIF-1 α / Notch1 ekseninin yukarı regülasyonu dahil olmak üzere bazı mekanizmalar yoluyla metastatik bir sinyal yolunu aktive edebilir (Emami et al., 2022; H.-S. Zhang et al., 2019).

7. SONUÇ

Ağır metaller/eser elementler, maruziyetin türüne, miktarına ve süresine bağlı olarak, farklı sinyal yolları aracılığıyla çeşitli kanserojen ve/veya anti-kanser etkilere sahip olabileceğinden, bu yolların ele alınması yalnızca yeni terapi ajanlarının tasarımı için önemli olmakla kalmayıp, aynı zamanda kanser tedavisinde ilaç direncinin üstesinden gelinmesine de yardımcı olacaktır. Bunların arasında, Nrf2 sinyal sistemi, kanser patogenezinde ikili bir role sahip olan önemli yollardan biridir: hücrel redoks homeostazisini korumak için toksik maddeleri/karsinojenleri iyileştirebilir veya ortadan kaldıracak şekilde, aynı zamanda dirençli kanser hücrelerinde de yukarı doğru düzenlenir. Bu nedenle, Nrf2'nin içsel kemorezistansa katkıda bulunduğunu ve kemoterapi sırasında bu sinyal yolunun inhibe edilmesinin gerekebileceğini öne sürülmüştür. Yukarıda açıklanan mekanizmalara dayanarak ve bakırın Nrf2 üretimini ve hücre otofajisini tetiklemedeki temel rolü göz önüne alındığında, kanserli hücrelerde bakırın hem ortadan kaldırılması hem de yükseltilmesi kanser tedavisinde etkili olabilir. Bu nedenle, insan hücrelerini yalnızca çevresel etkenlere ve karsinogenezden korumak için değil, aynı zamanda kanser önleme ve tedavi stratejisi olarak korumak için yeni Nrf2 sinyalleme modüle edici ajanları tanımlamak ve optimize etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Achkar, I. W., Abdulrahman, N., Al-Sulaiti, H., Joseph, J. M., Uddin, S., & Mraiche, F. (2018). Cisplatin based therapy: The role of the mitogen activated protein kinase signaling pathway. *Journal of Translational Medicine*, 16(1). doi:10.1186/s12967-018-1471-1
- Attar, T. (2020). A mini-review on importance and role of trace elements in the human organism. *Chemical Review and Letters*, 3(3), 117-130. doi:10.22034/CRL.2020.229025.058
- Barui, A. K., Nethi, S. K., Haque, S., Basuthakur, P., & Patra, C. R. (2019). Recent Development of Metal Nanoparticles for Angiogenesis Study and Their Therapeutic Applications. *ACS Applied Bio Materials*, 2(12), 5492-5511. doi:10.1021 /acsabm.9b00587
- Cadiou, J.-L., Pichat, S., Bondanese, V. P., Soulard, A., Fujii, T., Albarède, F., & Oger, P. J. S. r. (2017). Copper transporters are responsible for copper isotopic fractionation in eukaryotic cells. 7(1), 44533.
- Campillo-Cora, C., Soto-Gómez, D., Arias-Estévez, M., Bååth, E., & Fernández-Calviño, D. (2021). Bacterial community tolerance to Cu in soils with geochemical baseline concentrations (GBCs) of heavy metals: Importance for pollution induced community tolerance (PICT) determinations using the leucine incorporation method. *Soil Biology and Biochemistry*, 155, 108157. doi:https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2021.108157
- Chowdhry, S., Zhang, Y., McMahon, M., Sutherland, C., Cuadrado, A., & Hayes, J. D. (2013). Nrf2 is controlled by two distinct β -TrCP recognition motifs in its Neh6 domain, one of which can be modulated by GSK-3 activity. *Oncogene*, 32(32), 3765-3781. doi:10.1038/onc.2012.388
- Emami, M. H., Sereshki, N., Malakoutikhah, Z., Dehkordi, S. A. E., Fahim, A., Mohammadzadeh, S., & Maghool, F. (2022). Nrf2 signaling pathway in trace metal carcinogenesis: A cross-talk between oxidative stress and angiogenesis. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 254, 109266. doi:https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2022.109266
- Genchi, G., Sinicropi, M. S., Lauria, G., Carocci, A., & Catalano, A. (2020). The Effects of Cadmium Toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11). doi:10.3390/ijerph17113782
- Guo, Y. J., Pan, W. W., Liu, S. B., Shen, Z. F., Xu, Y., Hu, L. L. J. E., & medicine, t. (2020). ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. 19(3), 1997-2007.
- Guo, Z., & Mo, Z. (2020). Keap1-Nrf2 signaling pathway in angiogenesis and vascular diseases. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 14(6), 869-883. doi:https://doi.org/10.1002/term.3053
- Igiri, B. E., Okoduwa, S. I., Idoko, G. O., Akabuogu, E. P., Adeyi, A. O., & Ejiogu, I. K. J. J. o. t. (2018). Toxicity and bioremediation of heavy metals contaminated

ecosystem from tannery wastewater: a review. 2018.

- Ishida, M., Fujimoto, H., Morimoto, T., Mori, S., Toganoh, M., Shimizu, S., & Furuta, H. (2017). Supramolecular dimeric structures of pyrazole-containing meso-oxo carbaphlorin analogues. *Supramolecular Chemistry*, 29(1), 8-16. doi:10.1080/10610278.2016.1158408
- Masindi, V., & Muedi, K. L. J. H. m. (2018). Environmental contamination by heavy metals. 10, 115-132.
- Milkovic, L., Zarkovic, N., & Saso, L. (2017). Controversy about pharmacological modulation of Nrf2 for cancer therapy. *Redox Biology*, 12, 727-732. doi:https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.013
- Sajadimajd, S., & Khazaei, M. (2018). Oxidative Stress and Cancer: The Role of Nrf2. *Curr Cancer Drug Targets*, 18(6), 538-557. doi:10.2174/1568009617666171002144228
- Sarkar, S., Lovett, T., Bertuccelli, L., Vrabie, D., Krucinski, M., & Mijanovic, S. (2013). Smart homes: The role of intelligent diagnostics and control in energy efficient buildings: Green cities. *Mechanical Engineering*, 135(12), 17-21.
- Shanbhag, V. C., Gudekar, N., Jasmer, K., Papageorgiou, C., Singh, K., & Petris, M. J. J. B. e. B. A.-M. C. R. (2021). Copper metabolism as a unique vulnerability in cancer. 1868(2), 118893.
- Sun, Z., & Han, J. (2018). Effect of soft rock amendment on soil hydraulic parameters and crop performance in Mu Us Sandy Land, China. *Field Crops Research*, 222, 85-93. doi:https://doi.org/10.1016/j.fcr.2018.03.016
- Sun, Z., Xie, X., Wang, P., Hu, Y., & Cheng, H. (2018). Heavy metal pollution caused by small-scale metal ore mining activities: A case study from a polymetallic mine in South China. *Science of The Total Environment*, 639, 217-227. doi:https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.05.176
- Taylor, A. A., Tsuji, J. S., Garry, M. R., McArdle, M. E., Goodfellow, W. L., Adams, W. J., & Menzie, C. A. (2020). Critical Review of Exposure and Effects: Implications for Setting Regulatory Health Criteria for Ingested Copper. *Environmental Management*, 65(1), 131-159. doi:10.1007/s00267-019-01234-y
- Ushio-Fukai, M., & Nakamura, Y. (2008). Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Letters*, 266(1), 37-52. doi:https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.044
- Xu, P., Liu, A., Li, F., Tinkov, A. A., Liu, L., & Zhou, J.-C. J. E. P. (2021). Associations between metabolic syndrome and four heavy metals: a systematic review and meta-analysis. 273, 116480.
- Yang, A. M., Lo, K., Zheng, T. Z., Yang, J. L., Bai, Y. N., Feng, Y. Q., Liu, S. M. (2020). Environmental heavy metals and cardiovascular diseases: Status and future direction. *Chronic Dis Transl Med*, 6(4), 251-259. doi:10.1016/j.cdtm.2020.02.005
- Zhang, H.-S., Zhang, Z.-G., Du, G.-Y., Sun, H.-L., Liu, H.-Y., Zhou, Z., . . . Huang, Y.-H. (2019). Nrf2 promotes breast cancer cell migration via up-regulation of

G6PD/HIF-1 α /Notch1 axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(5), 3451-3463. doi:<https://doi.org/10.1111/jcmm.14241>

Zhang, X., Wang, L., Wu, X., & Cong, C. (2020). Synthesis of SiO₂@Cu₂-xSe nanospheres for efficient near-infrared radiation mediated treatment and care of gastric cancer patients. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 206, 111849. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.111849>

BÖLÜM 2

KALP MORFOLOJİSİ, PATOLOJİLERİ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLARI

Yusuf SEÇGİN¹

Şeyma TOY²



¹ Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, yusufsecgin@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0002-0118-6711

² Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, seymatoy@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0002-6067-0087

Kalp (Cor) Morfolojisi

Kalp erkeklerde yaklaşık 280-340 gr, kadınlarda 230-280 gr olup dolaşım sisteminin merkezi konumundadır. Erişkin çağa ulaşmış bir bireyde uzunluğu yaklaşık 12 cm, genişliği ise 8-9 cm arasındadır (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020).

Kalp mediastinum mediusta yer alır ve ters koni şeklindedir. Tepesi aşağıda (Apex cordis), tabanı (Basis cordis) ise yukarıda yer alır. Kalbin sternum ve costalara bakan yüzünde facies sternocostalis, diaphragmaya bakan yüzüne ise facies diaphragmatica adı verilmektedir. Kalp içten dışa doğru 3 tabakadan oluşur. Bunlar sırasıyla endocardium, myocardium ve epicardium'dur. Kalbin dışında yer alan torba şeklindeki keseye ise pericardium adı verilmektedir. Pericardium iki bölümden oluşur, dıştaki pericardium fibrosum, içteki ise pericardium serosum'dur. Pericardium serosum'da lamina parietalis ve lamina visceralis (epicardium) olmak üzere iki yapraktan oluşur (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020; Şahin, 2019).

Kalbin thorax ön duvarındaki iz düşümü 4 nokta tarafından belirlenir. Birincisi sağ tarafta üçüncü kıkırdak costa'nın üst kenarı, ikincisi sağ tarafta altıncı kıkırdak costa'nın sternuma tutunduğu yerde, üçüncüsü sol tarafta ikinci kıkırdak costa'nın alt kenarında orta hattın yaklaşık 3 cm solunda, dördüncüsü sol tarafta 5. İntercostal aralıkta orta hattın 8-10 cm uzaklıktadır (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020).

Kalbin iskeletini fibrotik yapılar oluşturur. Bunlar anulus fibrosus, trigonum fibrosum dextrum, trigonum fibrosum sinistrum'dur (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020; Şahin, 2019).

Kalbin atrium dextrum, atrium sinistrum, ventriculus dexter ve ventriculus sinister olmak üzere dört boşluğu vardır. Atrium dextrum'un öne doğru yapmış olduğu çıkıntıya auricula dextra, atrium sinistrum'un öne doğru yapmış olduğu çıkıntıya ise auricula sinistra adı verilmektedir. Atrium'lar arasındaki duvara septum interatriale, ventriküller arasındaki duvara ise septum interventriculare denilmektedir (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020).

Atrium dextrum içerisinde auricula dextra'ya doğru uzanan kas liflerine musculi pectinati adı verilir. Septum interatriale'de gözüken çukura fossa ovalis denilmektedir. Fötal dönemde burada foramen ovale adı verilen bir delik bulunmakta olup buna foramen ovale denir. Fötal dönemde bu delik fonksiyoneldir. Fossa ovalis'ten vena cava inferior'a doğru uzanan yapıya limbus fossa ovalis adı verilir. Vena cava inferior ile vena cava superior arasında içte uzanan çıkıntıya crista terminalis dışta uzanan oluğa ise sulcus terminalis adı verilmektedir. Crista terminalis'in üst sınırında kalbin ileti sistemi içerisinde olan nodus sinuatrialis (S-A nodülü) yer almaktadır. Sağ atrium'a vena cava superior, vena cava inferior, venula cardiaca minima, vena ventriculi

dextri anterior, sinus coronarius ve vena marginalis dexter açılır (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020).

Atrium sinistrum, atrium dextrum'a göre daha küçük ve basit yapılıdır. Atrium sinistrum'a vena pulmonalis superior/inferior dextra/sinistra'lar açılır (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020).

Ventriculus dexter facies sternocostalis yüzünün büyük bir bölümünü meydana getirmektedir. Burada bulunan truncus pulmonalis ve devamındaki arteria pulmonalis sayesinde bütün akciğerlere oksijence fakir kanı taşır. Truncus pulmonalis'in geçtiği deliğe ostium trunci pulmonalis kapağa ise valva trunci pulmonalis denilir (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020).

Ventriculus sinister aorta vasıtasıyla oksijence zengin kanı tüm vücuda pompalar. Bundan dolayı ventriculus dextere oranla myocardium kardium katmanı daha kalındır. İç duvarında trabecula carnae adı verilen kas demetleri yer alır. Ayrıca crus dextrum'un geçtiği trabecula septomarjinalis'te burada yer almaktadır. Ventrikül içerisinde chordae tendineae aracılığı ile cuspisler uzanan musculus papillaris anterior ve musculus papillaris posterior kasları yer alır. Aorta'nın geçtiği deliğe ostium aorta, buradaki kapağa ise valva aorta denilir ve yaklaşık olarak 2,5 cm çapındadır (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020).

Atrium dextrum ile ventriculus dexter arasındaki boşluğa ostium atrio-ventriculare dextrum, kapağa ise valva atrioventricularis dextra (valva tricuspidalis) denilir. Bu kapakta cuspis anterior, cuspis posterior, cuspis septalis olmak üzere 3 adet kapakçık yer almaktadır (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020).

Atrium sinistrum ile ventriculus sinister arasındaki boşluğa ostium atrio-ventriculare sinistrum, kapağa ise valva atrioventricularis sinistra (Valva bicuspidalis, valva mitralis) denilir. Bu kapakta cuspis anterior, cuspis posterior olmak üzere 2 adet kapakçık yer almaktadır (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020).

Valva aorta üç semilunar kapakçıktan oluşur. Bu kapakçıklar valvula semilunaris posterior, dextra ve sinistra'dır. Valva trunci pulmonalis ise yine üç semilunar kapakçıktan oluşur fakat valvula semilunaris posterior yerine anterior yer almaktadır (Arifoğlu, 2019; Arıncı Kaplan, 2020).

Kalp iskeletini anulus fibrosus, trigonum fibrosum dextrum ve trigonum fibrosum sinistrum meydana getirir. Trigonum fibrosum dextrum ostium aorticum, ostium atrioventriculare dextrum ve sinistrum arasında yer alan üçgen bölümdür. Trigonum fibrosum sinistrum ise ostium aorticum ile ostium atrioventriculare sinistrum arasında yer alır (Arıncı Kaplan, 2020).

Kalp pericardium adı verilen torba şeklindeki bir yapı içerisinde yer alır. Pericardium pericardium fibrosum ve serosum olmak üzere 2 tabakadır. Pericar-

dium dışta yer alan fibröz tabaka ikin pericardium serosum içteki seröz tabakadır. Pericardium serosum'da lamina visceralis (epicardium) ve parietalis olmak üzere iki tabakadan meydana gelir. Seröz tabakalar arasındaki boşluğa da cavitatis pericardialis denilmektedir ve burada yaklaşık 20-30 cm³ miktarda aşınmayı önleyici liquor pericardii adı verilen bir sıvı yer alır. Kalp ise endocardium, myocardium ve epicardium adı verilen üç tabakadan oluşur (Arıncı Kaplan, 2020).

Kalbin ileti sistemi S-A nodülü, A-V nodülü, A-V bandı, crus dextrum ve sinistrum tarafından oluşturulur. Kalp otonom sinir sistemi tarafından innerve olur. Parasempatigi n. vagus'un, simpatikleri ise truncus sympathicus'un dalları tarafından meydana getirilir (Arıncı Kaplan, 2020).

Kalp Patolojileri ve Güncel Yaklaşımları

Çift vena cava superior anomalisi, kaybolmayan vena cardinalis anterior sinistra'nın sol tarafta vena cava superior olarak kalmasından meydana gelir (Moore, 2002).

Dextrocardia, kalbin pozisyonuna bağlı oluşan doğumsal bir anomalidir. Fötal hayatta kalp tüpü sağa değil sola kıvrım yaparsa kalp sağ yerleşimli olur fakat damarlar ayna görüntüsündedir (Maldjian & Saric, 2007; Moore, 2002).

Ectopia cordis, kalbin anormal bir şekilde göğüs yüzeyinin dışında yer alması durumudur. Doğumsal bir rahatsızlık olup nadir bir şekilde gözlemlenmektedir. Kalbin tamamı veya bir kısmı costa'ların üzerinde konumlanmıştı. Doğumdan kısa bir süre sonra bu bireylerde ölüm gözlemlenmektedir (Amato, Douglas, Desai, & Burke, 2000; Moore, 2002).

Atrial septal defekt, sıklıkla gözükken bir doğumsal anomalidir. Bu anomalinin en sık rastlanan türü patent foramen ovale'dir. Olguların büyük çoğunluğu asemptomatik olup diğer kalp rahatsızlıklarına bağlı taramalarda ortaya çıkmaktadır. Tedavisinde transvenöz kapatma uygulamaları yaygın olup ilk olarak 1974 yılında King ve Mills tarafından gerçekleştirilmiştir. İlerleyen yıllarda bu işlem için teknolojik cihazlar geliştirilmiş ve en güvenilir yöntemin bu teknik olduğu belirtilmiştir (İlkay et al., 2010; Moore, 2002).

Ventriküler septal defekt, erkek bireylerde daha fazla gözükken defektlerin yaklaşık %25'ini kapsayan bir doğumsal anomalidir. Bu anomali genellikle septum interventriculare'nin pars membranacea parçasında meydana gelmektedir. Bu bölümde meydana gelen defekt, ventriküler septal defektlerin %80'ini oluşturmaktadır. Defekt büyüklüğü çapı 0.5 cm² olanlar küçük, 0.5-1.0 cm² olanlar orta, 1.0 cm² den büyük olanlar ise büyük defekt olarak sınıflandırılırlar. Küçük defektlerde genellikle ameliyat gerçekleştirilmez ve düzenli kontroller yapılır. Orta defektlerde kalp yetersizliği bulunuyorsa ona bağlı tedaviler oluşturulmalıdır. Büyük defektlerde ise açık kalp ameliyatı, primer sutur ya da yama işlemleri gerçekleştirilir (Ergün, 2004; Moore, 2002).

Ortak atrium, septum interatriale'nin yokluğuna bağlı oluşan doğumsal nadir bir anomalidir. Bu anomali tek başına da görülebilir ya da Ellis van Creveld sendromunun bir parçası olarak da ortaya çıkabilir (Atrium, 2018; Moore, 2002).

Persistent truncus arteriosus, truncus arteriosus'un aorta ve truncus pulmonalis'e hatalı bölünmesi sonucu meydana gelen doğumsal bir anomalidir (McGoon, Rastelli, & Ongley, 1968; Moore, 2002).

Septum aorticopulmonales defekti, aort kapağı civarında truncus pulmonalis ve aorta arasında oluşan nadir bir açıklık defektidir (Moore, 2002).

Fallot tetralojisi, doğumsal anomaliler içerisinde sık görülen olup son zamanlarda başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir (Başaran et al., 2011; Üstünsoy et al., 2012). Fallot tetralojisi'nde dört defekt vardır. Bunlar; pulmoner darlık, ventriculus dexter hipertrofisi, ventriküler septal defekt ve aorta'nın dekstropozisyonudur (Moore, 2002; Üstünsoy et al., 2012).

Yenidoğan fonksiyonel pulmoner atrezi, nadir görülür ve yenidoğan döneminde ventriculus dexter basıncının arteria pulmonalis basıncından az olmasına bağlı gelişir. Basınç farkından dolayı pulmoner arter kapağı açılmaz (Öztürk, Ergül, Tanıdır, & Ödemiş, 2012).

Supravalvuler aort stenozu, nadir görülen doğumsal bir rahatsızlık olup aort'un ventriculus sinister'den çıkış yerinde darlık mevcuttur. Hastalık ilk 1930 yılında Mencarelli tarafından tanımlanmış olup ilk başarılı cerrahi girişim ise 1956 yılında McGoon ve ark. tarafından yapılmıştır (Dağlar et al., 1999).

Aort diseksiyonu, aort'un intima ve/veya adventisya tabakasının yırtılması ya da kanama kaynaklı bu tabakaların ayrılması sonucu meydana gelen vasküler bir patolojidir. İnsidensi düşük olmasına rağmen mortalitesi yüksek bir hastalıktır (Secgin, Oner, & Oner, 2021).

Aort coarktasyonu, aort'un farklı bölümlerinde farklı uzunlukta daralması ile oluşan bir doğumsal vasküler rahatsızlıktır. En sık darlık ductus arteriosus'un giriş kısmında meydana gelir (Moore, 2002).

Hipoplastik sol kalp sendromunda ventriculus sinister küçük ve fonksiyonsuz, ventriculus dexter ise büyük ve hem pulmoner hem de sistemik dolaşımında görev alır (Moore, 2002).

Kardiyak tamponad, pericardium içerisindeki sıvının birikerek kalbe baskı yapması durumudur. Birden fazla patoloji bu duruma sebep olabilmektedir. Perikardiyosentez, perikardiyal pencere, perikardiyektomi yöntemleri ile bu durum tedavi edilebilmektedir (Saçar, Rendeci, & Adal, 2006).

KAYNAKÇA

- Amato, J. J., Douglas, W. I., Desai, U., & Burke, S. (2000). Ectopia cordis. *Chest Surgery Clinics of North America*, 10(2), 297-316, vii.
- Arifoğlu, Y. (2019). *Her Yönüyle Anayomi: İstanbul tıp kitapçevleri*.
- Arıncı Kaplan, E. A. (2020). *Anatomi 2. Cilt: Güneş Tıp Kitapçevleri*.
- Atrium, K. O. (2018). Congenital Common Atrium. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 46(4), 335-336.
- Başaran, M., Çine, N., Güzelmeriç, F., Öner, N., Yıldırım, A., Sunar, H., & Ceyran, H. (2011). Fallot tetralojisi nedeniyle opere edilmiş bir hastada pulmoner kapak replasmanı. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 74(3).
- Dağlar, B., Kırallı, K., Yakut, N., Tuncer, A., Balkanay, M., & İpek, G. (1999). Konjenital supralvalvuler aort stenozunun tek sinüs aortoplasti tekniği ile onarımı: Orta-uzun dönem sonuçları. *Turk Gogus Kalp Dama*, 7, 223-228.
- Ergün, Ç. (2004). Ventriküler septal defekt. *Güncel pediatri*, 2(2), 80-82.
- İlkay, E., Kaçmaz, F., Ozeke, O., Turan, R. S., Firat, S., Pampal, K., . . . Bilgin, S. (2010). The efficiency and safety of percutaneous closure of secundum atrial septal defects with the Occlutech Figulla device: initial clinical experience. *Turk Kardi-yol Dern Ars*, 38(3), 189-193.
- Maldjian, P. D., & Saric, M. (2007). Approach to dextrocardia in adults. *American Journal of Roentgenology*, 188(6_supplement), S39-S49.
- McGoon, D. C., Rastelli, G., & Ongley, P. A. (1968). An operation for the correction of truncus arteriosus. *Jama*, 205(2), 69-73.
- Moore, P. (2002). *İnsan Embriyolojisi Klinik Yönleri ile* (Vol. 6): Nobel Tıp Kitapçevleri.
- Öztürk, E., Ergül, Y., Tanıdır, İ., & Ödemiş, E. (2012). Yenidoğanda fonksiyonel pulmoner atrezi. *Dicle Tıp Dergisi*, 39(4), 591-593.
- Saçar, M., Rendeci, O., & Adal, F. (2006). Kardiyak tamponad tedavisinde subksifoid perikardiyal pencere ve perkütan kateter ile drenaj. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*, 14(2), 107-110.
- Secgin, Y., Oner, S., & Oner, Z. (2021). Relationship of vascular pathology, demographic and radio-anatomical features in aortic dissections detected by multidetector CT. *J Clin Med Kaz*, 18(6), 40-44.
- Şahin, B. (2019). *Sağlık bilimleri için resimli temel anatomi: İstanbul tıp kitapçevleri*.
- Üstünsoy, H., Özçalışkan, Ö., Gökaslan, G., Atik, C., Kervancioğlu, M., Arslanoğlu, Y., . . . Koruk, S. (2012). Fallot tetralojisinde tam düzeltme cerrahisinin orta dönem sonuçları. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 20(4), 710-715.

BÖLÜM 3

İSTATİSTİKLERLE TÜRKİYE'DE ÇOCUK SAĞLIĞININ ANALİZİ

Bahar ÇOLAK¹

Berrin GÖGER²

İlknur KAHRİMAN³



1 Arş. Gör. Bahar ÇOLAK, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Trabzon, Türkiye, ORCID NO: 0000-0002-0850-9114

2 Öğr. Gör. Berrin GÖGER, Gümüşhane Üniversitesi, Kelkit Sema Doğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü/Anestezi Programı, Gümüşhane, Türkiye, ORCID NO: 0000-0001-7277-6578

3 Doç. Dr. İlknur KAHRİMAN, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Trabzon, Türkiye, ORCID NO: 0000-0002-6968-9446

Giriş

Geleceğin yetişkinleri olan çocukların; fiziksel, ruhsal, sosyal, bilişsel ve duyuşsal olarak her açıdan sağlıklı olmaları tüm dünya için önem arz eden bir konudur. Sağlıklı çocuklar sağlıklı yetişkinler ve sağlıklı toplumlar anlamına gelmektedir. Çocukların sağlık durumları ise birçok gösterge ile ortaya konulabilmektedir. Bebek ve çocuk ölüm oranları, annenin doğum öncesi bakım durumu, doğum şekli, düşük hızı, doğurganlık hızı, çocukların beslenme durumları, aşılama durumları, adölesan evlilik ve gebelik durumları, engeli olan çocuk, çalışan çocuk, sokakta yaşayan çocuk, suçta sürüklenen çocuk, göçmen çocuk ve tek ebeveynle yaşayan çocuk oranları gibi istatistikler çocukların sağlık durumları hakkında bilgi sağlamaktadır (Çınar & Şahin, 2020; Yurdakök, 2005).

Çocuk sağlığı göstergeleri ülkelerin gelişmişlik düzeylerini yansıtmaktadır. Bu doğrultuda, bir ülkenin çocuklarının sağlık durumu ne kadar iyi ise ülkenin gelişmişlik seviyesi de o derece iyidir. Dolayısıyla çocukların sağlığına ilişkin bilgi veren göstergeler belirli zaman aralıklarıyla değerlendirilmeli, çocukların durumları hakkında bir profil çıkarılmalıdır. Çocuk sağlığının iyileştirilmesi için mutlaka çocuk sağlığı istatistikleri göz önünde bulundurulmalı ve uygun girişimler yapılmalıdır (Demirtaş & Metintaş, 2017).

Ülkemizde “Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi” sonuçlarına göre; 2022 yılsonu nüfusu 85 milyon 279 bin 553 kişi olup bunun 22 milyon 578 bin 378’ini çocuklar oluşturmaktadır. Çocuk nüfusun %51.3’ü erkek, %48.7’si kızdır. Ülkemizin çocuk nüfus oranı %26.5’dir. Çocuk nüfus oranı en yüksek il ise %44.9 ile Şanlıurfa’dır. Avrupa Birliği üyesi 27 ülkenin çocuk nüfus oranı ise 18.1’dir (TÜİK, 2022). Bu istatistikler ülkemizde önemli oranda çocuk nüfusunun olduğunu göstermektedir. Ülkemizdeki çocukların sağlıklarının geliştirilmesi ve aynı zamanda gelişmiş bir ülke olma yolunda çocukların da yaşam kalitelerinin yükseltilebilmesi için takip ve izlemlerinin düzenli aralıklarla yapılması gerekmektedir.

Çocuk sağlığı göstergeleri ülkelerin gelişmişlik düzeylerini yansıtmaktadır. Bu doğrultuda, bir ülkenin çocuklarının sağlık durumu ne kadar iyi ise ülkenin gelişmişlik seviyesi de o derece iyidir!!!

1. Bebek ve Çocuk Ölüm Durumu

Bebek ve Çocuk Ölümleri çocuk sağlığının en temel göstergesidir. Eylül 2010’da Birleşmiş Milletler (BM) Binyıl Kalkınma Hedefleri Zirvesi sırasında eski BM Genel Sekreteri Ban Ki-moon tarafından “Her Kadın Her Çocuk” başlığı kapsamında dünya çapında “küresel bir hareket” başlatılmıştır.

Bu küresel hareket kadınların, bebeklerin, çocukların ve adölesanların karşı karşıya kaldıkları başlıca sağlık sorunlarına odaklanan, tüm dünyadaki “hükümetleri”, “ulusal ve uluslararası kurumları”, “sivil toplum kuruluşlarını” ve “özel sektörü” harekete geçiren ve yoğunlaştıran benzeri görülmemiş bir küresel harekettir. Bu çerçevede 2016-2030 yıllarını kapsayan, kadın, bebek, çocuk ve adölesanların önlenebilir ölümlerini ortadan kaldırmak üzere bir “yol haritası” çizilmiş ve sürdürülebilir kalkınma hedefleri (SKH) belirlenmiştir. Bu yol haritası “Kadınların, Çocukların ve Ergenlerin Sağlığı Küresel Stratejisi” şeklinde adlandırılmıştır. Bu yol haritası ile daha önce hazırlanan “Anne ve Çocuk Sağlığı Küresel Sağlık Stratejisi”ne ilk kez adölesanlar dâhil edilerek adölesanların yaşadıkları sorunlar da göz ardı edilmemiştir.

Yeni küresel strateji ile “Yaşadıkları yer ve kim oldukları göz önüne alınmaksızın, hiçbir kadın, çocuk ve ergen, önlenebilir ölüm riskiyle karşılaştırılmamalıdır” temel ilkesi kabul edilmiştir. “Küresel Stratejinin 3 kapsayıcı hedefi çocukların “Hayatta Kalması”, “Gelişimi” ve “Dönüşümü”dür (WHO, 2022). DSÖ tarafından hazırlanan sürdürülebilir kalkınma hedefleri ülkemiz tarafından da benimsenmiş aynı doğrultuda Türkiye’nin sürdürülebilir kalkınma hedefleri şeklinde ele alınmıştır. Bu küresel stratejide yenidoğanlar ve beş yaş altı çocuklarda önlenebilir ölümleri sona erdirmeye ilişkin hedef “Sağlıklı ve Kaliteli bir Yaşam” olarak belirlenen üçüncü hedefdir. Bu hedefin 2. maddesinde 1000 canlı doğumda; neonatal ölümlerin en az 12’ye, beş yaş altı ölümlerin ise en az 25’e indirilmesi hedeflenmektedir (Sürdürülebilir kalkınma hedefleri, 2022). Beş altı için 121 ülke 2018’de bu hedefe ulaşmıştır. Ancak geriye kalan 74 ülkenin 2030’a kadar ilgili SKH hedefine ulaşabilmesi için çabalaması ve hızlandırması gerekmektedir. Ülkemize bakıldığında ise 2022 yılında bebek ölüm hızı (BÖH) binde 9.2, beş yaş altı ölüm 11.1’dir (TÜİK, 2022). Ülkemizde bebek ve çocuk ölüm oranlarının genel olarak azaldığı ve küresel hedeflere ulaşıldığı gözlemlenmektedir. Ancak, bebek ölümleri konusunda ülkemizin farklı bölgelerinde önemli varyasyonlar bulunmaktadır. Beş yaş altı ölüm oranı, Batı Marmara’da en düşük seviyede, 7.3 ile gerçekleşirken, en yüksek oran, Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde 16.5 olarak kaydedilmiştir (Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2022 Haber Bülteni, 2023). Bu farklılık Suriye’den gelen sığınmacıların yoğun olarak yerleştiği Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde belirginleşmektedir. Bu durum, bölgesel ölüm oranlarında önemli artışlara neden olmuştur. Ancak, bu zorluğun aşılabilmesi ve daha geniş çaplı çözümler için girişimlerde bulunulabilmesi için etkili adımlar atılması gerekmektedir. Sadece kaynak dağılımındaki dengesizlikler değil, aynı zamanda sağlık altyapısının güçlendirilmesi ve sağlık hizmetlerine erişimin artırılması gibi önlemler de ele alınmalıdır. Bu şekilde, bebek ve çocuk ölüm oranlarındaki bölgesel farklılıkları azaltmak mümkün olacaktır.

Bebek ve çocuk ölümlerinin azaltılmasında, anne sağlığının iyileştirilmesi büyük bir önem arz etmektedir. Anne sağlığı ile bebek-çocuk ölümleri

arasında güçlü bir etkileşim bulunmaktadır. Bu nedenle, anne ve çocuk sağlığı birbirinden ayrı düşünülemez ve bir bütün olarak ele alınmalıdır. Anne sağlığına yönelik SKH ise “sağlıklı ve kaliteli yaşam” şeklinde belirlenen hedefin ilk maddesi 100.000 canlı doğumda; anne ölüm oranını 70’in altına düşürülmesi şeklinde yer almaktadır (Sürdürülebilir kalkınma hedefleri, 2022). Bu oran tüm dünyada 100.000’de 211 ile sürdürülebilir kalkınma hedefinden uzaktır. Ülkemizde ise anne ölüm hızı (AÖH) 100.000 canlı doğumda 12.6’dır (Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2022 Haber Bülteni, 2023). Dolayısıyla anne ölüm oranlarımız azalırken bebek ve çocuk ölüm oranlarımızda paralel şekilde azalmaktadır.

Anne ve çocuk ölüm oranlarını etkileyen temel hususlar arasında doğurganlık hızları, doğum öncesi bakım, doğumların gerçekleştiği yer ve doğum şekli yer almaktadır. Sağlık Bakanlığının 2022 verilerine göre gebelik boyunca anne ve bebek sağlığını korumayı içeren antenatal bakım alma oranı incelendiğinde gebelerin %99.7’sinin en az bir kez bakım aldığı görülmektedir (Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2022 Haber Bülteni, 2023). TNSA 2018 verilerimize bakıldığında ise kadınların %81’i gebelik dönemleri boyunca demir takviyesi almış ve tetanos aşısı yaptırmıştır (TNSA, 2018). Doğumların %97’ü sağlık kuruluşunda gerçekleşmiştir (Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2022). Toplam düşük hızı TNSA 2018’e göre 0.17 kaba doğum hızı TÜİK 2022’ye göre binde 12.2’dir. Toplam doğurganlık hızı kadın başına 1.62 çocuktur (TÜİK, 2022). Sezaryen oranları incelendiğinde ise tüm canlı doğumlar için %60.1 olduğu görülmektedir (Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2022 Haber Bülteni, 2023). Bu oran 2018 yılında %52 idi (TNSA, 2018).

Veriler, Türkiye’de anne ölüm hızının düşük olduğunu, ancak hala dikate değer bir konu olduğunu göstermektedir. Ayrıca, anne ölüm oranları ile bebek ve çocuk ölüm oranlarının paralel bir şekilde azaldığı belirtilmektedir. Bu durum, genel olarak sağlık hizmetlerinin ve gebelik sürecinde alınan önlemlerin etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca ülkemizde doğurganlık hızı ve doğum sıklığı azaldığında anne ve bebek sağlığının da arttığı görülmektedir. Gebelik sürecinde antenatal bakım alan gebelerin oranının yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca, gebelik dönemlerinde demir takviyesi alımı ve tetanos aşısı yapılma oranları da olumlu görünmektedir. Ancak, sezaryen oranlarının yüksek olduğu (tüm canlı doğumlar için %60.1), özellikle 2018’e göre arttığı belirtilmektedir. Sezaryen oranlarındaki artışın sebepleri incelenmeli ve gerektiğinde müdahaleler yapılmalıdır, çünkü gereksiz yere yüksek sezaryen oranları sağlık risklerini artırabilmektedir.

Sonuç olarak, Türkiye’de genel olarak sağlık hizmetlerinde ve gebelik sürecinde alınan önlemlerde olumlu bir eğilim görülmeyle birlikte, bazı alanlarda dikkat çekici sorunlar ve değişiklikler bulunmaktadır. Bu verilere dayanarak, sağlık politikalarının ve uygulamalarının bu alanlarda daha fazla geliştirilmesi ve iyileştirilmesi gerekmektedir.

Bebek ve çocuk ölümlerinin azaltılmasında, anne sağlığının iyileştirilmesi büyük bir önem arz etmektedir!!!

2. Çocukların Beslenme Durumları

Çocuk sağlığının en önemli belirleyici faktörlerinden biri de beslenme durumudur. Doğru ve yeterli beslenme sayesinde çocuklar büyüyüp gelişebilmekte ve hastalıklardan korunabilmektedir. İyi bir bağışıklık sisteminin temelinde düzenli, yeterli ve doğru bir beslenme yatmaktadır. Çocukların sağlığından söz edilebilmesi için beslenme olmazsa olmaz faktörler arasındadır. Beslenme kavramı ilk olarak bebekler dünyaya geldiklerinde annelerini emmeleri ile karşımıza çıkmaktadır. Her annenin sütü kendi bebeğine özgü olup anne sütünün içinde bebekleri birçok hastalığa karşı koruyan ve bağışıklık sistemini geliştiren içerik bulunmaktadır. Ayrıca emzirmenin bebeklerde mikrobiyota üzerinde etkisi bulunmaktadır. Anne sütü oligosakkaritlerinin bağırsak mikrobiyota içeriğine özellikle de bifidobakterileri artırdığı belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda anne sütünün kendine özgü bir mikrobiyota içeriği olduğu saptanmıştır. Anne sütü alan bebeklerin bağırsak mikrobiyotası gelişmektedir (Güney & Çınar, 2017; Özdemir & Büyüktuncer-Demirel, 2017; Dinleyici, 2020). Bebeklerin ilk altı aya kadar gastrointestinal sistemleri tam olarak gelişmediği için mutlaka ilk altı ay yalnızca anne sütü almaları gerekmektedir. Erken ek gıdaya geçen bebeklerde gastrointestinal sistem henüz gelişmediği için birçok sorun görülebilmektedir. Bununla birlikte altıncı aydan sonra ise anne sütü tek başına bebeğin besin gereksinimini karşılayamamakta ve ek gıdalara geçişin sağlanması gerekmektedir. Tüm bu faktörler göz önünde bulundurulursa sağlıklı çocuk beslenmesinden söz edilebilmektedir (Çınar & Şahin, 2020). TNSA 2018 verileri incelendiğinde ülkemizde sadece anne sütü alma oranının ilk altı ayda %41 olduğu görülmektedir ve bu oran ortalamanın bile çok altındadır. Oysaki bebekleri birçok hastalığa karşı korumak, bağışıklıklarını güçlendirmek ve çocuk sağlığının geliştirilmesi açısından ilk altı ay yalnızca anne sütü alımı büyük bir önem taşımaktadır. Bebeklerin doğduktan sonra ilk bir saat içinde emzirilme oranı %71, ilk gün içinde emzirilme oranı ise %86'dır. Bebeklerin ilk 5 ayda anne sütü ağırlıklı beslenme oranı %58, ilk 6 ay anne sütü alanların ortalama emzirilme süresi 1.8 ay, 6-8. ayda katı, yarı katı veya yumuşak gıdalarla beslenme oranı %85, ilk 1 yaşa kadar emzirme oranı %66, ikinci yaşa kadar emzirme oranı %34 ve yaşa uygun emzirme oranı % 52.8'dir (TNSA, 2018). Bu doğrultuda her ne kadar doğumdan sonra ilk bir saat ve ilk bir gün içinde emzirmeye başlama oranlarımız nispeten yüksek olsa da ilk bir yaşta emzirme oranlarımızın azalmaya başladığı ve ikinci yaşta ise oldukça düştüğü görülmektedir. Ayrıca yaşa uygun emzirme oranlarımızın da yetersiz olduğu görülmektedir.

Çocuklarda beslenmenin en önemli belirleyici faktörlerinden biri ekonomik durum ve ülkelerin gelişmişlik düzeyleridir. Dünya çağında 400 milyonun üzerinde çocuğun derin yoksulluk içerisinde büyüdüğü ve yetersiz beslenme nedeniyle bodur kalmış çocuk sayısının 165 milyon olduğu belirtilmektedir. Food and Agriculture Organization of the United Nations 2019 raporuna göre; 5 yaş altında bodur olan çocuk sayısı geçen yıla oranla %10 azalmıştır. Ancak hala 150 milyon çocuk boy kısalığı sorunu yaşamaktadır. Beş yaşın altında bulunan 49.5 milyon çocuk düşük kiloludur ve bu çocukların 3 de ikisi Asya’da bulunmaktadır (UNICEF Türkiye Milli Komitesi, 2022). Bu doğrultuda SKH’nin birinci amacı “yoksulluğa son”, ikinci amacı ise “Açlığa Son” şeklinde ele alınmıştır (UNICEF Türkiye Milli Komitesi, 2022). UNICEF, gerekli önlemler alınmadığı takdirde 2030 yılına kadar 167 milyon çocuğun yoksulluk içinde yaşayacağını ve birçok önlenebilir hastalıktan dolayı da 69 milyon çocuğun yaşamını yitireceğini ön görmektedir (Sustainable Development Goals, 2022). Gelişmemiş ülkeler yoksulluk kaynaklı yetersiz beslenme sorunu yaşarken gelişmiş ülkeler ise son yıllarda çocukluk çağı obezitesi ile mücadele içindedir. Başta fiziksel aktivite yetersizliğine bağlı gelişen çocukluk çağı obezitesi; yanlış beslenme alışkanlıkları, eğitimsizlik, annenin çalışıyor olması gibi faktörlerden de etkilenebilmektedir (Deleş, 2019; Yılmazbaş & Gökçay, 2018). Çocuklarda fazla kilolu ve obez olma sıklığı gelişmekte olan ülkelerde %13 olduğu bildirilmektedir. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)’a göre (2017) yaklaşık altı çocuktan biri aşırı kilolu veya obezdir. Dünya çocuk nüfusu arasında tahmini yaygınlık %6.7’dir. 2020’de %9 olması öngörülmektedir. Çocukluk çağı obezitesindeki bu mevcut artış eğilimi devam ederse, fazla kilolu veya obez çocuk sayısının 2025 yılına kadar 70 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (WHO, 2018; Çolak, Kahrıman & Meral, 2021).

Kötü beslenme oranı beş yaş ve altında incelendiğinde; erkek çocuklarda %11.0, kız çocuklarında %8.4 oranında olduğu TNSA 2018 verilerinde belirtilmektedir. Bu yaş grubu çocuklarda yanlış beslenme alışkanlıklarına ilişkin olarak ortaya çıkan obezite oranı erkek çocuklarda %9.3, kız çocuklarında ise %6.8 olurken; yanlış beslenmeye bağlı zayıflık durumları ise erkek çocuklarında %1.7, kız çocuklarında %1.6’dır (TNSA, 2018).

Gelişmekte olan bir ülke olmamıza rağmen, çocukluk çağı obezitesi hızla artan ve acil bir müdahale gerektiren önemli bir sorun haline gelmiştir. 2011 yılında gerçekleştirilen Türkiye Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) projesine göre, çocukların %6.5’i obez, %14.3’ü ise hafif kilolu olarak saptanmıştır. Bu durum, çocuk sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratmakta ve obezitenin yaygınlığına dair endişe verici bir tabloyu ortaya koymaktadır. Obezite erkek çocuklarında daha yaygın görülmektedir (Pekcan, Karaağaoğlu & Samur, 2011). Sağlık Bakanlığının 2019-2023 stratejik planında bu duruma yönelik çocukluk çağı obezitesinin sonlandırılması, sağlıklı

beslenmenin teşvik edilmesi ve fiziksel aktivitenin artırılması amacıyla çeşitli çalışmaların devam etmesine ilişkin hedef konulmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı Stratejik Planı 2019-2023, 2022).

Her annenin sütü kendi bebeğine özgü olup anne sütünün içinde bebekleri birçok hastalığa karşı koruyan ve bağışıklık sistemini geliştiren içerik bulunmaktadır. Ayrıca emzirmenin bebeklerde mikrobiyota üzerinde etkisi bulunmaktadır.

3. Çocuklarda Bağışıklama Durumu

Çocukların birçok enfeksiyon hastalıklarından ve bu hastalıklara bağlı gerçekleşen ölüm oranlarından korunmasında aşılama maliyeti en düşük ve en etkili en etkili yöntemdir (Gülcü & Arslan, 2018). Dünyada az gelişmiş ülkeler başta olmak üzere her yıl aşı ile önüne geçilebilecek hastalıklar nedeni ile yaklaşık 2-3 milyon çocuğun yaşamını yitirdiği bildirilmektedir. Oysaki küresel aşılama oranı arttırılırsa bu ölümlerin önlenilebileceği belirtilmektedir (Yüksel & Topuzoğlu, 2019). Ülkemizde çocukluk çağı aşılması kapsamında ücretsiz olarak “hepatit B”, “BCG”, “poliomiyelit”, “difteri”, “boğmaca”, “tetanoz”, “hemofilus influenza tip b”, “kabakulak”, “kızamık”, “kızamıkçık”, “konjuge pnömokok”, “hepatit A”, “suçiçeği”, “tetanoz”, “tüberküloz” aşıları yapılmaktadır (T. C. Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı, 2022).

Ülkemizde son yıllarda çocukluk çağı aşılama oranlarında giderek artan düşüşler yaşanmaktadır. Çocukluk çağı temel aşılama oranları TNSA 2008’de %77, TNSA 2013’de %74 ve TNSA 2018’de %67 olarak belirlenmiştir (TNSA, 2018). Temel aşılama oranlarında yaşanan düşüşlerin özellikle KKK aşısına karşı bir aşı reddi olmasından kaynaklı olduğu literatürde bildirilmektedir. Geçmişte aşı hizmetlerine ulaşımdaki zorluklar, göçler ve kayıt tutmadaki eksiklikler gibi sebeplerden kaynaklanmakta iken özellikle son yıllarda ülkemizde ciddi boyutlara ulaşan aşı karışıklığı etkili olmaktadır. Aşı retleri ülkemizde 2010’dan itibaren belirgin bir şekilde görülmeye başlamıştır. Özellikle ebeveynler KKK aşısını çocuklarına yaptırmaktan çekinmektedirler. Türkiye Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre çocuklarına aşı yaptırmak istemeyen aile sayısı son zamanlarda artış göstermiştir (Bozkurt, 2018). DSÖ’nün verilerine bakıldığında ülkemizde 2019 yılında kızamık vakalarında artışlar olduğu saptanmıştır. Bu durum aşı reddinden kaynaklı olduğu gibi ülkemizin yoğun göçler almasının da ciddi bir etkisi bulunmaktadır. Ülkemize göç eden aşılanmamış çocuklar nedeniyle bulaşıcı hastalıkların salgına dönüşme olasılığı artmıştır. Oysaki kızamığın geçmişte var olup aşı ile kökü kurutulmuş hastalıklalar (çiçek aşısı gibi) arasına girmesi bekleniyordu. Ancak aşı reddi ile kızamık vakalarının yeniden patlak verdiği görülmektedir. Yalnızca kızamık değil, kızamıkçık ve kabakulak vakalarında da önemli bir artış bu-

lunmaktadır. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısının üçlü karma şeklinde yapılmasından dolayı bu aşı yapılmadığında bu üç hastalığa karşı savunmasız olunmaktadır (WHO, 2022). Sağlık Bakanlığının 2022 verilerine göre, DaBT, BCG, HBV, KKK ve KPA gibi önemli aşuların uygulanma hızlarının %95'in üzerinde olduğu bildirilmektedir (Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2022 Haber Bülteni, 2023). Bu veriler, ülkemizde aşılama çalışmalarında belirgin bir ivme kazanıldığını göstermektedir.

Çocukların birçok enfeksiyon hastalıklarından ve bu hastalıklara bağlı gerçekleşen ölüm oranlarından korunmasında aşılama maliyeti en düşük ve en etkili en etkili yöntemdir

4. Göçmen Çocuk Durumu

Göçler insanların yaşamını derinden etkileyen ve yaşamlarının kökten değişmesine neden olan bir durumdur. Göçlerden en çok zarar görenler ise çocuklardır. Sebebi ne olursa olsun göç süreci çocuklar için karmaşık ve çocuk sağlığını doğrudan etkileyen bir olgudur. Göçler ebeveynin işinden dolayı yapılması gibi planlı bir şekilde gerçekleşse de çocuğun içinde bulunduğu ortamın, kültürün, arkadaş çevresinin değişmesi çocukların birçok yönden olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. Bu çocuklar göç edilen toplumun kültürüne alışamama, dil problemi yaşama, uyum sağlayamama veya dışlanma gibi sorunlarla karşılaşabilmektedir. Eğer göç sonucunda ebeveynler işsiz ve evin geçimini sağlayamamakta ise bu durum peşinde çocuk işçiliği, adölesan evlilik ve okula devam edememe gibi sorunlarına da beraberinde getirmektedir. Göç sebebi savaşıardan kaçma sebepli ve özellikle yanlarında bir yetişkin bulunmadan yalnızca çocukların göç etmesi şeklinde gerçekleştiğinde ise çocuklar üzerinde daha ağır etkileri bulunmaktadır. Çocuklar, büyüme ve gelişmelerini tamamlamamış oldukları için, kendilerini koruma ve savunma konusunda yeterince yetkin değillerdir. Dolayısıyla bu çocuklar göç esnasında bulaşıcı hastalıklar, ölüm, istismar, suça karışma ve insan ticareti gibi birçok riskli durum ile karşı karşıya kalmaktadır. Göçmen çocuklarına dair önemli sorunlardan biri, farklı ülkelerden göç eden ailelerin, yeni ülkelerinde çocuklarını dünyaya getirmeleridir. Bu çocuklar, geldikleri ülkenin vatandaşlık haklarına erişim konusunda zorluklar yaşayabilir ve bu nedenle "kayıp nesil" olarak adlandırılmaktadır. Bu durum, çocuk sağlığını ciddi bir şekilde tehdit eden bir durumu ifade etmektedir. Literatürde, yaklaşık 1.6 milyon kayıp nesil çocuğun olduğu belirtilmektedir (Çolak & Kahrıman, 2018). Ülkemiz göçlerin yoğun yaşandığı bir ülke olmasında dolayı ülkemize göç ile gelen çocukların sağlığının korunması ve geliştirilmesi açısından takiplerinin, uyumlarının yapılması ve gerekli sağlık ihtiyaçlarının karşılanması önem arz eden bir konudur. Türkiye'ye yoğun bir şekilde Suriye'den göç

gerçekleşmiş olup, kayıt altına alınan geçici koruma sürecindeki Suriyeli vatandaşların sayısı 3 milyon 736 bin 799 kişi olarak belirlenmiştir. Bu nüfusun içinde 1 milyon 771 bin 83 kişinin çocuk olduğu bilinmektedir (Türkiye'deki Suriyeli Sayısı, 2022).

Göçmen çocuklarına dair önemli sorunlardan biri, farklı ülkelerden göç eden ailelerin, yeni ülkelerinde çocuklarını dünyaya getirmeleridir. Bu çocuklar, geldikleri ülkenin vatandaşlık haklarına erişim konusunda zorluklar yaşayabilir ve bu nedenle "kayıp nesil" olarak adlandırılmaktadır.

5. Adölesan Evlilik ve Adölesan Doğumlar

Ülkemizde ve dünya genelinde hâlâ karşılaşılan adölesan evlilikleri ve gebelikleri, çocuk ve aile sağlığı açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir. Adölesanlar, henüz fizyolojik, anatomik ve psikolojik gelişimlerini tamamlamamış, yani temelde hâlâ çocuk oldukları için sağlıklı bir evliliği sürdürebilecek yetkinlikte değildirler. Üstelik adölesan dönemi, kimlik karmaşası ve kimlik bulma çabalarının yoğun olduğu, çocukların büyüme sürecindeki buhranlı bir evre olarak bilinir. Bu dönemde adölesanlar, fiziksel ve ruhsal açıdan hızlı bir büyüme ve gelişim sürecinde bulunurlar. Kendilerinde yaşanan bu değişimlere uyum sağlamakta zorluk yaşayabilirler. Adölesanlık, çocukluktan yetişkinliğe geçişin bir köprü olduğu bir aşama olduğu için, bu dönemin sağlıklı bir şekilde geçirilmesi, ilerleyen yetişkinlik döneminin de sağlıklı bir şekilde sürdürülmesine katkı sağlar (İçağasıoğlu-Çoban, 2009; Yiğit, 2020).

Çocuk yaşta gerçekleşen evlilikler nedeniyle çocuklar, ergenlik dönemini tam olarak yaşayamazlar ve bu durum, gelişimlerinin bir kısmını tamamlamadan yetişkinliğe adım atmalarına yol açar. Henüz gelişimini tamamlamamış ve kendi kimliklerini bulamamış olan bu çocukların, evlilik gibi yetişkin sorumlulukları üstlenmeleri beklenemez. Özellikle ruhsal açıdan, adölesanlara büyük zarar veren bu durum, henüz yetişkin rollerini ve sorumluluklarını tanımamış, alışıkmamış çocukları içerir. Bu çocuklar, eş ve ebeveyn rollerini sağlıklı bir şekilde yerine getiremezler ve roller arasında karmaşa yaşarlar. Ayrıca, bu çocuklar okula devam edemezler ve akranlarıyla birlikte sağlıklı gelişim süreçlerini tamamlayamazlar. Bu durum, çocukların sosyal, duygusal ve akademik açıdan eksiklik yaşamalarına ve gelecekteki potansiyellerini tam olarak gerçekleştirilememelerine neden olabilir (Bulut, Gürkan & Sevil, 2008; Aydın, 2013).

Adölesan evlilikler özellikle kız çocuklarını olumsuz bir şekilde etkileyen bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Kız çocuklarının bu tür evliliklere maruz kaldığı durumda, erken yaşta evlendirilme yaşının genellikle erkek çocuklardan daha yüksek olduğu gözlemlenmektedir. Adölesan evli-

liklerin getirdiği sonuçlar, kız çocuklarını daha olumsuz bir şekilde etkilemektedir. Adölesan dönemdeki kız çocukları, genellikle kendi istekleri dışında, yetişkin ve istemedikleri erkeklerle evlendirilmektedir. Bu durum, kız çocuklarının özgür iradeleriyle eş seçme haklarının ellerinden alındığı anlamına gelir. Adölesan yaşta bir kız çocuğunun, henüz yetişkin bir birey gibi sağlıklı karar verebilme süreci gelişmemiş olduğundan, kendi rızası olsa bile evlenmesine izin verilmemelidir. Bu çocuklar, yetişkin bir birey ile evlendirildiklerinde aralarındaki güç dengesizliği nedeniyle çeşitli şiddet, sömürü ve istismar riskleriyle karşı karşıya kalabilirler. Ayrıca, adölesan dönemde yaşanan cinsel tecrübenin getirdiği sorunlar, cinsel uyumsuzluktan kaynaklanan birçok zorluğa yol açabilir. Anatomik ve fizyolojik olarak gelişimlerini tamamlayamayan kız çocukları, gebelik süreçlerinde sorunlar yaşayabilir ve sağlıklı bir gebelik sürecini yaşayamayabilirler. Bu nedenle, adölesan evliliklere son verilmesi ve çocukların sağlıklı gelişimlerine odaklanması büyük bir önem arz etmektedir (Anık & Ege, 2019; Şen & Kavlak, 2011). Adölesan dönemde evlenen kız çocukları çoğunlukla eşinin ailesi ile birlikte veya yakın bir şekilde yaşamaktadır. Dolayısıyla bu evliliklerde karar sürecinde büyüklerin etkisi oldukça fazla olduğu için eşler arasındaki iletişim ve etkileşim oldukça olumsuz etkilenmektedir. Ayrıca erken yaşta evlenen kız çocukları fiziksel olarak da gücünün tam olarak yetmediği pek çok ev işini yapmaya zorunda bırakılmakta, çocuk bakımı üstlenmekte ve evde bulunan diğer aile üyelerine hizmet gibi birçok sorumlulukları yerine getirmektedir. Henüz fiziksel ve mental gelişimini tamamlayamamış bu çocukların omuzlarına acımasız bir yük bırakılmaktadır. Kız çocuğuna yüklenen tüm bu sorumluluklara ek olarak toplumun evli kadınlara yönelik kısıtlamaları (örn. evli kadınların sokakta dolaşmasına getirilen kısıtlılık gibi), evlenen kız çocuğunun arkadaş ortamlarından uzaklaşarak sosyal alan yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilenmesine neden olmaktadır. Ayrıca bu durum adölesan döneminde edinilmesi gereken sosyal becerileri engellemekte ve toplumsal kimliğin de sağlıksız bir şekilde gelişmesine neden olmaktadır (Hisar (Ed.), 2022). Adölesan dönemde yapılan evliliklerin beraberinde getirdiği tüm sorunlar dikkate alındığında bu evliliklerin uzun sürmediği ve boşanmaların artması da kaçınılmaz olmaktadır. Sonuç olarak adölesan veya adölesanlardan oluşan aileler sağlıklı aileler olamazlar. Bu aileler yüksek riskli aile kategorisine giren disfonksiyonel ailelerdir.

Sürdürülebilir kalkınma hedeflerinin 5. Hedefi olan “Toplumsal Cinsiyet Eşitliği” hedefinde çocuk yaşta evlilikleri ve zorla evlendirmeleri ortadan kaldırmak yer almaktadır (Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri, 2022). Ülkemizde bu küresel kalkınma hedeflerini onaylamış ve bu doğrultuda konulan hedefleri benimsemiştir. Ancak ülkemizde evlenme yaşı ile ilgili sorunlar hala devam etmekte mahkeme kararı ile özellikle kız çocuklarının yaşı büyütülerek evliliğe izin verilmektedir. Türk Medeni Kanunu’na göre evlenme yaşı 17,

Türk Ceza Kanunumuza göre evlenme yaşı 15, mahkeme kararı ile evlenme yaşı 16, cinsel ilişkiye rıza gösterme 15'dir. Çocuk hakları sözleşmesine (ÇHS) göre ise 18 yaşına kadar her birey çocuktur (Hisar (Ed.), 2022). Bu doğrultuda yasalarımız arasındaki bu çelişkilerin öncelikle düzenlenmesi gerekmekte ve ÇHS'ye göre hareket edilmelidir.

“Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu” 2018 istatistikleri dünyada 15 yaş altında gerçekleşen evlilik oranının %5, 18 yaş altında gerçekleşen evlilik oranının ise %21 olduğunu göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü istatistikleri ise 15-19 yaş arasında yapılan doğumların tüm doğumların %11'ini oluşturduğunu göstermektedir. UNICEF'e göre SKH doğrultusunda 2030 yılına kadar önlemler alınmadığı takdirde 750 milyon kadının henüz çocuk yaşta iken evlenmiş olacağı beklenmektedir (Dünya Çocuklarının Durumu Raporu, 2022). Ülkemizde her ne kadar adölesan evlilik ve gebelik oranları azalsa da hala bu sorun tamamen çözülememiştir. Ayrıca Türkiye'de 15 yaş altı evliliklerin kayıt altına alınmamasından dolayı çocuk evliliklerinin oranı hakkında kesin bilgi mevcut değildir. UNICEF (2018) raporuna göre ise Türkiye'de 18 yaş altında evlenen kız çocuklarının oranı %15'tir (Dünya Çocuklarının Durumu Raporu, 2022). 2018 TNSA'da Türkiye'de, 25-49 yaşlarındaki kadınların %21'i 18 yaşına kadar, %4'ü on beşinci yaş gününden önce evlenmektedir. 15-19 yaş grubunun yaklaşık %4'ü çocuk sahibi veya ilk çocuklarına gebedir. İlkokulu bitirmiş kız çocuklarının %20'si adölesan dönemde çocuk sahibi olmaya başlamaktadır. Adölesan annelik oranı ülkemizde %7 ile güneyle en yüksek %2 ile batıda en düşüktür (TNSA, 2018).

Henüz gelişimini tamamlamamış ve kendi kimliklerini bulamamış olan bu çocukların, evlilik gibi yetişkin sorumlulukları üstlenmeleri beklenemez. Özellikle ruhsal açıdan, adölesanlara büyük zarar veren bu durum, henüz yetişkin rollerini ve sorumluluklarını tanımamış, alışık olmamış çocukları içerir. Bu çocuklar, eş ve ebeveyn rollerini sağlıklı bir şekilde yerine getiremezler ve roller arasında karmaşa yaşarlar.

6. Çocuk İşçi Durumu

Geçmişten günümüze dek devam eden ve hala ortadan kaldırılamayan çocukların çalıştırılması sorunu aileyi geçindirme ve ev bütçesine katkıda bulunma gibi yoksulluğun beraberinde getirdiği sebeplerden dolayı karşımıza çıkmaktadır. Henüz fiziksel, ruhsal ve bilişsel olarak gelişimini tamamlamamış olan çocukların çalıştırılması çocukların sağlıklarını doğrudan etkilemekle birlikte çocukların okula devam edememe, erken yaşta evlenme gibi nedenleri de beraberinde getirmektedir. Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesine göre 18 yaşın altındaki her birey çocuk olmakla birlikte bu yaş grubunun çalıştırılması uygun değildir. Ülkemizde 14 yaşını bitirmiş, 15

yaşını doldurmamış, ilköğretimini tamamlamış olan çocuklar çocuk işçi; 15 yaşını doldurmuş 18 yaşını doldurmamış olan çocuklar ise genç işçi grubunda değerlendirilmektedir (Gökalp, 2012). Dünyada çocuk işçiliğine dikkat çekmek ve farkındalık oluşturmak için Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) tarafından 12 Haziran günü Dünya Çocuk İşçiliği ile Mücadele Günü olarak ilan edilmiştir. Ülkemizde ise 2018 yılı “Çocuk İşçiliği ile Mücadele Yılı” olarak kabul edilmiştir. Ancak tüm bunlara rağmen hala çocuk işçiliği sorunu devam etmekte ve bu çocukların sürekli yer değiştirmelerinden dolayı sayılarının bilinenden de fazla olduğu bildirilmektedir. ILO’nun verilerine göre dünyada 152 milyon çocuk işçi bulunmaktadır (ILO, 2018). Ülkemizde ise “Çocuk İşgücü Araştırması, 2019” verilerine göre; 5-17 yaş arasındaki 720 bin çocuk çalışmaktadır. Ekonomik faaliyette çalışan 5-17 yaş grubundaki çocukların istihdam oranı ise %4.4’tür. Çalışan çocukların %70.6’sının erkek, %29.4’ünün kız olduğu, %65.7’sinin eğitime devam ettiği, %79.7’sinin 15-17 yaş, % 15.9’unun 12-14 yaş ve % 4.4’ünün de 5-11 yaş olduğu tespit edilmiştir. Önceki raporlarda çocukların en fazla tarım sektöründe çalıştığı görülürken son raporda çocukların çoğunlukla hizmet sektöründe çalıştığı belirlenmiştir. Çalışan çocukların %30.8’i tarım, %23.7’si sanayi ve %45.5’i ise hizmet sektöründe çalışmaktadır. Ev işlerinde ailesine yardımcı olan çocukların oranı ise %45.5 olarak saptanmıştır. Yaş grubuna göre incelendiğinde ise; 5-14 yaş grubunda çalışan çocukların çoğunlukla tarım sektöründe; 15-17 yaş grubunda çalışan çocukların ise ağırlıklı olarak hizmet sektöründe çalıştığı belirlenmiştir. Çalışan çocukların çalışma nedenleri arasında ilk sırada; %35.9 ile “hane halkının ekonomik faaliyetine yardımcı olmak”, %34.4 ile “iş öğrenmek, meslek sahibi olmak” ve %23.2 ile “hane halkı gelirin katkıda bulunmak” olduğu tespit edilmiştir. Çalışan çocukların; %12.9’unun “aşırı sıcak/soğuk ya da aşırı nemli/nemsiz bir ortamda”, %10.8’inin “kimyasal madde, toz duman veya zararlı gazların bulunduğu ortamda” çalıştığı; %10.1’inin zor duruş şekli veya harekete maruz kaldığı veya ağır yük taşıdığı, %10’unun ise “gürültü veya şiddetli sarsıntıya” maruz kaldığı saptanmıştır. Ayrıca 2019 yılında 67 çocuk çalışırken yaşamını yitirmiştir (Çocuk İşgücü Anketi Sonuçları, 2019). Tüm bu bilgiler ve veriler dikkate alındığında çocuk işçiliği sorunun ülkemizde çocukların sağlığını ve hayatını önemli derecede tehdit eden ve bir an önce gerekli girişimlerin yapılmasının önem arz ettiği görülmektedir.

Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesine göre 18 yaşın altındaki her birey çocuk olmakla birlikte bu yaş grubunun çalıştırılması uygun değildir!!!

6. Sokakta Yaşayan Çocuk Durumu

2018 Dünya Çocuk Karnesine göre sokakta yaşayan çocuk sayısının 150 milyon olduğu belirtilmektedir. Ancak bu raporda sokakta yaşayan, kaçırıl-

miş veya askere alınmış olan çocukların sayısı tam olarak belirlenememiştir ve sokakta yaşayan çocuk sayısının 400 milyonun üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (Dünyanın Çocuk Karnesi, 2018). Türkiye'deki duruma bakıldığında sayıları net bir şekilde belirlemek oldukça zor olmakla birlikte 2004 yılında sokak çocuğu kapsamında, Türkiye'de toplam 40 bin 205 çocuğun olduğu açıklanmış fakat bu çocukların ne kadarının sokakta yaşayan çocuk olduğu belirtilmemiştir. Aynı yıl yine 635 bin çocuğun sokakta yaşama riskinin olduğu öngörülmüştür (Kızmaz & Bilgin, 2010). Ülkemiz sürekli göçlerin yaşandığı, mültecilere ev sahipliği yapan ve sürekli bir nüfus sirkülasyonu yaşayan bir ülkedir. Sokakta yaşayan çocuklar mevsime göre yer değiştirdiği hatta gün içinde bile aynı yerde kalmadıklarından dolayı sayılarının belirlenmesi oldukça zordur. Sokakta yaşayan çocuk istatistiklerine bakıldığında yeterli verilerin olmayışı sorunun görünmez kılınmasına neden olmamalıdır. Bu çocuklar özellikle çalıştıkları zaman karşımıza çıkmaktadır. Sokakta yaşayan çocuk sorunu çocuk işçiliği sorunu ile iç içe olan bir durumdur (Erbaş, Karahan & Uzun, 2020). Sokakta yaşayan çocuklar birçok risk altındadır. Güvenlikleri ve sağlıkları ciddi durumda tehdit altındadır. Dolayısıyla çocukların sağlığı açısından sokakta yaşayan çocukların tespit edilip gerekli girişimlerin yapılması gerekmektedir.

Sokakta yaşayan çocuk istatistiklerine bakıldığında yeterli verilerin olmayışı sorunun görünmez kılınmasına neden olmamalıdır!!!

7. Suça Sürüklenen Çocuk Durumu

Çocuk sağlığını etkileyen başka bir diğer durum çocukların suça sürüklenmesi sorunudur. Çocukları suça iten birçok neden olmakla birlikte suç işlemiş çocuk özellikle ruhsal ve sosyal sağlıkları açısından zor süreçler yaşamaktadır. Ülkemizdeki cezai sorumluluk yaşları incelendiğinde 0-12 yaş arası ceza bulunmamakta, özel güvenlik tedbirleri uygulanmakta; 12-15 yaş arası çocuklarda işlediği suçu anlama var ise cezai sorumluluğu olsa da olabildiğince indirimli cezalar bulunmakta, işlediği suçu anlama yeteneği yok ise cezai sorumluluk yok, ancak güvenlik tedbiri bulunmakta; 15 yaş üzeri çocuklarda cezai sorumluluk var ancak indirilmiş cezalar uygulanmaktadır (Yağbasan, 2010). Bu çocukların topluma yeniden kazandırılıp uyumlarının sağlanması gerekmektedir. Suç işlediği için dışlanan, topluma kazandırılmayan ve eğitilmeyen çocuklar zamanla yine suç işlemeye itilme ve sağlıkları olumsuz etkilenmektedir. Ülkemizde TÜİK verilerine göre 132 bin 943 suça sürüklenen çocuk bulunmaktadır. Bu çocuklara isnat edilen suçlar ise sırasıyla yaralama, hırsızlık, uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanmak, satmak veya satın almak, tehdit ve cinsel suçlardır (TÜİK, 2022).

**Ülkemizdeki cezai sorumluluk yaşları incelendiğinde;
0-12 yaş arası ceza bulunmamakta, özel güvenlik tedbirleri uygulanmakta
12-15 yaş arası çocuklarda işlediği suçtu anlama var ise cezai sorumluluğu olsa da olabildiğince indirimli cezalar bulunmakta, işlediği suçtu anlama yeteneği yok ise cezai sorumluluk yok, ancak güvenlik tedbiri bulunmakta
15 yaş üzeri çocuklarda cezai sorumluluk var ancak indirilmiş cezalar uygulanmaktadır**

8. Engelli Çocuk Durumu

Engellilik türü ve derecesi her ne olursa olsun çocukların yaşam kalitelerini çeşitli düzeyde etkileyen bir durumdur. Dünyada 100 milyondan fazla çocuğun en az bir engel türü bulunmaktadır (WHO, 2018). Türkiye'deki engelli çocuk sayısı yaklaşık 600.000'dir. Bu çocukların %4.9'u 0-6, %16.2'si 7-14 ve %17.2'si 15-24 yaş grubundadır (TÜİK, 2018).

Günümüzde teknolojinin artması ile komplikasyonlu yenidoğanlar yaşatılabilmekte, herhangi bir kaza sonucunda çocuklar hayatta kalabilmektedir. Ancak beraberinde herhangi bir engel durumlarının yaşandığı görülebilmektedir. Dolayısıyla teknoloji sayesinde hayatta kalım oranlarını artırırken aynı zamanda engellilik durumu ile yaşamın kaliteli olması için gerekli girişimlerin yapılması çocukların fiziksel, sosyal, ruhsal ve bilişsel sağlıklarını açısından önem arz etmektedir.

9. Akraba Evliliği Durumu

Bebek ve çocuk ölümleri açısından en önemli faktörlerden biri de akraba evlilikleridir. Akraba evlilikleri hem çocukların engelli bir şekilde doğmasına hem de bebek ölümlerin yaşanmasına neden olmaktadır. Ülkemizde ise her dört evlilikten biri akraba evliliğidir. TNSA 2018'de, 20-24 yaşlarındaki evlenmiş kadınların %24'ünün eşleriyle akraba oldukları tespit edilmiştir (TNSA, 2018). TÜİK 2022 verilerine göre ise %8.3 akraba evliliği oranı bulunmaktadır. Ülkemizde %20.3 ile akraba evlilikleri oranının en fazla Mardin ilinde olduğu bildirilmektedir (TÜİK, 2022).

Akraba evliliği, ölü doğumlar, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, bebek ve çocuk ölümleri, konjenital malformasyonlar, bilişsel bozukluklar ve diğer birçok karmaşık bozukluk dâhil olmak üzere olumsuz doğum öncesi sonuçlar riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Fareed & Afzal, 2014). Yapılan bir çalışma, doğuştan malformasyonların genel insidansının, akraba evliliği olmayan ailelerin çocukları ile karşılaştırıldığında akraba evliliği olan ailelerin çocukları arasında 2.5 kat daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır

(Jaber, Halpern & Shohat, 1998). Akraba evliliği, boy, kilo ve vücut kitle indeksi ortalama değerlerinde önemli bir düşüşle ve bunun ardından çocuklarda büyüme gelişme geriliği ile de ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte ebeveyn akrabalığı zihinsel gerilik veya zihinsel engellilik için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmış ve akraba evliliğinin azalmış bilişsel performans ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (Fareed & Afzal, 2014).

Çocuk sağlığının korumasına yönelik anne-baba akrabalığıyla ilişkili artan risklere ilişkin bilgiler, akraba çiftlere yönelik genetik danışmanlıkta yer almalıdır. Ayrıca eğitim seviyesinin arttırılması ve akraba evliliklerinin ve beraberinde getirebileceği riskli durumların en aza indirgenmesi için yaygın bir farkındalık gerekmektedir.

Çocuk sağlığının korumasına yönelik anne-baba akrabalığıyla ilişkili artan risklere ilişkin bilgiler, akraba çiftlere yönelik genetik danışmanlıkta yer almalıdır.

10. Tek Ebeveynli Aile Durumu

Çocuk sağlığını etkileyen önemli bir durum ise tek ebeveynli aile şeklinde yaşamadır. Herhangi bir ebeveynin eksikliği her ne sebeple olursa olsun başta ruhsal yönden olmak üzere çocukları etkilemektedir. Çocuğun sorumluluğunu alan ebeveyn önemli sorumluluk ve yük düşmektedir. Bu doğrultuda tek başına ebeveyn çocukların ihtiyaçlarını sağlamada sorun yaşayabilmektedir. Tek ebeveyn şeklinde yaşayan ailelere mutlaka hem psikolojik hem de gerekli ise maddi yönden destek verilmesi gerekmektedir. Her çocuğun gelişimini tamamlaması özellikle de fallik dönemde (3-6 yaş) cinsel kimliğini bulması açısından küçük yaşlarda her iki ebeveyni sahip olması gerekmektedir. Ancak herhangi bir ebeveyn eksikliğinde bu ebeveynin yerini tamamlayabilecek bir aile üyesi varsa çocuk cinsel kimliğini oluşturabilir. Bu doğrultuda tek ebeveynli aile durumu göz ardı edilmemesi gereken elzem bir konudur. Tek ebeveyn şeklinde yaşayan çocuk özellikle okul çocuğu ise bu durumdan utanabilir, okulda zorluklar yaşayabilir ve okul başarısı da etkilenmektedir. Ergenlik dönemindeki çocuklar ise kimlik karmaşası yaşayabilmekte ve depresyona girebilmektedir. Tek ebeveyn şeklinde yaşayan aile çocuklarına ek sorumluluklar da yüklenebilmektedir. Bu doğrultuda çocuklara yaşlarına uygun sorumluluklar yüklenmesi de çocukların sağlığı açısından önem arz etmektedir (Aydiner-Boylu & Öztop, 2013; Feyzioğlu & Kuşçuoğlu, 2011). TÜİK 2022 verilerine göre ülkemizde tek ebeveynli aile oranı %10.3'dür (TÜİK, 2022). Dikkat çeken durum ise TÜİK 2017'de %8.5, 2018'de %8.9, TÜİK 2019'da 9.2'dir (TÜİK, 2017; TÜİK, 2018; TÜİK, 2019). Her yıl tek ebeveynli aile oranlarında artış olduğu görülmektedir. Ülkemizde tek ebeveynli aile oranlarında artışlar yaşanırken öncelikle bunun sebeplerinin tespit edilmesi ve bu ailelere destek verilmesi gerekmektedir.

Tek başına ebeveyn çocukların ihtiyaçlarını sağlamada sorun yaşayabilmektedir. Tek ebeveyn şeklinde yaşayan ailelere mutlaka hem psikolojik hem de gerekli ise maddi yönden destek verilmesi gerekmektedir.

11.Çocukların Eğitim Durumu

Çocukların mevcut sağlığı ve gelecekte sağlıklı yetişkinler olmaları, kendilerini eğitmeleri, meslek sahibi edilmeleri, toplumda yer edinebilmeleri açısından okula gitmeleri önem arz etmektedir. Her çocuğun cinsiyet, dil, din, ırk ayrımı olmaksızın eğitim hakkı vardır. Çocukların gelişimleri açısından okula gitmeleri gerekmektedir. Tüm çocuklar için kapsayıcı, nitelikli eğitimin sağlanması ve sürdürülebilir kılınması ülkelerin kalkınmasını da doğrudan etkileyen bir durumdur. Bu doğrultuda sürdürülebilir kalkınma hedeflerinde 2030 yılına kadar cinsiyet ayırt etmeksizin tüm çocuklarının ücretsiz ilköğretim ve ortaöğretimlerini tamamlamaları hedeflenmektedir. Ülkemizde TNSA 2018 verilerine göre; 6-13 yaş arası kız çocuklarının %95'i, 6-13 yaş arası erkek çocuklarının %94'ü ilkokul veya ortaokula devam etmektedir. 14-17 yaş arası kız çocuklarının %77'si; 14-17 yaş arası erkek çocuklarının %78'i lise düzeyinde eğitimlerine devam etmektedir. Beş yaşındaki çocukların net okullaşma oranı ise %75.1 olarak tespit edilmiştir (TNSA, 2018). Bu veriler incelendiğinde ülkemizde çocukların ortaokuldan sonra liseye devam durumlarında düşüşler olduğu görülmektedir.

Gelişmiş bir ülke olabilmenin önemli şartlarında biri ise eğitim durumudur. Ancak ülkemizdeki çocukların lise eğitim oranlarının yeterli olmadığı görülmektedir. Ayrıca ilkokul ve ortaokula devam durumlarının da yüzde yüz olmasının sağlanması gerekmektedir.

Her çocuğun cinsiyet, dil, din, ırk ayrımı olmaksızın eğitim hakkı vardır.

Sonuç

Çocuk sağlığının Türkiye'deki durumunu istatistiklerle ortaya koymayı amaçlayan bu çalışmada; ülkemizin bebek ve çocuk ölümleri açısından küresel kalkınma hedeflerine ulaştığı ancak bununla birlikte her ne kadar bebek ve çocuk ölümlerinde düşüşler olsa da bölgesel farklılıkların olduğu tespit edilmiştir. Bu doğrultuda öncelikle bölgesel farklılıkların nedeni tespit edilerek bu soruna çözüm bulunması gerekmektedir.

Geçmiş yıllar ile karşılaştırma yapıldığında ülkemizde çocuk sağlığında önemli yollar kat edildiği ve çocuk sağlığının iyiye gittiği belirlenmiştir. Ancak temel çocukluk aşılama oranlarının ve anne sütü alma oranlarının yıllara göre azaldığı tespit edilmiştir. Bu durumda her iki gösterge için de mevcut politika ve stratejilerin yeterli olmadığı söylenebilir. Yıllara göre düşüş göste-

ren bu istatistiklerin sebepleri belirlenmeli ve uygun girişimler yapılmalıdır.

Ülkemizde hala mevcut olan çocuk sağlığı sorunları arasında çocuk işçiliği, sokakta yaşayan çocuk, adölesan evlilik ve doğumların yer aldığı görülmüştür. Bu sorunlar çocukların eğitimden uzaklaşmasına, yaşlarına uygun olmayan sorumlukların yüklenmesine ve uygunsuz yaşam koşullarına sebep olmaktadır. Tüm bu sorunların nedenlerinin belirlenmesi ve acil çözümler geliştirilmesi gerekmektedir.

Ülkemizin çocuk sağlığında yetersiz olduğu başka bir durum ise çocukların beslenmesidir. Ülkemizde çocukların beslenme durumları yıllara göre kötüleşmekte ve çocukluk çağı obezitesinin arttığı görülmektedir. Bu doğrultuda, gerekli strateji ve politikalar uygulanarak bu sorunun önüne geçilmelidir.

Ülkemizde ciddi sayıda engeli olan ve tek ebeveyn şeklinde yaşayan çocuk bulunmaktadır. Bu çocuklar ve ebeveynlerine gerekli desteğin sağlanması gerekmektedir. Özellikle her iki grup için de ebeveynlere sağlanacak psikolojik destek unutulmamalı ve mutlaka hem engeli olan çocuğa sahip ebeveynlere hem de tek ebeveyn şeklinde çocuk yetiştiren ebeveynlere sağlanmalıdır. Ebeveynlerin psikolojik sağlığı çocukların sağlıklarını doğrudan etkileyen bir durumdur.

Ülkemizdeki çocukların eğitim durumlarına bakıldığında ise liseye devam etme oranlarının yetersiz olduğu görülmektedir. Çocukların eğitimi çok önem arz eden hassas bir konudur. Ülkelerin geleceklere ve çocukların sağlığı için eğitim almaları gerekmektedir. Bu doğrultuda, çocukların eğitimden uzaklaşmasına neden olan sorunlar tespit edilip gerekli girişimler sağlanarak çocukların eğitimlerine devam etmeleri sağlanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Çınar, N., & Şahin, S. (2020). *Anne ve Çocuk Sağlığı*. Ankara: Akademisyen Kitabevi.
2. Yurdakök, M. (2005). Dünyada ve ülkemizde çocuk sağlığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48, 203-205.
3. Demirtaş, Z., Metintaş, S. (2017). Türk Cumhuriyetlerinde anne çocuk sağlığı göstergelerinin ekonomik ve doğurganlık özellikleri açısından değerlendirilmesi. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, 2(1), 16-25.
4. İstatistiklerle Çocuk 2022, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=%C4%B0statistiklerle-%C3%87ocuk-2022-49674&dil=1#:~:text=T%C3%9C%C4%B0K%20Kurumsal&text=Adrese%20Dayal%C4%B1%20N%C3%BCfus%20Kay%C4%B1t%20Sistemi,7'sini%20k%C4%B1z%20%C3%A7ocuklar%20olu%C5%9Fturdu> (accessed 12.12.2023).
5. WHO, Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health Data Portal The Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health, <https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/global-strategy-data>, (accessed 08.01.2022).
6. Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri, <http://www.surdurulebilirlikalkinma.gov.tr/amaclari/saglik-ve-refah/>, (accessed 07.01.2022).
7. TÜİK, 2022, Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2022, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2022-49679>, (accessed 12.12.2023).
8. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2022 Haber Bülteni, Sağlık Bakanlığı, 2023. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/46511/0/haber-bulteni-2022_v7pdf.pdf?_tag1=3F123016BE50268AF4A-10917870BF5962AC79ECF. (accessed 12.12.2023).
9. TÜİK, 2022, Doğum İstatistikleri, 2022. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2022_49673#:~:text=Kaba%20do%C4%9Fum%20h%C4%B1z%C4%B1%20binde%2012,y%C4%B1l%C4%B1nda%2012%2C2%20do%C4%9Fum%20d%C3%BC%C5%9Ft%C3%BC. (accessed 12.12.2023).
10. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018, http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/23356/2018_TNSA_Ozet_Rapor.pdf?sequence=1&isAllowed=y, (accessed 07.01.2022).
11. Güney, R., Çınar, N. (2017). Anne sütü ve mikrobiyota gelişimi. *Biotech&Strategic Health Res*, 1, 17-24.
12. Özdemir, A., Büyüktuncer-Demirel, Z. (2017). Beslenme ve mikrobiyota ilişkisi, *Biotech&Strategic Health Res*, 1, 25-33.
13. Dinleyici, M. (2020). Anne sütü mikrobiyotası, *Osmangazi Tıp Dergisi Sosyal Pediatri Özel Sayısı*, 25-29.

14. UNICEF Türkiye Milli Komitesi, <https://www.unicefturk.org/yazi/kureselacelik>, (accessed 08.01.2022).
15. Sustainable Development Goals, <https://www.tr.undp.org/content/turkey/tr/home/sustainable-development-goals.html>, (accessed 08.01.2022).
16. Deleş, B. (2019). Çocukluk çağı obezitesi. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*, 6(1), 17-31.
17. Yılmazbaş, P., Gökçay, G. (2018). Çocukluk Çağı obezitesi ve önlenmesi, *Çocuk Dergisi*, 18(3), 103-112.
18. Commission on ending childhood obesity ECHO, 2017. Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva, <https://www.who.int/endchildhood-obesity/facts/en/>, (accessed 08.01.2022).
19. Çolak, B., Kahriman, İ., Meral, B. (2021). Perceptions and approaches of mothers towards the weight of their overweight and obese child, *Güncel Pediatri*, 19, 30-38.
20. Pekcan, A., Karaağaoğlu, N., Samur, F. (2011). Türkiye de okul çağı çocuklarında büyümenin izlenmesi projesi TOÇBİ Raporu, TC Sağlık Bakanlığı yayınları.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı Stratejik Planı 2019-2023, <https://sgb.saglik.gov.tr/Eklen-ti/35748/0/tc-saglik-bakanligi-2019-2023-stratejik-plani-guncellenmis-versiyonupdf.pdf>, (accessed 08.01.2022).
22. Gülcü, S., Arslan, S. (2018). Çocuklarda aşı uygulamaları: güncel bir gözden geçirme. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(1), 34-43.
23. Yüksel, G. H., Topuzoğlu, A. (2019). Aşı redlerinin artması ve aşı karışıklığını etkileyen faktörler. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, 4(2), 244-258.
24. T. C. Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı, <https://asi.saglik.gov.tr/>, (accessed 08.01.2022).
25. Bozkurt, H. B. (2018). Aşı reddine genel bir bakış ve literatürün gözden geçirilmesi, *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 8(1), 71-76.
26. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary, [https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?-countrycriteria\[country\]\[\]=TUR](https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?-countrycriteria[country][]=TUR), (accessed 08.01.2022).
27. Çolak, B., Kahriman, İ. (2018). Göçlerin çocuklar üzerinde oluşturduğu sonuçların istatistiklere yansımaları ve literatürdeki yeri. *Route Educational and Social Science Journal*, 5(14), 719-730.
28. Türkiye'deki Suriyeli Sayısı Aralık 2021, <https://multeciler.org.tr/turkiyedeki-suriyeli-sayisi/>. (accessed 09.01.2022).
29. İçağasıoğlu-Çoban, D. A. (2009). Adölesan evlilikleri. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 16, 37-50.
30. Yiğit, R. (2020). *Çocukluk dönemlerinde büyüme ve gelişme*. Ankara: Sistem Ofset Yayınevi.
31. Bulut, A. G. S., Gürkan, Y. D. D. A., Sevil, P. D. Ü. (2008). Adölesan gebelikler. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 13, 37-44.

32. Aydın, D. (2013). Adölesan gebelik ve adölesan annelik. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16 (4), 250-254.
33. Anık, Y., Ege, E. (2019). Erken evlilikler ve adölesan gebeliklerde hemşirelik yaklaşımı. *Türkiye Klinikleri*, 46-55.
34. Şen, S., Kavlak, O. (2011). Çocuk gelinler: erken yaş evlilikleri ve adölesan gebeliklere yaklaşım. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 12(7), 35-44.
35. <https://www2.tbmm.gov.tr/d24/2/2-2005.pdf>, (accessed 09.01.2022).
36. Dünya Çocuklarının Durumu Raporu, https://www.unicefturk.org/yazi/unicef-dunyanin-en-dezavantajli-cocuklarini-yoksulluk-egitimsizlik-ve-erken-olumler-bekliyor?gclid=Cj0KCQiA2sqOBhCGARIsAPuPK0gitUg8lkY-b7X7_9j1q1NOOGLgZZJ_jtqCG_TkbPuyU6QYI_IP28_YaAt_IEALw_wcB, (accessed 09.01.2022).
37. Gökalp, Ö. T. (2012). Türk iş hukukunda çocuk işçi çalıştırma, *Electronic Journal of Vocational Colleges*, 2(1), 125-135.
38. ILO 2018, Çocuk İşçiliği, <http://www.ilo.org/ankara/areas-of-work/child-labour/lang--tr/index.htm>, (accessed 09.01.2022).
39. Çocuk İşgücü Anketi Sonuçları, 2019, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=C-hild-Labour-Force-Survey-2019-33807>, (accessed 09.01.2022).
40. Dünyanın Çocuk Karnesi 2018, https://insamer.com/tr/2018-dunyanin-co-cuk-karnesi_1490.html, (accessed 09.01.2022).
41. Kızmaz, Z., Bilgin, R. (2010). Sokakta çalışan/yaşayan çocuklar ve suç: Diyarbakır Örneği. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 9(32), 269-311.
42. Erbaş, M. M., Karahan, T. F., Uzun, T. (2020). Sokakta çalışan çocukların yalnızlık ve depresyon düzeylerinin ebeveyn durumları açısından incelenmesi: İstanbul Örneği. *Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 18(1), 233-249.
43. Yağbasan, Y. Çocuk suçluluğunun toplumsal nedenleri ve cezai sorumluluğu, Yüksek Lisans Tezi. Kırıkkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Kırıkkale, 2010.
44. TÜİK, 2022, Güvenlik Birimine Gelen veya Getirilen Çocuk İstatistikleri, 2021. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Juvenile-Statistics-Received-Into-Security-Unit-2020-37200>, (accessed 12.12.2023).
45. World Health Organization (WHO). Disability and health, 2018, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health>, (accessed 01.03.2018).
46. Türkiye İstatistik Kurumu, 2018, <https://www.tuik.gov.tr>. (accessed 08.01.2022).
47. İstatistiklerle Aile, 2022, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2022-49683>, (accessed 12.12.2023).
48. Fareed, M., Afzal, M. (2014). Estimating the Inbreeding Depression on Cognitive Behavior: A population Based Study of Child Cohort. *Plos One*, 9(10): e115393.

49. Jaber, L., Halpern, G.J., Shohat, M. (1998). The Impact of Consanguinity Worldwide. *Community Genetics*, 1(1): 12-17.
50. Fareed, M., Afzal, M. (2014). Evidence of Inbreeding Depression on Height, Weight, and Body Mass Index: A Population-Based Child Cohort Study. *American Journal of Human Biology*, 26(6): 784-795.
51. Aydıner-Boylu, A., Öztop, H. (2013). Tek ebeveynli aileler: sorunlar ve çözüm önerileri. *Sosyoekonomi*, 19(19), 207-220.
52. Feyzioğlu, S., Kuşçuoğlu, C. (2011). Tek ebeveynli aileler. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 26, 97-110.
53. İstatistiklerle Aile, 2017, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2017-27597>, (accessed 09.01.2022).
54. İstatistiklerle Aile, 2018, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2018-30726>, (accessed 09.01.2022).
55. İstatistiklerle Aile 2019, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2019-33730>, (accessed 09.01.2022).

BÖLÜM 4

ALFA LİPOİK ASİDİN FARKLI KANSER TÜRLERİNDEKİ ETKİ MEKANİZMASININ İNCELENMESİ

Ozan ALDEMİR¹
Elif Esra ALTUNER²



1 Dr. Öğretim Üyesi Ozan ALDEMİR, Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı, e mail: ozan.aldemir@kocaelisaglik.edu.tr Orchid ID:
0000-0002-0199-5674

2 Dr. Öğretim Üyesi Elif Esra Altuner, Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Avrupa Meslek Yük-
sek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, e mail: elif.altuner@kocaelisaglik.edu.tr Orchid
ID: 0000-0001-7663-6898

1. Giriş

Alfa lipoik asit, insanda en fazla karaciğerde üretilirken aynı zamanda bitkiler ve hayvanlar tarafından da üretilen güçlü antioksidan özelliğe sahip kükürt içeren bir bileşiktir [1]. Alfa lipoik asit, hızlı bir şekilde absorbe olabilmeye yeteneği, suda ve yağda çözünebilme özelliği, antioksidanlarla etkileşim yapabilmesi, glutatyon düzeylerini arttırma ve serbest radikallerin detoksifikasyonu gibi etkileriyle insan sağlığının korunması açısından büyük önem taşıyan antioksidanlardan birisi olarak görülmektedir [1, 2, 3].

Alfa lipoik asit, antioksidan aktivite başta olmak üzere, antiinflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal, nörokoruyucu, antiageing, antidiyabetik, insanda bilişsel ve fonksiyonel gerilemeyi yavaşlatma gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olmakla birlikte, yaşam kalitesini arttırma açısından belirgin öneme sahip olduğu belirtilmektedir[1, 4].

Alfa lipoik asit'in, mitokondrideki enzimler için koenzim işlevi gördüğü ve bunun yanında güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleriyle farklı kanser sinyal yollarını etkileyerek kanser hücre hatlarında antimetastatik ve antiproliferatif etkiye sahip olduğu daha önce yapılan bilimsel çalışmalarla da kanıtlanmıştır [5, 6].

Çok faktörlü bir hastalık olan kanser, günümüzde birçok insanın ölümüne neden olan ve DNA hasarı sonucu hücrelerin anormal bir şekilde büyümesi ile karakterize edilen, çevresel faktörler, genetik faktörler ve beslenme ile kişisel alışkanlıkların doğrudan etki ettiği çok ciddi bir hastalık olarak bilinmektedir [7].

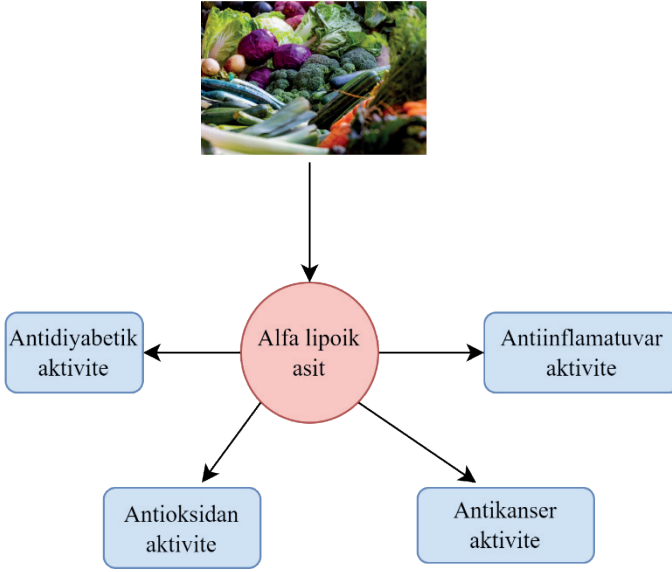
Kanser, genlerde fazla sayıda mutasyon sonucunda oluşmakla birlikte bu mutasyonlar sağlıklı hücre fonksiyonunu bozucu etki yaratmaktadır, Normal hücre döngüsünü bozma etkisine sahip olan mutasyonlar, özellikle DNA tamir enzimleri ve tümör süpresör genlerin işleyiş mekanizmasının bozulmasına da neden olmaktadır [8,9].

Yapılan bu çalışma kapsamında, güçlü serbest radikal temizleme kapasitesi ve antikanser aktivite başta olmak üzere sahip olduğu birçok biyolojik aktivite ile son yıllarda büyük önem kazanan alfa lipoik asidin çeşitli kanser türlerindeki etki mekanizmasının güncel veriler ışığında değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Alfa Lipoik Asidin Kimyasal Özellikleri ve Biyolojik Etkileri

Alfa lipoik asit, brokoli, ıspanak ve domates gibi sebzelerde bulunan ve bunun yanında özellikle karaciğerde endojen olarak sentezlenen ve tek bir kiral merkez ile R- ve S- lipoik asit gibi iki optik izomere neden olan asimetrik karbona sahip önemli bir molekül olarak bilinmektedir [10, 11, 12]. S ve R enantiyomerleri şeklinde iki enantiyometrik formu bulunan alfa lipoik asidin

bu enantiyomerleri alfa lipoik asitte eşit miktardadır [13]. Hem hidrofilik hem de hipofilik ortamlarda etkinliği olan Alfa lipoik asit'in, oksidatif stresin ve inflamasyonun inhibisyonu, reaktif oksijen türlerinin vücuttan temizlenmesi, antiinflamatuvar aktiviteye sahip olma, ağır metallerle bağlanarak bunların etkilerini minimize etme, nörodejeneratif hastalıkları önlemedeki etkinlik ve antidiyabetik aktiviteye sahip olma gibi çok önemli biyolojik etkileri olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmiştir [14, 15, 16] (Şekil 1).



Şekil 1. Alfa Lipoik asidin Sahip olduğu Önemli Biyolojik aktiviteler [17, 18].

Mitokondriyal dehidrogenaz reaksiyonlarında belirleyici rol üstlenen alfa lipoik asit, oksidatif stres kaynaklı kanser başta olmak üzere, diyabet, çeşitli nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklarda güçlü antioksidan aktivitesi ile ümit verici bir fitokimyasal olarak görülmekle birlikte, bu durum da son yıllarda alfa lipoik asit ile ilgili yapılan çalışmaların sayısında artışa yol açmıştır [19].

3. İnsanda Kanser Oluşumu ve Alfa Lipoik Asidin Farklı Kanser Türlerindeki Etki Mekanizması

Günümüzün en önemli sağlık problemlerinden birisi olan Kanser hastalığı, çok sayıda mutasyon sonucu hücre döngüsünün kontrolden çıkmasıyla ve hücre fonksiyonunun değişmesiyle karakterize olan ayrıca çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin de etkisiyle, vücudun belirli bir bölgesindeki hücrelerin kontrolsüz şekilde proliferasyonu ile meydana gelen ciddi bir hastalık olarak bilinmektedir [20]. Çok faktörlü bir hastalık olan kanserin oluşum ve gelişim

sürecinde sigara, alkol, obezite, kötü beslenme alışkanlığı (liftten fakir diyet), çevresel faktörler, insan sağlığına zararlı çeşitli kimyasal maddeler, radyasyon gibi faktörler etkilidir. Kanser hücreleri sürekli bölünme yetenekleri yanında, bağışıklık sisteminden kaçma, başka doku ve organlara göç etme (sıçrama), apoptoza direnç gösterme gibi özelliklere sahiptir [21, 22]. Antioksidanlar, serbest radikalleri ve reaktif bileşikleri detoksifiye etme yeteneğine sahip olan ve bu bileşikleri vücut için zararsız hale getirerek insan sağlığını pozitif bakımdan etkileyen önemli bileşiklerdir. Önemli antioksidanlardan birisi olan Alfa lipoik asit, kronik inflamasyon ve kanser başta olmak üzere, kalp damar hastalıkları, alzheimer ve parkinson gibi sinir sistemi hastalıklardaki koruyucu etkileriyle ön plana çıkmaktadır. Alfa lipoik asit'in redükte formu dihidrolipoik asit (DHLA) de güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. Alfa lipoik asidin ve dihidrolipoik asit'in çeşitli kanser türlerindeki etkilerine dair yapılan çeşitli bilimsel çalışmalarda da alfa lipoik asidin oksidatif strese bağlı oluşan hücre hasarını önleme, inflamasyonun inhibisyonu, endojen antioksidan kapasitenin artırılması, metal şalazyon aktivitesi gibi mekanizmalarla insan sağlığının korunması açısından önemli bir bileşik olduğu bildirilmiştir [14, 23, 24].

Yue ve ark. (2021) yapmış oldukları çalışmalarında α -lipoik asit'in küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) hücre hatlarındaki (A549 ve PC9) proapoptotik etkilerini ayrıca kanser hücre proliferasyonu üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, Lipoik asidin apoptozu uyardığını ayrıca oksidatif stres ve inflamasyonun inhibisyonu yoluyla akciğer kanserinde antikanser aktiviteye sahip olduğunu bununla birlikte bu konuda klinik araştırmalara devam edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir [25].

Jankowska ve ark.(2017) yapmış oldukları çalışmalarında Alfa-lipoik asit (ALA) ve dihidrolipoik asit formunun (DHLA), meme kanser hücrelerinin (MCF-7) canlılığı ve PTP1B ve SHP2 fosfatazların enzimatik aktivitesi üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında meme kanseri hücrelerinde overeksprese edilen Protein tirozin fosfatazların (PTP1B ve SHP2) aktivitesinin alfa lipoik asit ve dihidrolipoik asit tarafından inhibe edildiğini ayrıca meme kanseri hücreleri proliferasyonunun inhibisyonu yoluyla ALA ve DHLA'nın meme kanseri hücrelerinde antikanser etki gösterdiğini bildirmişlerdir [26].

Yamasaki ve ark. (2013) lipoik asidin mutasyona uğramış mesane kanser hücre hattındaki (T24) iyileştirici etkilerini inceledikleri çalışmalarında Lipoik asidin T24 hücre proliferasyonunu önlediğini bunun yanında hücre migrasyonu ve T24 hücrelerinin invazyonunu baskıladığını göstermişlerdir. Sonuç olarak Lipoik asidin, hücresel β 1 integrin lokalizasyonunun regülasyonu yoluyla, mesane kanseri hücrelerinin metastazını iyileştirmede antimetastatik etkisiyle gelecek vaad eden bir ajan olduğu bildirilmiştir [27].

Gumral ve ark. (2021) sigara dumanı kaynaklı karaciğer hasarına karşı alfa-lipoik asitin koruyucu etkisini hayvan modelinde in vivo şartlarda incele-

dikleri çalışmalarında, sigara dumanı kaynaklı karaciğer hasarında oluşan oksidatif stresin inhibisyonunda alfa lipoik asidin güçlü antioksidan aktivitesiyle önemli olduğunu, ayrıca hayvan modelinde histopatolojik ve biyokimyasal parametreleri incelediklerinde sigara dumanının yaratmış olduğu oksidatif stres kaynaklı karaciğer hasarında, TNF- α ekspresyonu, Malondialdehit (MDA), Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT) toplam bilirubin düzeylerindeki artışın lipoik asidin sahip olduğu güçlü serbest radikal temizleme aktivitesi ile önemli oranda baskılanabildiğini bildirmişlerdir [28].

Park ve ark. (2015) insan (HT29) ve fare (MCA38) kolon kanseri hücre hatlarını kullanarak in vitro ortamda alfa lipoik asidin antiproliferatif ve antimetastatik etkilerini inceledikleri çalışmalarında İnsan ve fare kolon kanseri hücre hatlarında alfa lipoik asidin, kolon kanserinde p53 ve AMPK sinyal yollarını aktive ederek ve doza bağlı olarak antiproliferatif etki gösterdiğini yani hücre proliferasyonunun doza bağlı olarak azaldığı sonucuna varmışlar ve Alfa lipoik asidin kolon kanseri tedavisinde faydalı bir ajan olabileceğini bildirmişlerdir [29].

Mutlu ve ark. (2023) alfa-lipoik asit'in A172 ve U373 insan glioblastoma hücreleri üzerindeki antikanser etkilerini inceledikleri çalışmalarında, alfa lipoik asidin, A172 ve U373 glioblastoma hücrelerinde, doza bağlı olarak hücre proliferasyonunun inhibisyonunu sağladığı ve bunun yanında apoptozu indüklediği sonucuna varmışlardır. Reaktif oksijen temizleme kapasitesi yüksekliği ve antioksidan enzim aktivitesini artırıcı etki gibi önemli biyolojik özellikleriyle alfa lipoik asidin kanser tedavisinde ümit verici bir ajan olabileceğini belirtmişlerdir [30].

Kafara ve ark. (2015) lipoik asidin, iki farklı insan yumurtalık kanser hücre hattında (sisplatine duyarlı IGROV1 ve dirençli muadili IGROV1-R10) hücresel büyüme üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında, lipoik asidin antitümör ve antiproliferatif aktivite gösterdiğini hücre döngüsü inhibisyonunu sağladığını ve ayrıca apoptozu uyardığını bildirmişlerdir, Çalışma sonucunda elde ettikleri verilere dayanarak lipoik asidin yumurtalık kanseri tedavisinde ümit verici bir ajan olabileceğini bildirmişlerdir [31].

Bossio ve ark. (2023) alfa lipoik asidin in vitro şartlarda prostat kanser hücre hatlarında (LNCaP ve DU-145) etkilerini inceledikleri çalışmalarında, alfa lipoik asidin, reaktif oksijen türlerini, SOD1 ve GSTP1 protein ekspresyonunu inhibe ederek ve prostat kanseri hücrelerinde antiproliferatif etki göstererek hücre büyümesinin önüne geçtiğini yani önemli oranda azalttığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda alfa lipoik asidin prostat kanser hücrelerinde migrasyon ve invazyonu inhibe edici etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Bunun yanında alfa lipoik asidin prostat kanseri tedavisinde etkin bir ajan olarak kullanılabilmesi için daha fazla klinik çalışma yapılması gerektiği sonucuna varmışlardır [5].

Yang ve ark. (2019) güçlü bir antioksidan olan alfa-lipoik asit'in insan mide kanseri hücrelerinin proliferasyonunu etkileyip etkilemediğini inceledikleri çalışmalarında alfa lipoik asidin STAT 3 aracılı MUC4 gen ekspresyonu inhibisyonu yoluyla mide kanseri hücrelerinde antiproliferatif aktiviteye sahip olduğunu ve ayrıca invazyonu da önlediğini bildirmişlerdir. Alfa lipoik asidin mide kanseri hastalarında tedavi sonuçlarını düzeltmede potansiyel etkisi olan etkili bir bileşik olabileceği sonucuna varmışlardır [32].

Kampt ve ark (2023) alfa lipoik asit'in böbrek hastalıkları ve böbrek kanserinin önlenmesindeki rolünü incelemişler ve çeşitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda alfa lipoik asidin böbrek koruyucu etkisinin, oksidatif stresi azaltma, inflamasyonu önleme, antioksidan kapasiteyi artırma, ferropotoz ve nekrozu azaltma gibi mekanizmalara dayandığını yapmış oldukları çalışmalarında belirtmişlerdir [33].

Yapılan bilimsel çalışmalardan da görülebileceği gibi alfa lipoik asit sahip olduğu çok çeşitli biyolojik aktiviteler ile insan sağlığının korunmasında büyük önemi olan ve son yıllarda önemi de giderek artmakta olan antioksidan maddelerden birisi olarak bilinmektedir. Alfa lipoik asidin meme, kolon, pankreas, over ve prostat kanseri gibi farklı kanser türlerinde hücre çoğalmasını inhibe ettiği ve aynı zamanda antimetastatik etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir [34, 35, 36]. Alfa lipoik asit çeşitli mekanizmalar aracılığıyla antikanser etkisini göstermekle birlikte buna dair çeşitli moleküler mekanizmalar ileri sürülmüştür [Tablo 1].

Tablo 1. *Alfa Lipoik Asidin antikanser etkisine dair moleküler mekanizmalar [36, 37, 38].*

Alfa Lipoik Asit'in Antikanser etki mekanizması için moleküler mekanizmalar
Kanser hücrelerinin çoğalması ve metastazın inhibisyonu
Oksidatif Stres ve İnflamasyonu azaltma
Kanser hücrelerini apoptoza yönlendirerek, apoptozu uyarma
Kanser hücrelerinde migrasyonu ve invazyonu önleme
Hücre içi antioksidan enzim düzeylerini modüle etme
Serbest radikal temizleme kapasitesini artırma

4. Sonuçlar

Genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği çok yönlü bir hastalık olan kanser hastalığı her geçen gün insan sağlığını daha çok tehdit etmekte ve kendi içerisinde bir dizi moleküler süreci içeren, kontrolsüz hücre büyümesi ve farklılaşmasıyla karakterize edilmektedir. Alfa lipoik asit sahip olduğu antioksidan aktivite, antimikrobiyal aktivite, antiviral aktivite, antiinflamatuvar aktivite, antidiyabetik aktivite ve antikanser aktivite gibi çok çeşitli biyolojik

aktivitelere sahip önemli bir bileşiktir, Yapılan bilimsel çalışmalardan da anlaşılacağı üzere alfa lipoik asit kanser başta olmak üzere, nörolojik hastalıklar, diyabet ve inflamatuvar hastalıkların tedavi sürecinde potansiyel ajan olarak giderek önem kazanan bir bileşik haline gelmiştir. Alfa lipoik asit bu etkilerini reaktif oksijen türlerini nötralize ederek, oksidatif strese bağlı doku hasarını inhibe ederek, apoptozu tetikleyerek, glutatyon gibi antioksidanların rejenerasyonunda ve hücrel transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde görev alarak, hidroksil radikali ve diğer radikallerin oluşumunun inhibisyonu yoluyla, farklı tümör hücrelerinde hücre proliferasyonunu engelleyerek, yine güçlü antioksidan etkileriyle kanser hücrelerinde invazyon ve göçü önleyerek sağlamaktadırlar. Yapılan literatür çalışmaları, alfa lipoik asidin, karaciğer, mesane, over, böbrek, akciğer, gliablastoma, mide ve prostat kanseri gibi farklı kanser türlerinde antikanser aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Alfa lipoik asit çeşitli kanser hastalıklarının tedavisinde umut verici bir ajan olarak görülmekle birlikte, kanserdeki etki mekanizmasının daha net anlaşılması ve aydınlatılabilmesi için daha fazla klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Tripathi, A.K., Ray, A.K., Mishra, S.K. *et al.* (2023) Molecular and Therapeutic Insights of Alpha-Lipoic Acid as a Potential Molecule for Disease Prevention. *Rev. Bras. Farmacogn.* 33, 272–287. <https://doi.org/10.1007/s43450-023-00370-1>
2. Moini H, Packer L, and Saris N-EL, (2002) Antioxidant and prooxidant activities of α -lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicology and applied pharmacology*; 182:84-90.
3. Biewenga GP, Haenen GR, and Bast A, (1997) The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *General Pharmacology: The Vascular System* ; 29:315-331.
4. Peng, P., Zhang, X., Qi, T., Cheng, H., Kong, Q., Liu, L., Cao, X., & Ding, Z. (2020). Alpha-lipoic acid inhibits lung cancer growth via mTOR-mediated autophagy inhibition. *FEBS open bio*, 10(4), 607–618. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12820>
5. Bossio, S., Perri, A., Gallo, R., De Bartolo, A., Rago, V., La Russa, D., Di Dio, M., La Vignera, S., Calogero, A. E., Vitale, G., & Aversa, A. (2023). Alpha-Lipoic Acid Reduces Cell Growth, Inhibits Autophagy, and Counteracts Prostate Cancer Cell Migration and Invasion: Evidence from In Vitro Studies. *International journal of molecular sciences*, 24(23), 17111. <https://doi.org/10.3390/ijms242317111>
6. Na, M. H., Seo, E. Y., & Kim, W. K. (2009). Effects of alpha-lipoic acid on cell proliferation and apoptosis in MDA-MB-231 human breast cells. *Nutrition research and practice*, 3(4), 265–271. <https://doi.org/10.4162/nrp.2009.3.4.265>
7. Hassanpour, S. H., & Dehghani, M. (2017). *Review of cancer from perspective of molecular.* *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(4), 127–129. doi:10.1016/j.jcrpr.2017.07.001
8. Zhang, H. (2007). Molecular signaling and genetic pathways of senescence: Its role in tumorigenesis and aging. *J Cell Physiol.*, 210(3): 567-74.
9. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y. (2008). Cancer Statistics, *Cancer J Clin.*, 58(2): 71-96.
10. Karaca E.G. (2015) Lipoik Asit: Evrensel Antioksidan. Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilim Dergisi;8(1):231-245. <http://dergipark.gov.tr/akufemubid/issue/1607/20056>
11. Brookes MH, Golding BT, Howes DA, Hudson AT. (1983) Proof that the absolute configuration of natural lipoic acid is R by the synthesis of its enantiomer [(S)-(–)-lipoic acid] from (S)-malic acid. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 19:1051-1053
12. Salehi, B., Berkay Yılmaz, Y., Antika, G., Boyunegmez Tümer, T., Fawzi Mahomoodally, M., Lobine, D., Akram, M., Riaz, M., Capanoglu, E., Sharopov, F., Martins, N., Cho, W. C., & Sharifi-Rad, J. (2019). Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*, 9(8), 356. <https://doi.org/10.3390/biom9080356>
13. Golbidi, S., Badran, M., Laher, I. (2011) Diabetes and alpha lipoic acid. *Front. Pharmacol.* 2:69.
14. Navari-Izzo F, Quartacci MF, Sgherri C (2002). Lipoic acid:a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol Biochem*, 40: 463-470.

15. Siangproh W, Rattanarat P, Chailapakul O. (2010) Reverse-phase liquid chromatographic determination of α -lipoic acid in dietary supplements using a borondoped diamond electrode. *J Chromatogr A.*; 1217(49): 7699-705.
16. Coleman MD, Eason RC, Bailey CJ (2001). The therapeutic use of lipoic acid in diabetes: a current perspective. *Environ Toxicol Pharmacol*, 10: 167- 172.
17. Shay, K. P., Moreau, R. F., Smith, E. J., Smith, A. R., & Hagen, T. M. (2009). Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et biophysica acta*, 1790(10), 1149–1160. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.07.026>
18. Derosa, G., D'Angelo, A., Romano, D., & Maffioli, P. (2016). A Clinical Trial about a Food Supplement Containing α -Lipoic Acid on Oxidative Stress Markers in Type 2 Diabetic Patients. *International journal of molecular sciences*, 17(11), 1802. <https://doi.org/10.3390/ijms17111802>
19. Sanaz R. Z , Motahareh H , Mojgan M , Ana B. P., Hafez H, Somaye Y, Gholamreza R, Javad H, (2021) Effect of alpha-lipoic acid on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Functional Foods*, 87, 104774
20. Irigaray, P., Newby, J. A., Clapp, R., Hardell, L., Howard, V., Montagnier, L., Epstein, S., & Belpomme, D. (2007). Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 61(10), 640–658. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2007.10.006>
21. Hanahan D, Weinberg RA. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.*;144:646-674
22. Sever R, Brugge JS. (2015) Signal transduction in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* ;5
23. Arı M, Öğüt S, Döğter KF. (2017). Kanserin Önlenmesinde Antioksidanların Rolü. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(2), 67-74.
24. Elena, D.A., Massimiliano, R., Luca, P., Giada, D., Liliana, S., Alessandra, P., Germana, D., Daniele, E., Franco F, Paolo, M. (2010). The natural antioxidant alpha-lipoic acid induces p27Kip1-dependent cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *European Journal of Pharmacology*, 641: 29-34.
25. Yue, L., Ren, Y., Yue, Q., Ding, Z., Wang, K., Zheng, T., Chen, G., Chen, X., Li, M., & Fan, L. (2021). α -Lipoic Acid Targeting PDK1/NRF2 Axis Contributes to the Apoptosis Effect of Lung Cancer Cells. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 6633419. <https://doi.org/10.1155/2021/6633419>
26. Kuban-Jankowska, A., Gorska-Ponikowska, M., & Wozniak, M. (2017). Lipoic Acid Decreases the Viability of Breast Cancer Cells and Activity of PTP1B and SHP2. *Anticancer research*, 37(6), 2893–2898. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11642>
27. Yamasaki, M., Iwase, M., Kawano, K., Sakakibara, Y., Suiko, M., Ikeda, M., & Nishiyama, K. (2014). α -Lipoic acid suppresses migration and invasion via downregulation of cell surface β 1-integrin expression in bladder cancer cells. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 54(1), 18–25. <https://doi.org/10.3164/jcbn.13-57>

28. Gumral, N., Aslankoc, R., Senol, N., & Cankara, F. N. (2021). Protective Effect of Alpha-Lipoic Acid against Liver Damage Induced by Cigarette Smoke: An *in vivo* Study. *Saudi journal of medicine & medical sciences*, 9(2), 145–151. https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_387_20
29. Park S, Choi SK, Choi Y, Moon H-S. (2015) AMPK/p53 Axis is Essential for α -Lipoic Acid-Regulated Metastasis in Human and Mouse Colon Cancer Cells. *Journal of Investigative Medicine* ;63(7):882-885. doi:10.1097/JIM.0000000000000233
30. Mutlu, D., Seçme, M., & Arslan, Ş. (2023). Anticancer Effects of Alpha-lipoic Acid on A172 and U373 Human Glioblastoma Cells. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 13(2), 851-857. <https://doi.org/10.21597/jist.1181520>
31. Kafara, P., Icard, P., Guillamin, M., Schwartz, L., & Lincet, H. (2015). Lipoic acid decreases Mcl-1, Bcl-xL and up regulates Bim on ovarian carcinoma cells leading to cell death. *Journal of ovarian research*, 8, 36. <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0165-z>
32. Yang, Y., Fang, E., Luo, J., Wu, H., Jiang, Y., Liu, Y., Tong, S., Wang, Z., Zhou, R., & Tong, Q. (2019). The Antioxidant Alpha-Lipoic Acid Inhibits Proliferation and Invasion of Human Gastric Cancer Cells via Suppression of STAT3-Mediated MUC4 Gene Expression. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 3643715. <https://doi.org/10.1155/2019/3643715>
33. Kamt, S. F., Liu, J., & Yan, L. J. (2023). Renal-Protective Roles of Lipoic Acid in Kidney Disease. *Nutrients*, 15(7), 1732. <https://doi.org/10.3390/nu15071732>
34. Lee HS, Na MH, Kim WK. (2010) Alpha-Lipoic acid reduces matrix metalloproteinase activity in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Nutr Res.*;30(6):403-9.
35. Damnjanovic I, Kocic G, Najman S ve diğ. (2014) Chemopreventive potential of alpha lipoic acid in the treatment of colon and cervix cancer cell lines. *Bratisl Lek Listy.*;115(10):611- 6.
36. Michikoshi H, Nakamura T, Sakai K ve diğ. (2013) α -Lipoic acid-induced inhibition of proliferation and met phosphorylation in human non-small cell lung cancer cells. *Cancer Lett.*;335(2):472-8.
37. Berkson, B. M., Rubin, D. M., & Berkson, A. J. (2009). Revisiting the ALA/N (alpha-lipoic acid/low-dose naltrexone) protocol for people with metastatic and nonmetastatic pancreatic cancer: a report of 3 new cases. *Integrative cancer therapies*, 8(4), 416–422. <https://doi.org/10.1177/1534735409352082>
38. Gorąca A, Huk-Kolega H, Piechota A ve diğ. (2011) Lipoic acid - biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep.*;63(4):849-58

BÖLÜM 5

MİTOFAJİ: KADMIYUM VE ÇİNKO ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

Suat ÇAKINA¹



¹ Doç. Dr., Canakkale Onsekiz Mart University, Health Service Vocational College, Canakkale, Turkey. suatcakina@comu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3990-7641

1. GİRİŞ

Mitokondri, hücrelerin enerji metabolizmasında önemli bir rol oynar ve oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretir. Ek olarak bu organeller, normalde hücrel sinyallemenin önemli bir aracısı olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunda da rol oynar. Mitokondrinin diğer işlevleri arasında apoptozun düzenlenmesi, otofagozom üretimine katılım, Ca^{2+} homeostazisinin sürdürülmesi ve amino asitlerin, lipitlerin ve glikozun metabolizması yer alır. Bu nedenle sağlıklı bir mitokondriyal popülasyonun sürdürülmesi, hücrenin hayatta kalması ve işlevi için kritik öneme sahiptir (Vakifahmetoglu-Norberg, Ouchida, & Norberg, 2017).

Histonların yokluğu ve mitokondriyal DNA'nın mitokondriyal matris-te lokalizasyonu, genetik materyali, nükleer DNA'nınkinden 2-3 kat daha yüksek olan oksidatif hasara karşı çok duyarlı hale getirir. Mitokondriyal disfonksiyon, nükleer ve mitokondriyal genomlardaki mutasyonlarla ilişkili olanlar da dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıkların temelini oluşturur (Ashu & Beal, 2012; Gorman et al., 2016; Jeppesen, Bohr, & Stevensner, 2011).

Hasar görmüş mitokondrinin yok edilmesi, nöronlar ve kardiyomyositler gibi uzun ömürlü hücreler için hücre içi homeostazın korunması açısından özellikle önemlidir. Bu nedenle sağlıklı bir mitokondriyal popülasyonun sürdürülmesi, hücrenin hayatta kalması ve işlevi için kritik öneme sahiptir. Mitofaji, mitokondriyal kalite kontrolünün aşamalarından biri olarak kabul edilir; bunun sonucunda hasarlı depolarize mitokondri ortadan kaldırılır, böylece ROS oluşumu ve hücre ölümünün bloke edilmesine katkıda bulunan apoptojenik faktörlerin salınımı sınırlanır (Rita & Strappazon, 2019; Z. Wang, Figueiredo-Pereira, Oudot, Vieira, & Brenner, 2017). Deneyler çinko, kadmiyum ve bakır eser elementlerinin çeşitli hücrelerde mitofajiyi tetikleyebildiğini göstermiştir (Bian et al., 2018; Polishchuk et al., 2019; Wei et al., 2014). Çinko iyonları (Zn^{2+}), transkripsiyon faktörleri, enzimler ve adaptörler dahil olmak üzere çok sayıda işlevsel açıdan önemli proteinin aktivitesini düzenler. Çinkonun sadece otofajiye katılmakla kalmayıp aynı zamanda bazal veya indüklenmiş otofaji için de çok önemli olduğu gösterilmiştir. Kadmiyum toksisitesini azaltmak için mitofaji düzenlemesinde çinko preparatlarının kullanılabilmesi muhtemeldir (Liuzzi & Pazos, 2020).

2. MİTOFAJİ

Otofaji, hücre içi yenilenme sürecinin gerekli bir parçasıdır. Bu, sitoplazmik bileşenlerin ve kusurlu organellerin, otofagozom adı verilen membran kesecikleri tarafından parçalandığı katabolik bir süreçtir. Bu tür kesecikler, yok edilmesi amaçlanan hücrel elemanların etrafında de novo oluşturulur, lizozomlarla birleşerek makromoleküllerin lizozomal hidrolazların katılımıyla monomerlere bölündüğü otoizozomlar oluşturulur. Aslında otofaji, hücre tarafından beslenme eksikliği ve stres koşulları altında hücre içi bile-

şenlerin metabolizmasını ve geri dönüşümünü sürdürmek için kullanılır (Levine & Kroemer, 2008). Otofaji işlev bozuklukları, travmatik beyin hasarının (TBH) neden olduğu hastalıklar da dahil olmak üzere, kanser ve bulaşıcı ve nörodejeneratif hastalıklar gibi diğer hastalıkların gelişiminde rol oynar (Byun, Lee, & Lee, 2017; Lipinski, Wu, Faden, & Sarkar, 2015). Mitofaji, mitokondrinin otofaji yoluyla seçici olarak parçalanmasıdır. Mitofaji süreci, otofagozomlardaki kusurlu veya fazlalık mitokondrinin izolasyonunu ve ardından otofagozomların lizozomlarla füzyonundan sonra bunların yok edilmesini içerir. Mitofaji, mitokondriyal kalite kontrolünün aşamalarından biri olarak kabul edilir, bunun sonucunda hasarlı depolarize mitokondri ortadan kaldırılır, böylece ROS oluşumu ve apoptojenik faktörlerin salınımı sınırlanır. Bu, hücre ölümünün engellenmesine katkıda bulunur (Isaev, Stelmashook, Genrikhs, & Onishchenko, 2023).

Örneğin mayada bu süreç, açlık sırasında aşırı mitokondriyi ortadan kaldırmak için gereklidir. İlginç bir şekilde mitofaji, döllenmiş oosit *Cenorabditis elegans*'taki sperm mitokondrisinin bozulmasından sorumludur. Eritropoezi olan memelilerde mitofaji, olgun kırmızı kan hücrelerinin uygun şekilde oluşması için mitokondrinin ortadan kaldırılması sürecinde önemli bir rol oynar. Şu anda nöronlardaki mitofajinin, mitokondriyal geri dönüşümün ana mekanizması olduğu düşünülmektedir. Ek olarak, çeşitli nörodejeneratif hastalıklar, nöronlardaki mitofaji fonksiyon bozuklukları ile karakterize edilir (Isaev et al., 2023; Kissová, Deffieu, Manon, & Camougrand, 2004; Sato & Sato, 2011).

Memeli hücrelerinde mitofaji düzenleme mekanizmalarıyla ilişkili iki sinyal yolu mevcuttur: fosfataz ve tensin homologunun indüklediği varsayılan kinaz 1 (PINK1)/Parkin'e bağımlı yol ve PINK1/Parkin'den bağımsız yol. Mitokondrinin kalite kontrolünde yer alan olaylar dizisinde, mitofaji sürecinden önce bu organellerin parçalanması gelir. Örneğin, mitokondriyal parçalanma Drp-1 inhibitörü Mdivi-1 ile engellenirse, mitokondri aşırı derecede uzar ve mitofaji engellenir, bu da apoptoz yoluyla nöronların ölümüne katkıda bulunur. Temel otofajinin Mdivi-1 ile inhibe edilmediğine dikkat edilmelidir (Isaev et al., 2023; Kiriyaama & Nochi, 2018; Roberts, Tang, Fon, & Durcan, 2016).

Dinamine bağlı protein 1'e (Drp1) bağımlı mitokondriyal fisyonun, beyin hasarında mitofajiye katkıda bulunduğu bulunmuştur. Ayrıca, orta derecede kontrollü kortikal darbeleri beyin hasarına sahip bir sıçan modelinde mitofajinin erken evre indüksiyonunun önlenmesi, hücre ölümünü hızlandırdı. Bu veriler, hasar durumunda hücrenin hayatta kalması için hasarlı mitokondrinin seçici bozulmasının önemini doğrulamaktadır (Niu, Dong, Xu, Zhang, & Liu, 2019; Q. Wu et al., 2018).

Kardiyolipinin mitofajinin başlatılmasının sinyalini vermede rol oynadığına dikkat edilmelidir. Onarılamayacak şekilde hasar görmüş organellerin

mitofaji yoluyla ortadan kaldırılmasının aktivasyonunun, yaralanmaya erken bir tepki olduğu gösterilmiştir. Bu yanıt, mitokondriyal fosfolipid kardiyo-lipinin iç zardan dış zara translokasyonunu içerir; burada dış kardiyo-lipin, hasarlı hücrelerin otofajisi için bir sinyal görevi görür (Bradley, Stark, & Duncan, 2016; Chu et al., 2013).

3. ÇİNKONUN MİTOFAJİDEKİ OLASI ROLÜ

Çinko iyonları hücresel süreçlerde çeşitli işlevleri yerine getirir. Transkripsiyon faktörleri, enzimler ve adaptörler dahil olmak üzere çok sayıda işlevsel açıdan önemli proteinin aktivitesini düzenlerler. Ek olarak Zn^{2+} 'nın hücre içi ve hücre dışı sinyalleşme faktörü olarak hareket edebildiği bulunmuştur; dolayısıyla bu iyon, hücreler arasındaki iletişimi sağlayan hücre-sel sinyal yollarının düzenlenmesinde ve hücre dışı uyaranların hücre içi sinyallere dönüştürülmesinde, çeşitli hücre içi olayları kontrol etmede rol oynar. “Çinko sinyalleri” olarak adlandırılan bu işlevler, hücre fizyolojisinde çok önemli bir rol oynar ve hücre hasarı durumunda kesinlikle uygulanmalıdır. Çinko çok sayıda proteinin yapısal bir elementidir. Beyinde büyük miktarda çinko bulunur. Beyindeki Zn^{2+} 'nın %80'den fazlası metaloproteinlere ve enzimlere sıkı bir şekilde bağlıdır ve yalnızca %15'i glutamaterjik nöronların sinaptik keseciklerinde bulunur ve milimolar konsantrasyonlara ulaşır. Nöronlar uyarıldığında, Zn^{2+} sinaptik yarığa salgılanır ve çeşitli nörotransmitter reseptörlerine bağlanarak sinaptik esneklik, bilgi işleme ve hafıza oluşumu gibi önemli işlevlere katılır (Nakashima & Dyck, 2009; Wolf, Weth, Walcher, Lax, & Baumgartner, 2018).

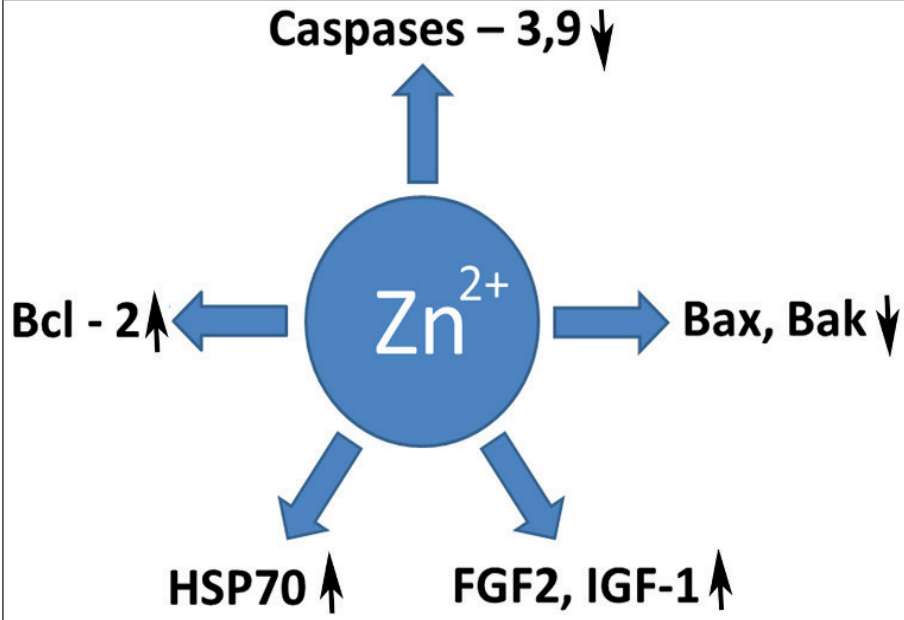
Çinko taşıyıcıların (ZnT 'ler) çalışması nedeniyle Zn^{2+} biriktirebilen ve dolayısıyla nörondaki bu iyonun homeostazisinin korunmasına katılan hücre-sel organeller arasında endoplazmik retikulum, mitokondri ve Golgi aygıtı bulunur. Merkezi sinir sisteminde homeostazisin bozulması Zn^{2+} , amiotrofik lateral skleroz, Parkinson, Alzheimer hastalıkları, beyin iskemisi ve prion hastalığı gibi birçok nörodejeneratif hastalığın patogenezinde rol oynar. Bu bozuklukların gelişiminde apoptoz ve nekroptoz gibi çeşitli düzenlenmiş hücre ölümü mekanizmaları uyarılır. Zn^{2+} homeostazisinin bozulmasına, otofajide yer alan lizozomlarda Zn^{2+} birikiminin eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Kültürlenmiş fare hipokampal nöronlarında, oksidatif stresin indüklenmesinin Zn^{2+} 'nin lizozomlara girmesine neden olduğu, bunun da lizozomal membranların geçirgenliğinin bozulmasına, lizozomal hidrolazların sitozole salınmasına ve nöronların ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. hem apoptozu hem de otofajik ölümü tetiklemenin sonucudur. Son yıllarda, çinkonun sadece otofajiye katılmakla kalmayıp, aynı zamanda bazal veya indüklenmiş otofaji için de önemli olduğu ve amino asit şelatlı çinkonun, anabolizm ve otofaji ile ilişkili genlerin ekspresyonunu yukarı doğru düzenlediği gösterilmiştir (K. Wu et al., 2021; Q. Wu et al., 2018; Zhang et al., 2021).

Açlık, iskemi/reperfüzyon ve rapamisinin neden olduğu otofaji için en-dojen çinkonun gerekli olduğu gösterilmiştir. Kardiyak miyoblastların H9c2 hattı üzerinde gerçekleştirilen deneylerde, Zn^{2+} 'nın, PINK1 ve Beclin1 ekspresyonu yoluyla hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz sinyal yolunu içeren mitofaji gibi bir otofaji bileşenini indüklediği, böylece mitokondriyal aşırı süperoksit oluşumunu önlediği bulunmuştur. Mitokondriyal hiperpolarizasyona yol açan ZIP 7'nin (mitokondride Zn^{2+} seviyesini kontrol eden çinko taşıyıcı) yukarı regülasyonuna yanıt olarak mitokondriyal Zn^{2+} içeriğindeki azalma, mitokondride PINK1 ve Parkin birikimini önleyebilir (Isaev et al., 2023; Zhang et al., 2021).

Zn^{2+} 'nın mitofajide önemli bir rol oynadığı ve kardiyomiyositleri iskemi/reperfüzyon sırasındaki hasardan koruduğu fikri, kalp iskemisi olan bir fare modelinde in vivo olarak gerçekleştirilen daha sonraki bir çalışmada doğrulandı. Yazarlar, Zn^{2+} 'nın koruyucu etkisinin, mitokondriyal bölünmeye katılan Drp1 proteinini içerdiğini gösterdi. Bu proteinin etkisi, mitokondriyal membran potansiyeli (MMP) ve mitokondriyal çinko taşıyıcı Zip1 ile ilişkilidir. MMP'nin, Drp1'in mitokondriyal çinko taşıyıcı Zip1 ve Zn^{2+} ile Zip 1 kompleksi yoluyla etkileşimi ile başlatılan Drp1 alımı ile bir fisyon bölgesinde odaksal olarak azaldığı gösterilmiştir (Bian et al., 2019). Bölünmeden sonra, sağlıklı mitokondri, zar potansiyel seviyelerini yeniler ve füzyon-bölünme döngüsüne tekrar katılır, ancak zar potansiyelini eski haline getiremeyen mitokondri, mitofajiye maruz kalır. Böylece, Drp1 ve Zip1 arasındaki etkileşime müdahale, MMP'deki azalmayı ve ardından hasarlı mitokondrinin mitofajik seçimini bloke eder. Yazarlar, Drp1-Zip1'e bağımlı fisyonun, mitokondriyal kalite gözetim sistemi olarak hizmet ederek mitokondriyal ağdaki "kötü sektörleri" ortadan kaldırmak için seçici baskı sağladığını öne sürdü (Cho et al., 2019). Hasar görmüş mitokondrinin ortadan kaldırılması, hipoksik/reoksijantasyon koşulları altında hücre hasarı durumunda Zn iyonlarının kardiyoprotektif etkisi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte Zn^{2+} 'nın mitofajinin düzenlenmesindeki rolü ve dolayısıyla sitoprotektif fonksiyona katılımı tartışılırken genel olarak otofajinin ve özel olarak mitofajinin sadece sitoprotektif değil aynı zamanda zarar verici bir rol oynayabileceğini dikkate almak gerekir. Örneğin, sıçan böbreğinin iskemi/reperfüzyonu üzerine yapılan deneylerde, otofaji ve mitofajinin rolünün iskemi şiddetine ve süresine bağlı olduğu gösterilmiştir. Otofaji, iskemi başlangıcının 20 ila 40 dakikası arasındaki dönemde koruyucu bir rol oynarken, daha uzun süreli iskemi ile; otofaji ve mitofaji yıkıcı rollerini göstermeye başlar ve hücre ölümüne yol açar (Decuypere, Pirenne, & Jochmans, 2014). Abdallah ve arkadaşlarına göre, 1 saatlik renal iskemi ve ardından 2 saatlik reperfüzyon, ROS seviyelerinde artışa, yüksek otofajiye, mitokondriyal hasara, endoplazmik retikulum stresine ve apoptoza yol açar. Bu durumda böbrek dokusundaki Zn^{2+} içeriğinin azaldığı, Zn^{2+} homeostazisinin düzenlenmesinde rol oynayan metalotiyoenlerin içeriği-

nin ise arttığı unutulmamalıdır. Maalesef bu çalışmada serbest Zn^{2+} içeriği analiz edilmedi. Bununla birlikte, renal iskemi/reperfüzyon prosedüründen önce $ZnCl_2$ 'nin oral uygulamasının koruyucu bir fonksiyona sahip olduğu, antioksidan sistemi aktive ettiği, ROS düzeylerini düşürdüğü, mitokondriyal fonksiyonu arttırdığı, endoplazmik retikulum stresini ve otofajiyi azalttığı ve apoptotik hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir. Çinko iyonları, bu sürecin çeşitli düzenleyicileriyle etkileşime girdiği için apoptoz olasılığını azaltır; örneğin kaspaz-3'ün bir inhibitörüdür. Zn^{2+} 'nin endotel hücrelerini linoleik asit ve tümör nekroz faktörünün neden olduğu apoptozdan koruduğu gösterilmiştir. Premonositik bir hücre çizgisi U 937'nin kültüründe, Zn^{2+} 'nin, hidrojen peroksit ile apoptozun indüklenmesi sırasında proapoptotik Bax proteinlerinin seviyesini düşürdüğü ve Bcl-2/Bax oranını arttırdığı bulunmuştur. Lösemi hücre kültüründe apoptozun kimyasal induksiyonu sırasında ML-1 Zn^{2+} mitokondriyal apoptoz yolunu inhibe edebilir, proapoptotik proteinler Bax ve Bak'ın aktivitesini, sitokrom C çıktısını baskılayabilir ve kaspaz-3 aktivitesini inhibe edebilir (Şekil 1) (Hadj Abdallah et al., 2018; Isaev et al., 2023).

Şekil 1. Çinko iyonlarının anti-apoptotik etki mekanizması (Isaev et al., 2023).



Zn^{2+} 'nin antiapoptotik etkisi, procaspase-9 işlenmesinin inhibisyonu ve işlenmiş formunun aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Sonuç olarak çinko iyonları, sitokrom C'nin sitozole salınmasının neden olduğu kaspaz-3 aktivasyonunu inhibe ederek apoptozun mitokondriyal mekanizmasını etkiler

(Perry et al., 1997). İlginç bir şekilde, Zn^{2+} 'nin ekzojen toksik olmayan seviyeleriyle ön tedavi, hem in vivo hem de in vitro serebral iskemi modellerinde nöronları ölümden korur. Yazarlar, Zn^{2+} 'nin koruyucu etkisini, apoptozdan önce kaspaz-3 aktivasyonunun durdurulması için çok önemli olan ısı şoku proteini 70'in (HSP70) indüksiyonuna bağlamaktadır. Ek olarak, global beyin iskemisinden önce Zn^{2+} 'nin pre-subakut uygulaması aynı zamanda reperfüzyon sonrası erken ve geç evrelerde beyinde FGF2 ve IGF-1 ekspresyonunu artırdı ve sıçanlarda iskemi kaynaklı hafıza bozulmasını önledi (Şekil 1) (Ganju & Eastman, 2003; Isaev et al., 2023).

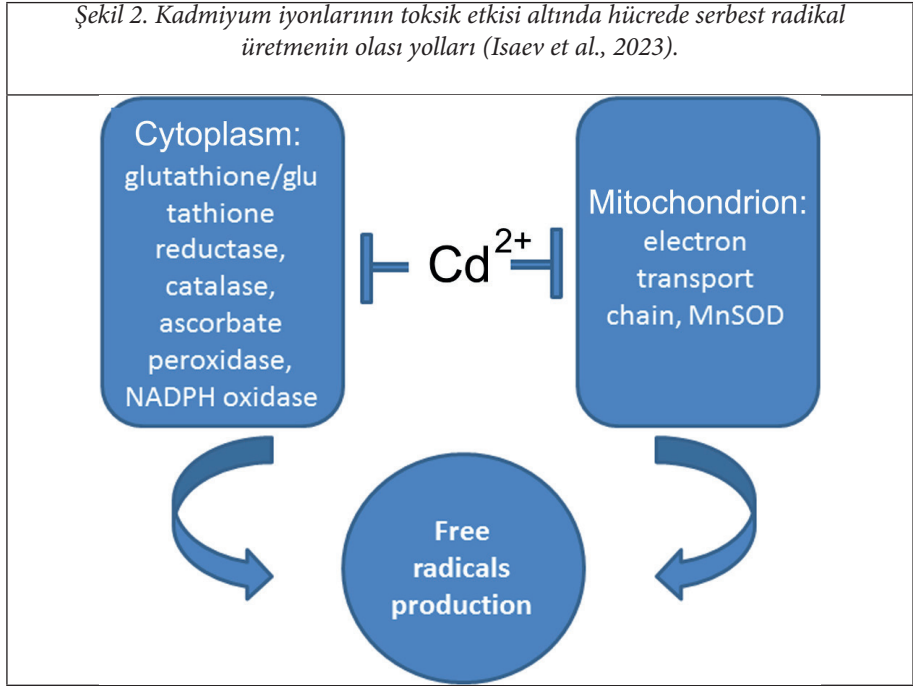
Yani, beyin hasarı durumunda, yıkıcı süreçleri başlatan diğer formların aksine, mitofajinin koruyucu işlevi uygulanırken, Zn^{2+} iki şekilde hareket edebilir: ya patogenezi güçlendirmek ya da hücre ölümünü engellemek. Birlikte ele alındığında bu, TBI'da, bu durumda nöroprotektif bir işlev sergileyen çinko iyonlarının katılımıyla mitofajiyi düzenleyen bir mekanizma olması gerektiğini göstermektedir (Isaev et al., 2023).

4. MİTOFAJİ VE KADMIYUM

Vücudun çeşitli dokularında mitofajiyi tetikleyebilen bir diğer eser element de kadmiyumdur. Şu anda kadmiyum iyonlarının normal fizyolojik süreçlere katılımı tespit edilmemiştir. Cd^{2+} 'ya kronik maruz kalma böbreklerde, karaciğerde, kemiklerde ve beyinde birikmesine yol açabilir; Kadmiyum, biyolojik yarı ömrü 20-30 yıl olan ağır metal iyonudur. Cd^{2+} toksisitesinin ana faktörlerinden birinin oksidatif stres olduğu gösterilmiştir. Cd^{2+} , hücrelerde ROS üretimini uyarır, malondialdehid seviyesini artırır ve hücre içi glutatyon seviyesini azaltır (Méndez-Armenta & Ríos, 2007). Kadmiyumun tek başına doğrudan serbest radikal oluşturmadağı ancak hücrelerde biriktiğinde süperoksit radikali, hidroksil radikali ve nitrik oksit gibi çeşitli radikallerin oluşumuna katkıda bulunduğu unutulmamalıdır. Cd^{2+} 'nin etkisi altında serbest radikal oluşum mekanizması, H_2O_2 birikimine yol açan hidrojen peroksidin (glutatyon/glutatyon redüktaz, katalaz, askorbat peroksidaz) uzaklaştırılmasında rol oynayan sistemleri engelleme yeteneği ile ilişkilidir (Şekil 2). Kadmiyumun hücrelerde birikmesi, mitokondriyal elektron taşıma zincirinin fonksiyon bozukluğuna yol açarak elektron sızıntısına ve ROS üretimine yol açar. Ek olarak mitokondride kadmiyum, mitokondriyal MnSOD aktivitesini inhibe edebilir. Kadmiyum ayrıca NADPH oksidazın fonksiyonunu da bozabilir, bu da başka bir ROS kaynağının ortaya çıkmasına neden olur (Şekil 2) (Isaev et al., 2023; Yan & Allen, 2021).

İn vivo ve in vitro çalışmalar, Cd^{2+} 'nin, mitokondriyal parçalanma, MMP'nin çökmesi, mitofagozom oluşumu, PINK1 seviyelerinde ve LC3-II/LC3-I oranında artış, birikim ile gösterildiği gibi karaciğer, böbrek ve beyin hücrelerinde mitofajiyi indüklediğini göstermiştir. Mitokondride PINK1 ve Parkin. Pink 1, mitokondriyal parçalanmayı etkili bir şekilde engelleyebilen

Mdivi-1 blokleri tarafından inhibe edildiğinde Cd kaynaklı mitofajinin baskılandığına dikkat edilmelidir (Wei et al., 2015).

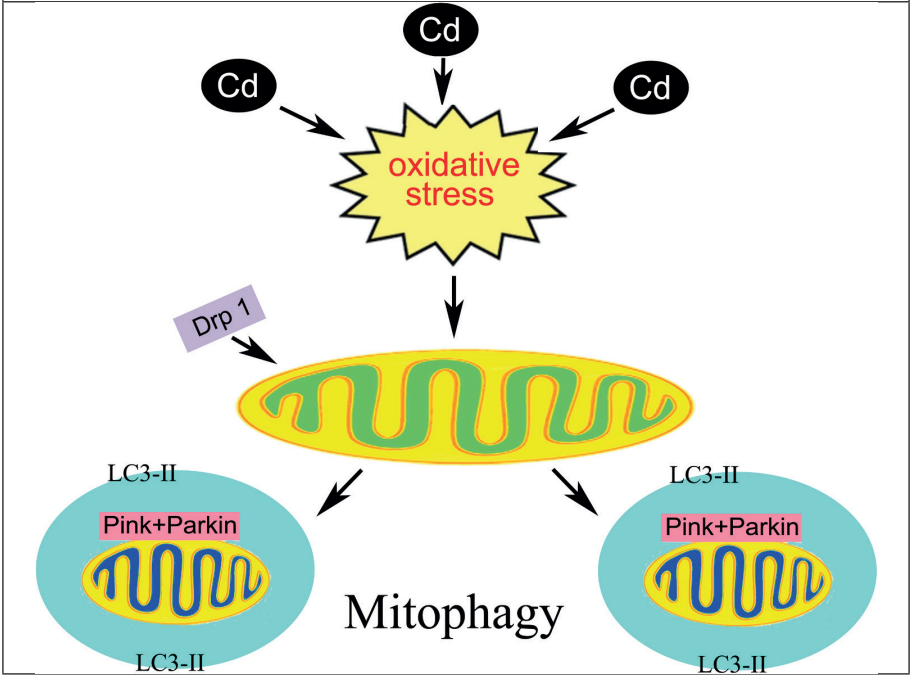


Daha önce sıçan PC12 feokromositoma hücrelerinde Cd²⁺ tedavisinin mitokondri ve lizozomların kolokalizasyonunda önemli bir artışa neden olduğu gösterilmişti; bu ayrıca PC12 hücrelerinde LC3 puncta ve onun reseptörleri NDP52 veya P62'nin mitokondri ile kolokalizasyonu da kanıtlandı. PINK1 siRNA kullanılarak PINK 1'in düşürülmesi, Cd kaynaklı mitofajiyi etkili bir şekilde bastırdı. Oksidatif stresin resveratrol, NAC veya asetil-L-karnitin ile farmakolojik olarak azaltılmasının, mitokondriyal hasarı ve mitofaji aktivasyonunu azalttığı unutulmamalıdır. Kadmiyumun neden olduğu oksidatif stres, PINK1 / Parkin'in aracılık ettiği mitofajinin aktivasyonunu, Drp1'in hasarlı mitokondriye alınmasını indükleyebilir, buna bu organellerin membran potansiyelinde bir azalma ve bunların parçalanması eşlik eder. Görünüşe göre mitofaji, kadmiyumun neden olduğu erken hasarda koruyucu bir rol oynuyor ve ROS, Cd kaynaklı mitofajinin sonuçları değil nedenleridir. Otofajinin kadmiyum toksisitesi ile uyarılma şeması Şekil 3'te gösterilmektedir (Isaev et al., 2023; Sun et al., 2022).

İlginç bir şekilde, vücutta bakır birikmesi, kadmiyum gibi otofajiyi de tetikliyor. Daha önce Wilson hastalığı olan hastalarda bakırın neden olduğu apoptozu önlemek için hücrelerin aşırı bakır yüklenmesine yanıt olarak otofajinin aktive edildiği gösterilmişti. Aşırı bakırın domuz beyinde mito-

kondriyal dinamiklerin ve mitofajinin bozulmasına neden olabileceği gösterilmiştir. Bu otofajik yolu aktive etmeyi amaçlayan ajanların Wilson hastalığı olan hastalarda bakır toksisitesini azaltabilmesi muhtemeldir. Çinko iyonları bu tür özelliklere sahiptir. Şu anda çinko preparatları, Wilson hastalığı olan hastaların presemptomatik aşamada tedavisinde kullanılmaktadır (T. Wang et al., 2020).

Şekil 3. Kadmiyumun neden olduğu oksidatif stres, PINK1/Parkin'in aracılık ettiği mitofajinin aktivasyonuna neden olur (Isaev et al., 2023).



5. SONUÇ

Şu anda çinko iyonlarının hücrelerde sürekli olarak meydana gelen fizyolojik otofajinin korunmasında rol oynadığı bilinmektedir. Çinkodan farklı olarak kadmiyum iyonlarının normal fizyolojik süreçlere katılımı tespit edilmemiştir, ancak kadmiyum iyonları canlı organizmalarda birikebilir ve hücreler üzerinde güçlü bir toksik etkiye sahip olarak içlerinde serbest radikal üretiminin artmasına neden olabilir. Kadmiyumun toksik etkisinin neden olduğu oksidatif stres, hücrenin hasarın erken aşamasında koruyucu bir tepkisi olan mitofajiyi aktive edebilir. Ancak aşırı otofaji hücreler için tehlikeli olabilir. Daha önce Zn^{2+} 'nin kadmiyum toksisitesi olan hücrelerde oksidatif hasarı azaltabildiği gösterilmiştir. Ayrıca kadmiyum toksisitesinde Zn^{2+} 'nin

koruyucu etkisi, bu metal iyonlarının Zn^{2+} taşıyıcıları, kalsiyum kanalları ve DMT1 (iki değerlikli metal taşıyıcı 1) gibi sarkolemma taşıyıcıları tarafından bağlanma konusunda doğrudan rekabetinden kaynaklanabilir. Ek olarak Zn^{2+} , Cd^{2+} ve diğer ağır metallerin sekestrasyonu ve detoksifikasyonunda rol oynayan düşük moleküler ağırlıklı bir metal bağlayıcı protein olan metallothionein genlerinin sentezini ve ekspresyonunu uyarır. Tüm bu çinko aracılı süreçler, kadmiyum iyonlarının neden olduğu aşırı mitofajinin azalmasına yol açmalıdır (Bhattacharya, 2022; Poli, Madduru, Aparna, Kandukuri, & Motireddy, 2022; Yu et al., 2021).

Sonuç olarak kadmiyumun toksisitesini azaltmak amacıyla otofajinin düzenlenmesinde çinko preparatlarının kullanılabilmesi düşünülebilir.

KAYNAKÇA

- Ashu, J., & Beal, M. F. (2012). Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 342(3), 619. doi:10.1124/jpet.112.192138
- Bhattacharya, S. (2022). Protective Role of the Essential Trace Elements in the Obviation of Cadmium Toxicity: Glimpses of Mechanisms. *Biological Trace Element Research*, 200(5), 2239-2246. doi:10.1007/s12011-021-02827-7
- Bian, X., Teng, T., Zhao, H., Qin, J., Qiao, Z., Sun, Y., Xu, Z. (2018). Zinc prevents mitochondrial superoxide generation by inducing mitophagy in the setting of hypoxia/reoxygenation in cardiac cells. *Free Radical Research*, 52(1), 80-91. doi:10.1080/10715762.2017.1414949
- Bian, X., Xu, J., Zhao, H., Zheng, Q., Xiao, X., Ma, X., Liu, X. (2019). Zinc-Induced SUMOylation of Dynamin-Related Protein 1 Protects the Heart against Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1232146. doi:10.1155/2019/1232146
- Bradley, R. M., Stark, K. D., & Duncan, R. E. (2016). Influence of tissue, diet, and enzymatic remodeling on cardiolipin fatty acyl profile. *Molecular Nutrition & Food Research*, 60(8), 1804-1818. doi:https://doi.org/10.1002/mnfr.201500966
- Byun, S., Lee, E., & Lee, K. W. (2017). Therapeutic Implications of Autophagy Inducers in Immunological Disorders, Infection, and Cancer. 18(9), 1959.
- Cho, H. M., Ryu, J. R., Jo, Y., Seo, T. W., Choi, Y. N., Kim, J. H., Sun, W. (2019). Drp1-Zip1 Interaction Regulates Mitochondrial Quality Surveillance System. *Molecular Cell*, 73(2), 364-376.e368. doi:https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.11.009
- Chu, C. T., Ji, J., Dagda, R. K., Jiang, J. F., Tyurina, Y. Y., Kapralov, A. A., Kagan, V. E. (2013). Cardiolipin externalization to the outer mitochondrial membrane acts as an elimination signal for mitophagy in neuronal cells. *Nature Cell Biology*, 15(10), 1197-1205. doi:10.1038/ncb2837
- Decuypere, J. P., Pirenne, J., & Jochmans, I. (2014). Autophagy in Renal Ischemia-Reperfusion Injury: Friend or Foe? *American Journal of Transplantation*, 14(6), 1464-1465. doi:https://doi.org/10.1111/ajt.12717
- Ganju, N., & Eastman, A. (2003). Zinc inhibits Bax and Bak activation and cytochrome c release induced by chemical inducers of apoptosis but not by death-receptor-initiated pathways. *Cell Death & Differentiation*, 10(6), 652-661. doi:10.1038/sj.cdd.4401234
- Gorman, G. S., Chinnery, P. F., DiMauro, S., Hirano, M., Koga, Y., McFarland, R., Turnbull, D. M. (2016). Mitochondrial diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16080. doi:10.1038/nrdp.2016.80
- Hadj Abdallah, N., Baulies, A., Bouhlel, A., Bejaoui, M., Zaouali, M. A., Ben Mimouna, S., . . . Ben Abdennebi, H. (2018). Zinc mitigates renal ischemia-reperfusion injury in rats by modulating oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and

- autophagy. *Journal of Cellular Physiology*, 233(11), 8677-8690. doi:<https://doi.org/10.1002/jcp.26747>
- Isaev, N. K., Stelmashook, E. V., Genrikhs, E. E., & Onishchenko, G. E. (2023). Interaction between mitophagy, cadmium and zinc. *J Trace Elem Med Biol*, 79, 127230. doi:10.1016/j.jtemb.2023.127230
- Jeppesen, D. K., Bohr, V. A., & Stevnsner, T. (2011). DNA repair deficiency in neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, 94(2), 166-200. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.04.013>
- Kiriyama, Y., & Nochi, H. (2018). Intra- and Intercellular Quality Control Mechanisms of Mitochondria. *Cells*, 7(1). doi:10.3390/cells7010001
- Kissová, I., Deffieu, M., Manon, S., & Camougrand, N. (2004). Uth1p Is Involved in the Autophagic Degradation of Mitochondria*. *Journal of Biological Chemistry*, 279(37), 39068-39074. doi:<https://doi.org/10.1074/jbc.M406960200>
- Levine, B., & Kroemer, G. (2008). SnapShot: Macroautophagy. *Cell*, 132(1), 162.e161-162.e163. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.026>
- Lipinski, M. M., Wu, J., Faden, A. I., & Sarkar, C. (2015). Function and Mechanisms of Autophagy in Brain and Spinal Cord Trauma. *Antioxidants & Redox Signaling*, 23(6), 565-577. doi:10.1089/ars.2015.6306
- Liuzzi, J. P., & Pazos, R. (2020). Interplay Between Autophagy and Zinc. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 62, 126636. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126636>
- Méndez-Armenta, M., & Ríos, C. (2007). Cadmium neurotoxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 23(3), 350-358. doi:<https://doi.org/10.1016/j.etap.2006.11.009>
- Nakashima, A. S., & Dyck, R. H. (2009). Zinc and cortical plasticity. *Brain Research Reviews*, 59(2), 347-373. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.10.003>
- Niu, F., Dong, J., Xu, X., Zhang, B., & Liu, B. (2019). Mitochondrial Division Inhibitor 1 Prevents Early-Stage Induction of Mitophagy and Accelerated Cell Death in a Rat Model of Moderate Controlled Cortical Impact Brain Injury. *World Neurosurgery*, 122, e1090-e1101. doi:<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.236>
- Perry, D. K., Smyth, M. J., Stennicke, H. R., Salvesen, G. S., Duriez, P., Poirier, G. G., & Hannun, Y. A. (1997). Zinc Is a Potent Inhibitor of the Apoptotic Protease, Caspase-3: A NOVEL TARGET FOR ZINC IN THE INHIBITION OF APOPTOSIS*. *Journal of Biological Chemistry*, 272(30), 18530-18533. doi:<https://doi.org/10.1074/jbc.272.30.18530>
- Poli, V., Madduru, R., Aparna, Y., Kandukuri, V., & Motireddy, S. R. (2022). Amelioration of Cadmium-Induced Oxidative Damage in Wistar Rats by Vitamin C, Zinc and N-Acetylcysteine. *Medical Sciences*, 10(1). doi:10.3390/medsci10010007
- Polishchuk, E. V., Merolla, A., Lichtmanegger, J., Romano, A., Indrieri, A., Ilyechova, E. Y., . . . Polishchuk, R. S. (2019). Activation of Autophagy, Observed in Liver Tissues From Patients With Wilson Disease and From ATP7B-Deficient

- Animals, Protects Hepatocytes From Copper-Induced Apoptosis. *Gastroenterology*, 156(4), 1173-1189. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.032
- Rita, A. D., & Strappazon, F. (2019). Mitophagy could fight Parkinson's disease through antioxidant action. *30(7)*, 729-742. doi:doi:10.1515/revneuro-2018-0095
- Roberts, R. F., Tang, M. Y., Fon, E. A., & Durcan, T. M. (2016). Defending the mitochondria: The pathways of mitophagy and mitochondrial-derived vesicles. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 79, 427-436. doi:https://doi.org/10.1016/j.bioce.2016.07.020
- Sato, M., & Sato, K. (2011). Degradation of paternal mitochondria by fertilization-triggered autophagy in *C. elegans* embryos. *Science*, 334(6059), 1141-1144. doi:10.1126/science.1210333
- Sun, J., Yu, F., Wang, T., Bian, J., Liu, Z., & Zou, H. (2022). The role of DRP1- PINK1-Parkin-mediated mitophagy in early cadmium-induced liver damage. *Toxicology*, 466, 153082. doi:https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153082
- Vakifahmetoglu-Norberg, H., Ouchida, A. T., & Norberg, E. (2017). The role of mitochondria in metabolism and cell death. *Biochem Biophys Res Commun*, 482(3), 426-431. doi:10.1016/j.bbrc.2016.11.088
- Wang, T., Zhu, Q., Cao, B., Yuan, Y., Wen, S., & Liu, Z. (2020). Cadmium induces mitophagy via AMP-activated protein kinases activation in a PINK1/Parkin-dependent manner in PC12 cells. *Cell Prolif*, 53(6), e12817. doi:10.1111/cpr.12817
- Wang, Z., Figueiredo-Pereira, C., Oudot, C., Vieira, H. L. A., & Brenner, C. (2017). Chapter Six - Mitochondrion: A Common Organelle for Distinct Cell Deaths? In L. Galluzzi (Ed.), *International Review of Cell and Molecular Biology* (Vol. 331, pp. 245-287): Academic Press.
- Wei, X., Qi, Y., Zhang, X., Gu, X., Cai, H., Yang, J., & Zhang, Y. (2015). ROS act as an upstream signal to mediate cadmium-induced mitophagy in mouse brain. *NeuroToxicology*, 46, 19-24. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.11.007
- Wei, X., Qi, Y., Zhang, X., Qiu, Q., Gu, X., Tao, C., Zhang, Y. (2014). Cadmium induces mitophagy through ROS-mediated PINK1/Parkin pathway. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 24(7), 504-511. doi:10.3109/15376516.2014.943444
- Wolf, C., Weth, A., Walcher, S., Lax, C., & Baumgartner, W. (2018). Modeling of Zinc Dynamics in the Synaptic Cleft: Implications for Cadherin Mediated Adhesion and Synaptic Plasticity. *Front Mol Neurosci*, 11, 306. doi:10.3389/fn-mol.2018.00306
- Wu, K., Chen, G.-H., Hogstrand, C., Ling, S.-C., Wu, L.-X., & Luo, Z. (2021). Methionine-chelated Zn promotes anabolism by integrating mTOR signal and autophagy pathway in juvenile yellow catfish. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 65, 126732. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126732
- Wu, Q., Gao, C., Wang, H., Zhang, X., Li, Q., Gu, Z., Tao, L. (2018). Mdivi-1 alleviates blood-brain barrier disruption and cell death in experimental traumatic brain injury by mitigating autophagy dysfunction and mitophagy activation. *The In-*

ternational Journal of Biochemistry & Cell Biology, 94, 44-55. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.11.007>

Yan, L.-J., & Allen, D. C. (2021). Cadmium-Induced Kidney Injury: Oxidative Damage as a Unifying Mechanism. *Biomolecules*, 11(11). doi:10.3390/biom11111575

Yu, H.-t., Zhen, J., Leng, J.-y., Cai, L., Ji, H.-l., & Keller, B. B. (2021). Zinc as a countermeasure for cadmium toxicity. *Acta Pharmacologica Sinica*, 42(3), 340-346. doi:10.1038/s41401-020-0396-4

Zhang, H., Yang, N., He, H., Chai, J., Cheng, X., Zhao, H., Xu, Z. (2021). The zinc transporter ZIP7 (Slc39a7) controls myocardial reperfusion injury by regulating mitophagy. *Basic Research in Cardiology*, 116(1), 54. doi:10.1007/s00395-021-00894-4

BÖLÜM 6

KULAK MORFOLOJİSİ VE KLİNİK ANATOMİSİNE GÜNCEL BAKIŞ

Jemal HUDAYKULIYEVA¹

Yusuf SEÇGİN²

Nesibe YILMAZ³



1 Karabük Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, jemalhudaykulyewa@gmail.com, Orcid: 0009-0006-7887-5837

2 Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, yusufsecgin@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0002-0118-6711

3 Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, nesibeyilmaz@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0002-5527-8507

KULAK MORFOLOJİSİ

Kulak auris externa, auris media ve auris interna olmak üzere üç kısımda incelenir. Auris externa ve interna ektoderm, auris media ise endoderm'den köken almaktadır. Kulak işitme ve dengeden sorumlu hassas bir duyu organıdır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021; Moore, 2002; Sancak, 2016).

Auris externa (Dış kulak)

Auricula (kulak kepçesi) ve meatus acusticus externus (dış kulak yolu) olmak üzere iki kısımdan gelişir. Auricula başın lateralinde iki taraflı konumlanıp ses vibrasyonlarını toplar ve işitme duyarlılığını 2-3 kat yükseltir. Meatus acusticus externus bu vibrasyonları membrana tympani'ya (kulak zarına) iletmeye yarayan bir geçittir. Auris externa ile auris media'yı birinden ayıran yapıya membrana tympanica denir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Auricula (Pinna):

Üst bölümü geniş elips şeklindedir. Auricula'nın facies lateralis'i konkav olup anterior'a bakar. Birçok girinti ile çıkıntı göstermektedir. Auricula'nın facies medialis'inde facies lateralis'deki girinti çıkıntılara karşı gelecek olan kabarıntılar, oluk ve çukurluklar bulunur. Bunlar **eminentia conchae**, **eminentia scaphae**, **eminentia fossae triangularis**, **fossa antihelicis**, **sulcus cruris helicis**'dir. **Helix** auriculae'yı lateral'den sınırlayan kısımdır. Helix'in meatus acusticus externus'un tepe kısmındaki başlangıç yerine **crus helicis** denilmektedir. Helix inferior'da **lobus auriculae** (kulak memesi) olarak devam eder. Burası deri, yumuşak areolar bağ ve yağ doku içerir. Kıkırdak doku bulundurmaz. Şekil olarak şahıslar arasında farklılık göstermektedir. Bu kısım sinirsel innervasyondan fakir olduğu için ağrıya az duyarlıdır. Çoğunlukla helix'in medial'inde anterior'a bakan doğuştan gelen küçük kabarıntıya **tuberculum auricula (Darwin's tubercle)** denilmektedir. Embriyolojik yaşamın 26. haftasında aşırı belirgin iken, zamanla hacmi küçülmektedir. Kulak derisini kıkırdaktan tamamen ayırdığımızda spina helicis ve cauda helicis gibi çıkıntıları görebiliriz. **Spina helicis** crus helicis'in anterior'undaki çıkıntıdır. **Cauda helicis** helix'in lobus auriculae'ya bağlanan son kısmıdır. Helix'in anterior'unda ona paralel uzanan çıkıntı **antihelix** denilmektedir. Antihelix'in tepesindeki ayakçıklara **crura antihelicis** denilmektedir. Antihelix'in ayakçıklarının sınırlarını oluşturduğu triangular boşluk **fossa triangularis** olarak bilinir. **Scapha** ise helix ve antihelix arasındaki sulcus'dur. Antihelix'in anterior'unda bulunan, meatus acusticus externus'la devam eden derin fossa'ya **concha auriculae** denilir. Burayı crus helicis iki kısma ayırır. Superior'da kalan kısmına **cymba conchae**, inferior'daki kısmına **cauvitas conchae** denilmektedir. Auricula'nın anterior'unda yer alan triangular çıkıntı **tragus** olarak isimlendirilir. Bu kısımda erkeklerde görülen kalın ve

uzun olan kıllara **tragi** denilmektedir. Tragus'un posterior'unda, lobulus auricularae'nın tepesindeki çıkıntıya **antitragus**, tragus ile antitragus arasındaki derin çentiğe ise **incisura intertragica** denilmektedir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021; Sancak, 2016).

Cartilago auricularis ya da pinna dediğimiz kulak kepçesi kıkırdağının iskeletini fibroelastik kıkırdak ve ona sıkıca yapışan deri meydana getirmektedir. Derisi yağ bezleri ve küçük ince tüyler içermektedir. Bu yapılar scapha ve concha auricularis'de en çok görülür. Deri, ligament ve kaslar aracılığıyla etrafındaki yapılara, fibröz dokusu sayesinde meatus acusticus externus'a bağlanmıştır. Cartilago auricularae'de crus helices'in anterior kısmının altında **incisura terminalis auricularis**, tragus ve antitragus arasında **incisura intertragica** isimli çentik vardır. Helix'in inferior kısmındaki cauda helix ile antihelix arasındaki çentiğe **fissura antitragohelicina** denilmektedir. Eminentia conchae ve eminentia fossae triangularis arasında **sulcus antihelices transversus** vardır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Ligamenta auricularia (Auricula'nın ligamentleri)

Ekstrinsik ve intrinsik ligamentler olarak iki grupta incelenir. **Ekstrinsik ligamentler** os temporale'ye anterior ve posteriordan bağlarlar. Bunlar; ligamentum auriculare anterius ve ligamentum auriculare posterius'tur. **Lig. auriculare anterius** tragus ile spina helices'den, processus zygomaticus'un (os temporale) basis'ine kadar uzanır. **Ligamentum auriculare posterius** ise concha auricularae'den processus mastoideus'un facies lateralis'ine uzanmaktadır. **Intrinsik ligamentler** cartilago auricularae'nın çeşitli bölümlerini birleştiren ligamentlerdir. Tragus ve helix'in arasında uzanıp meatus acusticus externus'u tamamlar. Fascies cranialis de ise cauda helices ve antihelix arasında bulunurlar (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021; Sancak, 2016).

Musculi auriculares (Auricula'nın kasları)

Ekstrinsik ve intrinsik kaslar olarak iki grupta incelenir. Ekstrinsik kaslar auricula ile ossa cranii ve kafa derisi arasında bulunur. Esas fonksiyonu auricula'yı hareket ettirmektir. İnsanlarda pek fazla gelişmemiştir. Mimik kasları olarak bildiğimiz bu kaslar:

- M. auricularis anterior
- M. auricularis superior

M. auricularis posterior'dur (Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021).

Intrinsik kaslar auricula'nın deri ve kıkırdak kısmı arasındadır. Bu kaslar:

- M. helices major
- M. helices minor

- *M. tragicus*
- *M. antitragicus*
- *M. transversus auriculæ*

M. obliquus auriculæ'dir (Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021).

M. helcis major: Helix'in anteriosuperior birleşkesinde vertical seyreden küçük ince bir kastır. Spina helix'den başlayıp superior helix'de sonlanır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

M. helcis minor : Crus helcis'i saran ve oblik uzanan küçük ince kastır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

M. tragicus: Tragus'un lateral kısmında bulunan kısa bir kastır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

M. antitragicus: Antitragus'un facies lateralisinden başlap, antihelix ve cauda helcis'de biter (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

M. transversus auriculæ: Cartilago auricularis'in facies medialis'inde bulunur. Eminentia conchae'den eminentia scaphae'ye kadar giden horizontal uzantılardan oluşur (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

M. obliquus auriculæ: Auricula'nın facies medialis'inde bulunur. Eminentia conchae ve eminentia fossae triangularis yanında bulunur (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Arterleri:

- *A. auricularis profunda* (a. maxillaris)
- *A. auricularis posteriores* (a. carotis externa)
- *Aa. auricularis anteriores* (a. temporalis superficialis)
- *A. auricularis* (a. occipitalis)

Venleri:

Aynı isimli arterlere eşlik ederler. Auricula derisi arterio-venöz anastomozların çok görüldüğü yerdir. Drenajı v.jugularis externa, plexus pterygoideus ve v. maxillaris'e olmaktadır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021).

Lenf:

- Nodi lymphatici parotidei
- Nodi lymphatici cervicales superficiales
- Nodi lymphatici mastoidei

Sinirsel innervasyonu:

- N. facialis
- N. vagus
- N. auricularis magnus
- N. occipitalis minor

N. mandibularis tarafından sağlanır (Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021).

Auricula'nın facies lateralis'inin motor innervasyonunu n. facialis'in r. temporalis'i, facies medialis'inin motor innervasyonu ise r. auricularis tarafından sağlanır. Duyusal innervasyonu plexus cervicalis'den gelen n. auricularis magnus ve n. occipitalis minor, "Arnold siniri" olan r. auricularis n. vagus'tan ve r. auriculatemporalis ise n. mandibularis'ten sağlanır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Sancak, 2016).

Meatus acusticus externus:

Concha auricularis'den membrana tympanica'ya kadar uzanan "S" harfine benzeyen kıvrımlı bir geçittir. Os temporale'de olup, lateral'den medial'e doğru **pars externa**, içe öne ve yukarı, **pars media** içe arkaya ve yukarı, **pars interna** içe öne ve aşağıya doğru uzanır. Yaklaşık olarak tragus'dan 4 cm iken, concha auricularis'in basis'inden ise 2,5- 3 cm uzunluğundadır. Meatus acusticus externus'un en geniş giriş kısmına porus acusticus externus denir. 1/3 lateral 8mm kısmını pars cartilaginea (kıkırdak), 2/3 medial 16 mm kısmını ise pars ossea (kemik) oluşturur (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Meatus acusticus externus cartilagineus (pars cartilaginea): Yaklaşık 8 mm uzunluğunda olan ve bu kısmı oluşturan yapıya **cartilago meatus acustici** denir. Lateral kısımda pinna yapısına karışırken, medial'den meatus acusticus externus'un pars ossea kısmına sımsıkı sarılmıştır. Tam boruyu anımsatmamakla birlikte, posterior superior kısmı fibröz membranla sarılıp kıkırdak bulundurmaz. Anterior'daki derin çentiklerine **incisura cartilagineis meatus acustici** denilmektedir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Meatus acusticus externus osseus (pars ossea): Pars cartilaginea göre daha uzun ve daha dardır. Yaklaşık 16 mm civarındadır. Porus acusticus externus'tan, membrana tympanica'ya doğru uzanır. Anterior inferior ve posterior inferior kısımlarını os temporale'nin pars tympanica'sı oluşturur. Bu kısım fetus'da tympanik çember şeklindedir. Posterior superior kısmını ise os temporale'nin pars squamosa'yı yapar. Derisinde ter, yağ bezleri ve glandula ceruminosae bulunur. Bu bez salgısı ölü epiteller ve kulağa giren toz partikülleri ile karışarak cerumen dediğimiz kulak kirini meydana getirirler. Cerumen'in meatus acusticus externus üzerinde koruyucu fonksiyonu vardır. Meatus acusticus externus'un anterior taraftan esas komşusu caput mandibula ve

glandula parotidea'dır. Posterior kısımda ise cellulae mastoidea ile komşudur (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Sancak, 2016).

Arterleri:

- A. auricularis posterior (a. carotis externa)
- A. auricularis profundus (a. maxillaris)
- A. auricularis (a.temporalis superficialis)

Venleri: Aynı isimli arterlere eşlik edip, drenajı v. jugalaris externa, plexus pterygoideus ve v. maxillaris'e olmaktadır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021).

Lenf:

- Nodi lymphatici parotidei
- Nodi lymphatici cervicales superficiales
- Nodi lymphatici mastoidei

Sinirsel innervasyonu:

- N. auricularis (n.vagus)
- N. auriculatemporalis (n. mandibularisten) tarafından sağlanır.

Anterior ve superior duvarının innervasyonundan n. mandibularis'in dalı sorumlu iken, posterior ve inferior duvarından Arnold siniri yani n. vagus sorumludur (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Auris media (Orta kulak)

Cavum tympani (cavitas tympanica), ossea temporale içerisinde olan ir-regüler ince bir boşluktur. Hacmi ortalama 0,5 cm'dir. Sagital ve vertikal eğrisi ortalama 15 mm, transvers eğrisi superior'dan 6 mm, medial'den 2 mm, inferior'da 4 mm civarındadır. Facies internas'ı periost ve onu saran mukoza ile sarılıdır. Auris media tuba auditiva yolu ile nasopharynx'den gelen hava ile doludur. Cavitas tympani'nin lateral kısmı membrana tympanica, mediali auris internan'ın lateral duvarı, posterior'dan antrum mastoideum, anterior'dan tuba auditiva ile komşudur. Cavitas tympani'nin içinde ossicula auditus olarak bilinen kulak kemikçikleri vardır. Cavitas tympani recessus epitympanicus ve cavitas tympanica proprium olarak iki kısımda incelenir. Recessus epitympanicus cavitas tympanica ve membrana tympanica'nın üstünde kalan kısımdır. Recessus epitympanicus'ta caput mallei ile corpus incudis görülür. Cavitas tympanica proprium cavitas tympanica ve membrana tympanica'nın altında kalan kısımdır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Auris media superior, inferior, lateral ve medial, anterior ve posterior olmak üzere 6 duvarlı prizmayı anımsatır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Paries tegmentalis ya da superior duvarı: Tegmen tympani eminentia arcuata'da olan düz yapıdır. Oldukça ince ve bazen küçük delikler bulunan bu yapı auris media boşluğu olan cavitas tympanica'nın tavan kısmını oluşturur. Auris media bu duvar sayesinde fossa cranialis media ile komşudur. Bu duvar posterior'dan antrum mastoideum, anterior'dan ise semicannales musculi tensoris tympani tavanı şeklinde devam eder. Başkada duvarda sinüs petrosus superior'a dökülen auris media venlerinin geçtiği delikler bulunur. Klinik olarak önem arz eden bu yol ile auris media enfeksiyonları beyin meningesine yayılabilir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Paries jugularis ya da inferior duvarı: Fundus tympani olarak da bilinen alt duvar cavitas tympanica'nı fossa jugularis'den ayıran ince ve sığ bir kemik ayracı şeklindedir. Bu zayıf duvar cavitas tympani ve fossa jugularis arasında olup, v. jugularis interna'yı cavitas tympaniden ayırır. Medial duvara bağlandığı yerde IX cranial sinirin dalı olan n. tympanicus'un (Jacobson siniri) geçtiği canaliculi tympanicus'un iç ağzı olan **apertura interna canaliculi tympanici** bulunur (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Paries membranaceus ya da lateral duvarı: Bu duvarın büyük bir kısmını membrana tympanica ve anulus tympanicus oluşturur. Anulus tympanicus'u oluşturan halkanın superior'undaki çentiğe **incisura tympanica (Rivinus çentigi)** denilir. Bu çentiğin yanında apertura tympanica canaliculi chordae tympani ve fissura petrotympanica bulunur (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Apertura tympanica canaliculi chordae tympani: Membrana tympanica'nın arkasında, paries membranaceus ve paries mastoideus'un yaptığı köşede bulunur. İnce bir geçit sayesinde canalis facialis'e foramen stylomastoideum'un tepe kısmından bağlanır. İçinden a. stylomastoidea ve chorda tympani geçerek cavitas tympani'ye girer. Chorda tympani'nin cavitas tympanicadan çıktığı Huguier kanalının ağzı, fissura petrotympanica'nın medial kısmında olup, içersinde chorda tympani cavitas tympani'yi terkeder (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Fissura petrotympanica (Glaser yarığı): Membrana tympanica'nın tutunduğu anulus tympanicus'un hemen üzerinde ve önünde kalan, 2 mm çapında bir yarıktır. Malleus'un processus anterioru, ligamentum mallei anteriorus burda bulunurken, a. maxillaris'in r. tympanicus anterior'u buradan geçer (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Sancak, 2016).

Membrana tympanica (Myrinx, Kulak zarı)

Auris externa ve auris media arasında seyreden, sedef renginde, ovalimsi, ince bir zardır. Havadaki ses vibrasyonlarını alıp, ossicula auditus'a iletir. Membrana tympanica'nın dış yüzü ektoderm, iç yüzü ise endoderm'den köken almaktadır. Dış yüz ile iç yüz kaynaşır ve iki tabaka arasında mezoderm

kökenli fibröz tabaka meydana gelir. Yetişkin bir insanda membrana tympanica dışta deri, orta kısımda fibröz (lamina propria) ve içte mukoza olmak üzere üç tabakadan gelişir ve zarın etrafı kalın anulus fibrocartilagineus denilen halkayla sarılmıştır. Bu halka meatus acusticus externa'nın sonunda, anulus tympanicus üst kısmında bulunan sulcus tympanicus'a yapışır. Deri meatus acusticus externus'u örten derinin devamı şeklindedir ama burada deri papillaları ve kıllar yoktur. Lamina propria dediğimiz fibröz tabaka radier ve sirküler liflerden gelişmektedir. Radier lifler manubrium mallei'den uç kısımlara uzanırken, sirküler lifler uç kısımlarda yoğun, merkezde ise seyrek olarak görülürler. Membrana tympanica'nın pars flaccida kısmında lamina propria bulunmaz. İç yüzünü saran mukoza cavitas tympani saran mukozanın devamıdır. Membrana tympani, lateralden-mediale, superiordan-inferiora ve posteriordan-anteriora doğru yaklaşık 55 derecelik bir açıyla sulcus tympanicus'ta bulunur. Sulcus tympanicus'un superior'undaki incisura tympanica uçlarından malleus'a uzanan plica mallearis anterior ve plica mallearis posterior uzantıları seyredir. Bu iki plica arasında kalan küçük-gevşek ve üçgen şeklindeki membrana tympani kısmına **pars flaccida (Shrapnell zarı)**, geri kalan gergin ve büyük olan kısmına **pars tensa** denir. Membrana tympanica'nın merkezindeki mediale doğru olan en çökük kısmına **umbo membranae tympani**, buradan superiora uzanan manubrium mallei'nin yapışma yeri olan **stria mallearis** görülür. Stria mallearis'in superior kısmında malleus'un processus lateralis'i tarafından oluşturulan kabarıntıya **prominentia mallearis** denilir. Membrana tympanica, stria mallearis ve umbo'dan geçen vertical ve horizontal çizgiler ile 4 kadrana ayrılarak incelenir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Sancak, 2016). Bu kadrantlar:

- Posteriosuperior kadrant (arka-üst)
- Anteriosuperior kadrant (ön-üst)
- Anterioinferior kadrant (ön-alt)
- Posterioinferior kadrant (arka-alt)

Otoskopik kulak muayenelerinde anterio-inferior kadranda görülen parlak üçgen sahaya **Politrez üçgeni (trigonum lucis)** denir. Cavitas tympani'de toplanan sıvıyı boşaltmak için uygulanan Miringotomi (Parasentez) için en tehlikesiz ve güvenilir yol posterio-inferior kadrantdır. Chorda tympani ve ossicula auditus nedeniyle en önemli ve dikkat edilmesi gereken riskli bölge ise posterio-superior kadrantdır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Arterleri:

- A. auricularis profunda (a. maxillaris)
- A. stylomastoidea (a. auricularis posterior)
- A. tympanica anterior (a. maxillaris)

A. auricularis profunda deri tabakasının alt kısımlarında, a. stylomastoidea ve a. tympanica anterior ise mukoza tabakasında dağılır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021).

Venleri:

Yüzeyel kısımdaki venleri v. jugularis externa'ya, derindekiler ise kısmen tuba auditiva'daki plexus'lara, kısmen de sinus transversus'a gider (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Sinirsel inervasyonu:

- N. auricularis (n. vagus)
- N. auriculotemporalis (n. mandibularis)

Plexus tympanicus (n. glossopharyngeus) innerve olur (Arifoğlu, 2022; Mallkoç, 2021).

Paries labyrinthicus ya da medial duvar: Auris media ile auris interna arasında bulur. Bu duvarın üst kısmı promontorium, fenestra vestibuli, fenestra cochlea, prominentia canalis facialis gibi önemli oluşumlar ile komşuluk yapar. Paries labyrinthicus aynı zamanda auris interna'nın dengeyle ilgili kısmı olan vestibulum'un dış duvarıdır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Promontorium: Auris interna'daki basis cochlea'nın başlangıç kısmının cavitas tympani'ye doğru yaptığı çıkıntıdır. Umbo ile promontorium arasında ortalama uzunluk 2 mm civarında olup, cavitas tympani'nin en sığ kısmıdır. Promontorium tepesindeki mukoza altındaki sulcus promontorii dediğimiz oluklarda IX cranial sinire ait olan plexus tympanicus bulunur. Sinus tympani promontorium posteriorundaki çukurluktur. Bu çukurluk ile fenestra cochleae arasında uzanan ince kemik kısma subiculum promontorii denir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Prominentia canalis facialis: VII cranial sinirin geçtiği Fallop kanalın cavitas tympanica'ya doğru yapmış olduğu kabartıdır. Vestibuli'nin yukarısından arka-aşağıya, processus mastoideus'un önünden aşağıya geçer (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Fenestra vestibuli (oval pencere): Cavitas tympani'yi vestibulum'a bağlayan oval bir geçittir. Böbreği anımsatır, postero-superior promontorium kısmında yerleşip, basis stapedis ile sarılmıştır. Fossula fenestra vestibuli bu geçitte bulunan sığ çukurluğa verilen isimdir. Canlıda bu geçit içersinde stapes'in basis'i, rahat hareket edebilecek pozisyonda yerleşir ve bu iki kısmı birbirine lig. anulare bağlar (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Fenestra cochlea (yuvarlak pencere): Cavitas tympani ve scala tympani arasında uzanıp, postero-inferior promontorium'da yer alır ve membrana tympanica secundaria ile sarılmış yuvarlak bir geçittir. Fenestra vestibuli'den

auris interna'ya geçildiğinde labirentli yollardan geçip, fenestra cochlea varıldıktan sonra tekrar cavitas tympani'ye gelinir. Huni figüründeki çukurluğun derininde bulunan fenestra cochlea bu yüzden oval pencere gibi yüzeyden görülmez (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Membrana tympanica secundaria: Normal pozisyonda bu yapının cavitas tympanica'ya seyreden yüzü konkavdır. Zarın dış kısmı cavitas tympanica'yı örten mukozadan, orta kısmı fibröz tabakadan ve iç kısmı cochlea'yı örten membran tabakasından oluşur (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021).

Paries mastoideus (adnexa mastoidea) ya da posterior duvar: Aditus ad antrum, eminentia pyramidalis ve fossa incudis ile komşuluk yapar. Duvarın tepe kısmı alt kısmından daha geniştir. Eminentia pyramidalis içerisinde çizgili kaslardan en küçüğü olan m. stapedius bulunur. Bu kısım fenestra vestibuli'nin arkasında ve canalis n. facialis'in dikey kısmının önündedir. Posterior duvarın tepe kısmındaki açıklığa aditus ad antrum denir. Bu açıklık antrum mastoideum ve recessus epitympanicus arasındadır. Fossa incudis, recessus epitympanicus'un postero-inferior kısmında kalan çukurluktur. Çukurluk içersinde incus'un crus breve'si vardır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Sancak, 2016).

Paries caroticus ya da anterior duvar: Cavitas tympanica'nın önünden dar olan canalis caroticus geçer. Canal ile cavitas tympanica arasında ince kemik lamel vardır ve bu lamel'i a. tympanicus (a.carotis interna) ve n. caroticotympanicus inferior ile superior (plexus caroticus internus) delerek auris media'ya geçer. Tepe kısmında septum canalis musculotubarii ile bölünen birbirine paralel olan canalis musculotubarius dediğimiz iki kanal bulunur. Alt tarafta kalan kanala semicanalis tubae auditivae denir. Burası tuba auditiva'nın 1/3 dış kısmı olan pars ossea oluşturur. Üst tarafta kalan küçük ve silindirik kanal kısmına semicanalis musculi tensoris tympani denir. Bu kanalın içinde m. tensor tympani vardır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Tuba Auditiva, Tuba Auditoria (Eustachi, Östaki Borusu)

Cavitas tympani'den nasopharynx'e uzanan 36 mm uzunluğundaki bir tüptür. Bu tüpün esas fonksiyonu auris media'nın havalanmasını sağlamak ve cavitas tympani içindeki basınç ile dış ortamdaki basıncı eşitlemektir. Bu sayede membrana tympani'nin dışa ya da içe çökmesi veya yırtılması engellenir. Tuba auditiva yetişkin bir kişide 3,5-4 cm, neonatal dönemdekilerde ise 1,5-2 cm çapındadır. Tuba auditiva'nın auris media kısmındaki 1/3 lateral kemik yapıdan gelişen kısmına **pars ossea**, pharynx' e bakan 2/3 medial kıkırdak ve bağ dokusundan gelişen kısmına ise **pars cartilaginea** denilmektedir. Pars ossea ortalama 12 mm uzunluğunda olup, ön duvardan başlayıp, daralarak os temporale'nin pars petrosa ve pars squamosa kısmının birleştiği yerde sonlanır. Pars cartilaginea ise 24 mm civarındadır. Tuba auditiva'nın en derin

kısmı pars ossea ile pars cartilaginea'nın kesiştiği noktadadır ve bu kısma isthmus denir. Tüpün auris media'deki açıklığına **ostium tympanicum tubae auditivae** denir. Nasopharynx'te görülen açıklığına ise ostium **pharyngeum tubae auditivae** denilmektedir. Basınç değişikliklerinde ve yutkunma sırasında tüpün açılmasını sağlayan esas yapı m. salpingopharyngeus'tir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021; Sancak, 2016).

Ossicula auditus, auditoria (kulak kemikçikleri)

Cavitas tympani'den membrana tympani'ye gelen ses vibrasyonlarını auris interna'ya ileten üç tane küçük hareketli kemikçikler bulunur. Onlar dıştan içe doğru: malleus, incus ve stapes'dir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Malleus içlerinde en büyüğü olup, 8-9 mm çap civarındadır. Caput, collum ve manubrium mallei denilen bölümleri, processus anterior ve processus lateralis çıkıntıları bulundurmaktadır. Recessus epitympanicus'ta caput kısmı yer alır. Collum'un medial'inden chorda tympani geçer. En uzun bölümünü manubrium mallei oluşturur (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021).

İncus auris media'da bulunan üç kulak kemikçiklerinden ikincisi olup, malleus'dan gelen ses vibrasyonlarını stapes'e iletir. İncus corpus, crus breves-longum ve proc. lenticularis'den ibarettir. Kubik şeklindeki corpus kısmı caput mallei ile eklenişir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Stapes, ses vibrasyonunu auris media'dan alıp, auris interna'ya iletmeyen sorumludur. Caput, collum, basis ve crus anterior ile posterior parçaları içermektedir. Caput kısmı laterale bakıp, incus'un çıkıntısı ile eklenişir. Caput'un posterior kısmında m.stapedius'un tendonu bulunur. Crus'lar caput ile basis'i bir-birine bağlarlar (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Sancak, 2016).

Articulationes ossiculorum auditoriorum

Synovial eklemlerdendir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

- Articulatio incudomallearis (sellar): Incus ile malleus arasında
- Articulatio incudostapedialis (sferoid): Incus ile stapes arasında

Syndesmosis tympanostapedialis (sferoid): Stapes ile fenestra vestibuli arasındadır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Ossicula auditus'lar cavitas tympanie bu ligamentler sayesinde tutunurlar. Ligamentler içerisinde kemikçikleri besleyen damar-sinir paketi ve kas lifleri barındırırlar. Bu ligamentler:

- Lig. mallei anterior-laterale-superius
- Lig. incudis superius-posterius

Lig. anulare stapediale= basis stapes'de bulunan fibröz bir bağdır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Musculi ossiculorum auditoriorum

Ossicula auditus'ların cavitas tympani'deki hareketini sağlayan m. tensor tympani ve m. stapedius kası vardır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

M.tensor tympani: Silindire benzeyen bu kas, semicanalis musculi tensoris tympani'dedir. İnnervasyonu n. pterygoideus medialis (n. mandibularis) tarafından sağlanır (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021).

M. stapedius: İnsan vücudunun en küçük kası olup, innervasyonundan n. stapedius (N. facialis) sorumludur. Bu iki kasın esas fonksiyonu birlikte çalışıp ses vibrasyonunu auris interna'ya kontrollü iletmektir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Sancak, 2016).

Auris media arterleri:

- A. tympanica anterior (a. maxillaris),
- A. stylomastoidea ve a. tympanica posterior (a. auricularis posterior),
- A. petrosus ve a. tympanica superior (a. meningeal media),
- A. tympanica inferior (a. pharyngea ascendens)
- Aa. caroticotympanici (a. carotis interna)

Venleri:

Plexus pterygoideus ve sinus petrosus superior'a drene olurlar (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Sinirsel innervasyonu:

Plexus tympanicus

- N. tympanicus (N. glossopharyngeus)
- N. petrosus minor

N. caroticotympanici'ler oluşturur (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Auris interna (iç kulak)

Os temporale'nin pars petrosa'sı içindedir. Denge ve işitme ile ilgili vestibulocochlear organlardan gelişip, spesifik yapıları içinde barındırır. Labirent yollar ve bu labirentleri birbirine bağlayan kanal sisteminden dolayı, auris interna tümüne birlikte **labyrinthus'da** denilmektedir. Fonksiyon ve yapı bakımından birbirinden tamamen farklı olan, labyrinthus osseus ve labyrinthus membranaceus gibi parçalara ayrılırlar. Labyrinthus osseus içerisinde labyrinthus membranaceus bulunur ve ikisi arasındaki boşlukta **perilympha** dediğimiz sıvı vardır. Labyrinthus membranaceus içinde **endolympa** görülür (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021).

Labyrinthus osseus: Vestibulum, canales semicirculares ve cochlea gibi üç kısımda incelenir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Vestibulum: Labirentin tam ortasında konumlanıp, utriculus ile sacculus parçaları içerir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Canales semicirculares: Vestibulum'un posteriorunda konumlanmıştır. Canales semicirculares anterior-posterior-lateral olan ve uzunlukları birbirine eşit olmayan üç tane kanaldan oluşur. Bu kanalın uçları vestibulum'a dökülür ve rotasyonel hareketlerde dinamik dengeden sorumludurlar (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021).

Cochlea: Salyangoz kabuğunu anımsatır ve vestibulum'un anterior kısmında yer alır. Basis ve apex(cupula) cochlea kısımları içerir. Modiolus, canalis spiralis cochlea ve lamina spiralis ossea gibi üç parçadan oluşur (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Labyrinthus membranaceus: Auris interna'nın en esas kısmıdır. Ektoderm'den gelişir ve ductus semicirculares- cochlearis, utriculus, sacculus gibi parçalara ayrılarak incelenir. İşitme duyusu kısmı ductus cochlearis iken, denge duyusu ile ilgili kısım ductus semicirculares, utriculus ve sacculus'dur (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Arterleri:

A. labyrinthi (a. basilaris), meatus acusticus internus'tan geçerek kulağa girip: r. cochlearis, r. vestibularis, r. vestibulocochlearis dallarını verir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Venleri:

V. labyrinthi'ye drene olurlar (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020).

Lenf:

Kulağın immün cevabı saccus endolymphaticus tarafından düzenlenir.

Siniri: VIII. kranial sinir (Arifoğlu, 2022; Arıncı Kaplan, 2020; Mallkoç, 2021).

Kulağın klinik anatomisi

Kulak çınlaması (Tinnitus)

Aniden kulağın içinde beliren zil sesi, uğultu ya da hışırtı gibi rahatsız edici seslerdir. Bu seslerin esas nedeni auris media ve auris interna dolaşım bozukluklarından kaynaklanmaktadır. Hipertansiyon, hipotansiyon, kimyasal zehirlenmelerde ya da kulak yapılarının kireçlenmesine bağlı gelişebilir. Genellikle mekanik ya da zihinsel aşırı eforun harcandığı durumlarda da somatik bir yakınma olarak da ortaya çıkabilir (Barut, 2015; Nazlıkul, 2013).

Otit

Meatus acusticus externus, auris media ve interna'yı etkileyen bakteriyel ya da viral enfeksiyonudur. İnflamasyonun esas sebebi uygunsuz ve aşırı

kulak temizliği, soğuk algınlığı ve kızamıktır. Tipik semptom işitme kaybı ve vestibulocochlear organ hasarına bağlı olarakta baş dönmesi ve bulantı eşlik edebilir (Barut, 2015).

Otitis externa

Meatus acusticus externus'un bakteriyel ya da viral enfeksiyonudur. Auricula ve meatus acusticus externus şişmiş ve kızarıktır. Ayrıca lenf nodları büyümesi, ağrı ve ateş gözlemlenebilir. Nedeni havuz enfeksiyonları, mantar ve yabancı cisim enfeksiyonlarından olabilir (Barut, 2015; Bojrab, Bruderly, & Abdulrazzak, 1996).

Otitis media ve Mirinjit: Membrana tympani ve cavitas tympani'yi tutan enfeksiyon bir durumdur (Barut, 2015; Saraç, 2004).

Kulak zarının perforasyonu

Genellikle travma, kafatası kırıklarında, patlama veya su altına dalış anındaki basınç etkisi ile membrana tympani yırtılabilir (Barut, 2015).

Sağırılık ve konjenital sağırılık

Genetik yatkınlık başta olmak üzere altta yatan birçok sebepten dolayı gelişebilir. Konjenital sağırılığa baş-boyun anomalileri eşlik eder ve malleus, incus yapıları çoğu zaman hasar almıştır. Auris interna gelişiminin yaklaşık 2. ayında geçirilen kızamıkçık enfeksiyonu corti organının gelişmemesine ve sağırılığa yol açar. Maternal guatr öyküleri de konjenital sağırılığa neden olabilmektedir (Barut, 2015; Genç et al., 2005; Moore, 2002).

Meniere hastalığı:

Gelişimi idiyopatik olup, auris interna'da bulunan endolympha sıvısının miktarındaki artış esas nedenidir. Baş dönmesine yani vertigo tablosuna ve işitme kaybına neden olabilen bir iç kulak hastalığıdır. Her bir yaş grubunda ortaya çıkabilir ancak genellikle genç ve orta yaşlı kişilerde sık görülür. Kadınlarda erkeklere oranla daha yaygın rastlanılır. Meniere hastalığında etki lenimi tek taraflıdır. Klinik açıdan migren hastalarında daha çok görülmektedir (Barut, 2015; Şimşek, Muluk, & Tursun, 2016).

Vertigo

Hastalık hareket olmadan ortaya çıkan hareket hissi olarak tanımlanmaktadır. Medikal tedavi ve egzersizler ile tedavi edilmektedir (Baloh, 1998; Barut, 2015).

KAYNAKÇA

- Arifoğlu, Y. (2022). *Her yönüyle nöroanatomi*. İstanbul: İstanbul tıp kitapevi.
- Arıncı Kaplan, E. A. (2020). *Anatomi 2. Cilt: Güneş Tıp Kitapevleri*.
- Baloh, R. W. (1998). Vertigo. *The Lancet*, 352(9143), 1841-1846.
- Barut, Ç. (2015). *Anatomi Atlası*. Palme Yayıncılık.
- Bojrab, D. I., Bruderly, T., & Abdulrazzak, Y. (1996). Otitis externa. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 29(5), 761-782.
- Genç, G. A., Başar, F., Kayıkçı, M. E., Türkyılmaz, D., Fırat, Z., Duran, Ö., . . . Tekinalp, G. (2005). Hacettepe Üniversitesi yenidoğan işitme taraması bulguları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48(2), 119-124.
- Mallkoç, İ. (2021). *Sağlık bilimleri için anatomi*. Ankara: Akademisyen yayınevi.
- Moore, P. (2002). *İnsan Embriyolojisi Klinik Yönleri ile* (Vol. 6): Nobel Tıp Kitapevleri.
- Nazlıkul, H. s. (2013). Tinnitus. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*(18), 12-18.
- Sancak, B. A., Doğan; Cumhuriyet, Messerret; İlgi, Sezen; Kural, Engin; Taner, Doğan; Başar, Ruhgün; Önderoğlu, Seda; Hayran, Mürvet; Çelik, Hamdi; Yener, Nuran; Atasever, Alper; Sargon, Mustafa; Sürücü, Selçuk; Ergün, Mine; Aldur, Mine; Taşcıoğlu, Beliz; Durgun, Barbaros; Özkul, Emine. (2016). *Fonksiyonel Anatomi*. Odtü yayıncılık: Ankara.
- Saraç, S. (2004). Aurikula ve dış kulak yolu infeksiyonları. *Acta Medica*, 35(2), 92-95.
- Şimşek, G., Muluk, N. B., & Tursun, S. (2016). Meniere Hastalığı. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 7(3), 77-82.

BÖLÜM 7

***Ziziphus Jujube*'NİN (HÜNNAP) BEŞİN ÖGESİ KOMPOZİSYONU VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ**

Muhammed Enes KARTAL¹



GİRİŞ

Son yıllarda, tahıllardan sebzelere kadar daha sağlıklı ve daha güvenli gıda ürünlerine olan talep hızla artmaktadır. Gıdalardaki birçok sağlık faktörü, hastalıkları önleyerek insanların yaşam kalitesini artırabilir. Bu fonksiyonel gıdaların büyük bir kısmı, çeşitli besin maddeleri ve biyolojik aktiviteye sahip meyvelerdir (Lu, Bao ve ark., 2021). Hastalıktan korunmaya yönelik olarak tıbbi bitkilerin ve fonksiyonel gıdaların kullanımı antik çağlara kadar uzanmaktadır. Geleneksel tıpta kullanılan bitkisel bir bitki olan *Ziziphus jujuba* Mill. (*Z. Jujube*) veya hünnap, *Rhamnaceae* familyasına aittir ve en önemli *Ziziphus* türlerinden biridir. Coğrafi dağılım açısından *Z. jujube*, Asya ve Amerika'nın tropikal ve subtropikal bölgelerinin yanı sıra Akdeniz bölgelerinde de yaygın olarak bulunur (Venkatachalam, 2022). Çin hünnapı veya kırmızı hurma olarak da bilinen *Ziziphus Jujuba* Mill., oldukça besleyici ve potansiyel sağlık faydaları çok olan bir meyvedir. Çin sadece bu meyvenin anavatanı değil, aynı zamanda yıllık üretimin dünyadaki toplam üretimin %90'ından fazlasını oluşturduğu hünnapın ana üretim bölgesidir (Lu, Bao ve ark., 2021). Türkiye'de istatistiki veriler 2013 yılından bu yana Türkiye İstatistik Kurumu tarafından derlenmektedir. Kayıtlara göre, 2013 yılında 142 ton olan hünnap üretimi 2021 yılında 1760 tona yükselmiştir (TÜİK Türkiye İstatistik Kurumu, 2011) *Z. jujube*, oval veya yuvarlak meyveleri, zeytin çekirdeği gibi tek bir sert çekirdeği olan bir meyvedir. Meyveleri yenilebilir; olgunlaşmamışken pürüzsüz yeşil renktedir, elma kıvamında ve tadındadır, ancak olgunlaştığında meyveler kahverengiden morumsu siyaha döner ve sonunda buruşur, küçük bir hurmaya benzeyen bir hal alır (**Şekil-1**) (Wojdyło, Carbonell-Barrachina ve ark., 2016; Chen ve Tsim, 2020). Bitkilerden elde edilen ekstraktların antioksidan kapasitesinin toplam fenolik içerik (TPC) ve toplam flavonoid içeriğine (TFC) atfedildiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Fenoliklerin antioksidan, antimikrobiyal ve anti-inflamatuar aktiviteler gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu belgelenmiştir. Son yıllarda, Çin gibi çeşitli bölgelerde yetiştirilen hünnabın fenolik bileşikleri araştırılmaya devam etmektedir (Rajaei, Salarbashi ve ark., 2021). Taze ve kurutulmuş hünnaplar temel olarak karbonhidratlar, lifler, mineraller, proteinler, şekerler, organik asitler ve uçucu bileşikler bakımından zengindir. Hünnap meyveleri önemli düzeyde fruktoz, fenolik asitler, flavonoidler, karotenoidler, vitaminler (A, B1, B2, B3, B6, C) ve serebrosid kaynağıdır (Gao, Wu ve ark., 2013). Hünnaplar hidroksisinnamat, flavonoller, flavan-3-oller ve özellikle prosiyanidinler dahil olmak üzere farklı türde fenolik bileşikler içerir. Ayrıca hünnap tohumları saponin de içerir. Hünnap meyvelerinde şimdiye kadar tespit edilen başlıca flavonoller kuersetin ve kaempferol türevleri iken, başlıca flavan 3-oller dimerlerden pentamerlere kadar prosiyanidinlerdir; son olarak, en bol bulunan fenolik asitler kafeik, ferulik ve p-kumarik asitlerdir (Wojdyło, Carbonell-Barrachina ve ark., 2016). Hünnap tüketimiyle ilgili sağlık yararları arasında antitümör, antioksidan, anti-inflamatuar, immün sistemi stimüle

edici ve hepatoprotektif etkiler yer almaktadır. Bu meyvenin farmasötik faaliyetlerinden doğal biyoaktif bileşikler sorumludur. Geleneksel Çin tıbbının önemli bir bileşeni olan *Z. jujube* (meyveler, tohumlar ve yapraklar), alerjiyi hafifletme, idrar sorunları ve konstipasyonu önleme, kronik bronşit, karaciğer hastalıkları gibi hastalık ve durumların tedavisinde potansiyel sağlık yararları gösteren bol miktarda biyoaktif ikincil metabolitlere sahiptir (Li, Fan ve ark., 2007). Ek olarak, biyoaktif bileşiklerin varlığı *Z. jujube*'nin antiproliferatif, anti-inflamatuar, antioksidan, antiobezite, antitümör, proapoptotik aktivite, kardiyovasküler hastalıklara ve tip II diyabete karşı koruyucu etkilerini açıklamaya yardımcı olabilir (Wojdyło, Carbonell-Barrachina ve ark., 2016). Yapraklar ise geleneksel tıpta binlerce yıldır kullanılan anahtar ürün olarak kabul edilir. Gerçekten de, hünnap yaprağı infüzyonu, sedatif flavonoidler içerdiğinden uyukuyu iyileştirmede, kardiyovasküler sistemi korumada, sinir sistemini regüle etmede, hemoraji ve diyareyi azaltmada rol oynar (Zhang, Wang ve ark., 2020; Mahmoud, Wasli ve ark., 2022). Bu çalışmada, *Ziziphus Jujube*'nin besin ögesi kompozisyonu ve sağlık üzerine potansiyel etkileri güncel literatür eşliğinde incelenmiştir.

***Ziziphus Jujube*'nin Besin Ögesi Kompozisyonu**

Hünnap genellikle hem besinsel hem de nutrasötik açıdan önemli değerlere sahip biyolojik olarak aktif bileşiklerin olağanüstü bir kaynağı olarak kabul edilmektedir. Kurutulmuş hünnap meyveleri, yüksek besin değerleri nedeniyle binlerce yıldır gıda, gıda katkı maddesi ve tatlandırıcı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Li, Fan ve ark., 2007). Macun, püre, şurup ve şekerleme haline getirilen hünnap meyveleri, sindirimi iyileştirmek ve genel sağlığı korumak için tüketilir. Yapılan çalışmalar hünnapın triterpenik asitler, flavonoidler, serebrosidler, aminoasitler, fenolik asitler, mineraller ve polisakaritler dahil olmak üzere çeşitli bileşenler içerdiğini ortaya koymuştur (Gao, Wu ve ark., 2013; Ji, Wang ve ark., 2022). Hünnap kuru ağırlıkta yaklaşık %85 karbonhidrat, % 57-77 indirgen şeker, % 0,57-2,79 çözünür lif, %5,24- 7,18 çözünmez lif, % 4,75-6,86 protein, % 0,37-1,02 lipid ve % 2,26-3,01 kül içerir (Li, Fan ve ark., 2007). Hernandez ve arkadaşları hünnapta fruktoz, glukoz ve sukroz seviyelerinin sırasıyla 4,8 ile 5,7 g/100 mL, 3 ile 3,9 g/100 mL, 1,6 ile 9,4 g/100 mL arasında değiştiğini bulmuştur (Hernández, Noguera-Artiaga ve ark., 2016). *Z. Jujuba Mill*'in kurutulmuş posasında 33 yağ asidi (çoğunlukla monoenik asitler) tespit edilmiştir. Bu bileşenlerin zincir uzunluğu 7 ile 28 karbon atomu arasındadır. Hünnap meyveleri, esansiyel lipitler, özellikle de linoleik asit (omega-6) bakımından zengindir. Hünnap örneklerinde baskın olan yağ asitleri oleik, linoleik, palmitik ve palmitoleik asitlerdir. Yüksek C vitamini içeriği nedeniyle hünnapa büyük ilgi gösterilmiştir, bu da onları insan beslenmesi için önemli bir vitamin kaynağı haline getirmektedir. Ayrıca hünnap, daha az oranda da olsa, tiamin, riboflavin, niasin, B6 vitamini ve A vitamini gibi diğer bazı vitaminlerin de kaynağıdır (Simopoulos ve ark., 2008;

Gao, Wu ve ark., 2013). Hünnap meyvesi iyi bir magnezyum, fosfor, potasyum, sodyum ve çinko kaynağı olarak nitelendirilmiştir (**Tablo 1.**). Glikoz, fruktoz, sükröz, ramnoz ve sorbitol hünnap meyveleri için başlıca şekerlerdir (Li, Fan ve ark., 2007). p-Hidroksibenzoik, kafeik, ferulik ve p-kumarik asitler sırasıyla yaklaşık 366, 31, 20 ve 19 mg/kg kuru kütle konsantrasyonları ile hünnapta en bol bulunan fenolik bileşikler iken, vanilik asit yaklaşık 2,5 mg/kg konsantrasyon ile en az bulunan bileşiktir (Pareek, 2013). Hünnap meyvelerinde sitrik, süksinik ve malik asitler gibi farklı organik asitler tespit edilmiştir. Hünnap meyveleri L-Asn, L-Pro, L-Arg, L-Ala, 4-Abu, L-Glu, p-Ser, L-Asp ve L-Ser gibi farklı amino asit türleri içerir (Choi, Ahn ve ark., 2011; Choi, Ahn ve ark., 2012). Başlıca amino asit prolin (17117,4 mg/kg) olup, bunu treonin (3794,7 mg/kg) ve serin (1151,4 mg/kg) takip etmektedir. Serbest amino asit içeriğinin kurutma sırasında Maillard reaksiyonları sonucunda azaldığı belirtilmiştir (Małgorzata, Konrad ve ark., 2016). Fenolik bileşikler açısından zengin olan hünnap, antioksidan, antikanser, anti-inflamatuar, hepatoprotektif ve sedatif aktiviteler gibi birçok biyoaktif özelliğe sahiptir (**Şekil-1**) (Chen ve Tsim, 2020, Tepe, Ekinci ve ark., 2022).

Tablo 1. Z. Jujuba Mill'in (Hünnap) besin ögesi kompozisyonu (100 gram) (USDA Ulusal Gıda Veri Tabanı, Türkçe'ye uyarlanmıştır.) (https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/168151/nutrients ; Erişim Tarihi: 13.02.2024).		
Besin ögesi içeriği	Miktar	Birim
Su	77.9	g
Enerji	79	kcal
Protein	1.2	g
Toplam lipit (yağ)	0.2	g
Kül	0.51	g
Karbonhidrat	20.2	g
Kalsiyum	21	mg
Demir	0.48	mg
Magnezyum	10	mg
Fosfor	23	mg
Potasyum	250	mg
Sodyum	3	mg
Çinko	0.05	mg
Bakır	0.073	mg
C vitamini	69	mg
Tiamin	0.02	mg
Riboflavin	0.04	mg
Niasin	0.9	mg
Trans yağ asidi	0	g
Kolesterol	0	mg

Antikanser Aktivite

Kalp ve damar hastalıklarından sonra en sık görülen ikinci hastalık olan kanser, uzun bir süredir insanlık için önemli bir risk oluşturmakta ve hastalığa yenik düşen bireylerin sayısı giderek artmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (IARC) önemli bir projesi olan GLOBOCAN'ın raporu, 2020 yılında küresel çapta 19.292.789 kanser vakası ve 9.958.133 kanser ölümü olduğunu göstermektedir. Ayrıca IARC, 2040 yılında tahmini 28,4 milyon kanser vakası olacağını ve 2020'deki 19,3 milyon vakaya kıyasla %47'lik bir artış olacağını öngörmektedir (Rao, Xu ve ark., 2024). Bu yönüyle kanser ciddi bir halk sağlığı sorunudur (Mignogna, Fedele ve ark., 2004). Ziziphus türlerinin geleneksel Çin tıbbında diyabet, karaciğer hastalıkları, obezite, uyku problemleri ve kanser gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Hücre kültürü çalışmalarında, Ziziphus ekstrelerinin çeşitli tümör hücre hattı üzerinde antikanser aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir (Tepe, Ekinci ve ark., 2022). *Z. jujube* bitkisinde 16 glikozid ve flavonoid, 64 alkaloid ve 14 terpenoid bulunduğu bildirilmektedir (Agrawal, Singh ve ark., 2023). Triterpenik asitlerin kanser üzerinde etkili biyoaktif bileşenler olduğu belirtilmiştir (Tepe, Ekinci ve ark., 2022). *Z. jujube*'nin kansere karşı etkinliğini doğrulamak birçok çalışma yapılmıştır. Gerçekten de, *Z. jujube* ekstraktlarının tek başına veya diğer bitkisel formülasyonlarla kombinasyon halinde, önceki çalışmalarda hayvan kanser modellerinde çeşitli tümör hücre tipleri üzerinde antikanser etkileri olduğu gösterilmiştir (Huang, Kojima-Yuasa ve ark., 2009; Plastina, Bonofiglio ve ark., 2012). Bir çalışmada, *Ziziphus Jujube* ekstraktlarının MCF-7 ve SKBR3 meme kanseri hücre hatlarında büyümeyi inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği bulunmuştur. Ekstraktlar, yüksek triterpenik asit içeriği nedeniyle malign hücrelerde apoptozun indüklenmesinde en önemli etkiyi göstermiştir (Plastina, Bonofiglio ve ark., 2012). *Z. Jujube*'deki polisakkaritlerin de farklı mekanizmalar yoluyla güçlü antitümör aktivite gösterdiği ortaya koyulmuştur. Polisakkaritlerin ağız yoluyla verilmesiyle onkojenezin önlenmesi, tümörlere karşı bağışıklık yanıtında iyileşme, tümör hücrelerinin apoptozunu indükleyen doğrudan antitümör aktivite, tümör hücrelerinin vücutta yayılmasının veya migrasyonun önlenmesi, polisakkaritlerin antitümör etkilerini gösterdikleri kabul edilen mekanizmalardır (Ji, Peng ve ark., 2017). *Z. Jujube* polisakkaritlerinin net antitümör mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak için Wang ve arkadaşları *Z. Jujube*'dan iki homojen asidik polisakkariti (HJP1 ve HJP3) izole edip saflaştırmış ve HJP3'ün HepG2 hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiğini ancak tümör olmayan hücre hatlarında önemli ölçüde daha düşük sitotoksikite sergilediğini göstermiştir (Wang, Liu ve ark., 2015).

Anti-oksidan Aktivite

Oksidasyon, birçok canlı organizma için biyolojik süreçleri yürütmek üzere enerji üretmek için gereklidir. Ancak, kontrolsüz üretim sonucu ortaya çıkan oksijen türevi serbest radikaller, hücrelere ve işlevlerine karşı saldır-

gan ve zarar vericidir ve bu nedenle kanser, karaciğer sirozu, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz ve inflamasyon gibi bazı hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynar (Aruoma, 1998). Doğal gıdalar antioksidanlar için oldukça umut verici bir kaynaktır ve başta polisakkaritler olmak üzere bitkilerin, mantarların ve hayvanların çok çeşitli biyoaktif bileşenleri antioksidan aktivitelere sahiptir. Antioksidan aktiviteler, geleneksel Çin tıbbi ürünlerinin nutrasötik ve terapötik etkilerinin altında yatan mekanizmalarla ilgili olarak, çeşitli tahlil yöntemleri ve aktivite indekslerine dayanan birçok araştırmanın odak noktası olmuştur (Ji, Peng ve ark., 2017). Hünnap geleneksel Çin tıbbında önemli bir bitkidir ve oksidatif stresten kaynaklanan radikal türlerin üretimiyle ilgili tümörler ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı hastalıkların yönetimi için önerilmektedir (Zhang, Liang ve ark., 2010). Hünnap fenolik bileşikler açısından oldukça zengindir. Fenolik bileşikler bitkilerde büyüme, pigmentasyon, üreme ve belirli patojenlere ve hastalıklara karşı dirençle ilgili olduklarından çok önemli bir rol oynarlar. Bu da hünnapın insan sağlığı ve kanser, hücre yaşlanması ve kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıkların önlenmesi için büyük faydaları olan büyük bir antioksidan potansiyele sahip olmasına neden olmaktadır. Fitokimyasalların antioksidan aktivitesi, sağlığa zararlı serbest radikallerin nötralizasyonuna yardımcı olmalarından ve böylece hücrelerin oksidatif hasarını azaltmalarından kaynaklanmaktadır. Bu hücrel koruma, kalp, dejeneratif ve kanser hastalıklarının önlenebileceğini göstermektedir (Reche, Almansa ve ark., 2021). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada *Z. jujube*'nin sulu meyve özütünün etanol kaynaklı sperm toksisitesi üzerinde faydalı etkilere sahip olduğunu ve sperm hareketliliğini ve plazma membran bütünlüğünü artırdığı belirtilmiştir (Taati, Alirezai ve ark., 2011). Ratlarda yapılan başka bir çalışmada *Z. jujube* ekstresinin, histolojik çalışma ve böbrek biyobelirteçlerinden de görüldüğü üzere, böbreği ibuprofen (IBP) kaynaklı nefrotoksositeye karşı koruyucu potansiyel bir etkisi bulunmaktadır (Awad, Ali ve ark., 2014). *Z. Jujube*'nin antioksidan aktiviteye sahip polifenoller açısından zengin olduğu bulunmuştur. Bu meyvenin ekstresi ve betulinik asit, insan lenfositlerinde ve albino ratlarda, genotoksik maddeler olarak bilinen bir alkilleyici madde olan metil metan sülfonat (MMS) ve bir reaktif oksijen türleri (ROS) indükleyici ajanı olan hidrojen peroksit (H₂O₂) tarafından uyarılan DNA hasarının sıklığını azaltıcı etki gösterdiği belirtilmiştir (Goswami ve ark., 2019). Benzer şekilde, hünnap fenoliklerinin izoproterenol kaynaklı miyokardiyal hasarı önleyebildiği ve ratlarda alüminyum toksisitesini azaltabildiği gösterilmiştir. Daha ileri çalışmalar hünnap fenoliklerindeki kendine özgü fonksiyonel bileşenleri bulmalı, ardından bu potansiyel antioksidanın biyolojik etkilerini diğer bazı hayvan modellerinde ve hastalıklarda araştırmalıdır (Cheng ve ark., 2012).

İmmünomodülatör Aktivite

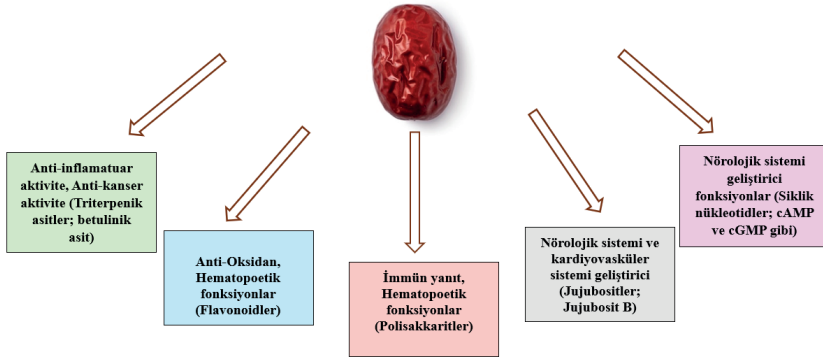
Z. jujube meyvesinin işlevsel bileşenleri arasında polisakkaritler, göreceli bollukları göz önüne alındığında en önemli gruplardan biri olabilir (Zou,

Chen ve ark., 2018). Bu polisakkaritler sayesinde birçok etkileri bulunan hünnap meyvesinin en önemli etkilerinden birisi de immün sistemi modüle edici potansiyel etkisidir (Ma, Gan ve ark., 2012). Geleneksel ilaç tedavisine umut verici alternatifler olarak, konak savunma yanıtlarını geliştirmek için immünomodülatörlerin kullanımına yönelik artan ilgi, hünnap polisakkaritlerinin immünomodülatör aktiviteleri üzerine giderek artan sayıda araştırmaya yol açmıştır (Tzianabos, 2000; Zhao, Liu ve ark.,2008). Ayrıca çalışmalar, hünnap polisakkaritlerinin immünomodülatör etkilerinin meyve çeşidi, yetiştirme ve işleme koşullarının yanı sıra türetilen polisakkaritlerin yapısal özelliklerinden (moleküler ağırlık, monosakkarit bileşimi, glikozidik bağlar ve dallanma derecesi gibi) etkilendiğini ortaya koymaktadır (Zou, Chen ve ark., 2018; Chang, Hsu ve ark.,2010). Olgun hünnapta cAMP içeriğinin 30-160 µg/g olduğu ve bunun 180'den fazla doğal bitkide gözlemlenen en yüksek değer olduğu bulunmuştur (Zhang, Lu ve ark., 2009). Organizmanın hücrelerindeki ikinci haberci olan cAMP metabolizması, hücrelerin büyümesi ve farklılaşması ile ilgilidir ve farklı hücre tiplerinde farklı anti-inflamatuar etkiler gösterir (Brudvik ve Taskén, 2012). *Z. Jujube*'nin en belirgin fenolik bileşenler, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve IL-6 inhibisyonu yoluyla NO üretimi üzerinde inhibe edici etkilere sahip olan kuersetin ve galangindir. Bu biyoaktif besin bileşenleri aracılığıyla *Z. Jujube*, nükleer faktör kappa-B'yi, ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2 (Erk 1-2) ve C-Jun ve N-terminal kinazların (JNK) aktivasyonunu engelleyebilir (Shaban, Honari ve ark., 2023). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada hünnap polisakkarit konjugatlarının oral verilmesiyle serumdaki malondialdehit seviyelerinin düştüğü, T lenfosit proliferasyonunu, CD4+/CD8+ oranını ve doğal öldürücü (NK) hücre aktivitelerini yükselttiği belirtilmiştir. Bu çalışmada hünnap polisakkarit konjugatlarının immün sistemi modüle edebileceği belirtilmiştir (Chi, Kang ve ark., 2015). Ancak bu etkileri net bir şekilde belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Hepatoprotektif Aktivite

Karaciğer vücuttaki en önemli organdır. Çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Ayrıca metabolizma, sekresyon ve depolama gibi birçok hayati fonksiyonda yer alır. Toksik maddeleri detoksifiye etmek ve yararlı maddeleri sentezlemek için büyük bir kapasiteye sahiptir (Shanani,1999; Subramoniam ve Pushpangadan,1999). Vücudun homeostazının sağlanmasına, performansının sürdürülmesine ve regülasyonuna yardımcı olur. Büyüme, hastalıklarla mücadele, besin temini, enerji sağlama ve üreme fonksiyonları ve durumları için neredeyse tüm biyokimyasal yollarda yer alır. Ayrıca karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasına, detoksifikasyona, safranin sekresyonuna ve vitaminlerin depolanmasına yardımcı olur (Ahsan, Islam ve ark., 2009). Serbest radikallerin lipid peroksidasyonunu içeren mekanizmalar yoluyla hücre hasarına neden olduğu ve bunu takiben başta karaciğer hasarı olmak üzere doku hasarına yol açtığı iyi bilinmektedir (Hsiao, Shen ve ark., 2003). Karaciğer has-

talıklarının tedavi etmek için kullanılan bazı antiviral ilaçların, özellikle uzun süreli kullanıldıklarında potansiyel yan etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle doğal antioksidanlar, karaciğer hastalığının alternatif tedavileri için daha etkili ve güvenli diyet bileşenleri olarak önemli bir rol oynamaktadır (Muriel ve Rivera-Espinoza, 2008). Son yıllarda, büyük ölçüde meyve ve sebzelerde bulunan doğal polisakkaritlerin, canlı organizmada oksidatif hasarın önlenmesinde serbest radikal temizleyiciler olarak önemli bir rol oynadığı ve yeni potansiyel antioksidanlar olarak kullanılabilceği ve etkilerinin kimyasal özellikleri ve yapısal özellikleri ile ilgili olduğu doğrulanmıştır (Li, Liu ve ark., 2011). Bu nedenle, fonksiyonel gıdalar veya ilaçlar için yeni güvenli bileşikler olarak doğal polisakkaritlerin keşfi ve değerlendirilmesi sıcak bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu bağlamda, hünnap polisakkaritlerinin etkileri araştırılmıştır (Hung, Hsu ve ark., 2012; Wang, Zhao ve ark., 2012). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada *Z. Jujube* ekstraktının CCl₄ ile indüklenen ratlarda doku hasarını azalttığı, serum ALT, AST seviyelerini düşürdüğü, antioksidan savunma sistemi enzimlerini artırdığı ve böylece hepatoproteksiyona yönelik etkilerde bulunduğu belirtilmiştir (Bai, Cui ve ark., 2017). Başka bir çalışmada *Z. Jujube* ekstraktları yine CCl₄'ün neden olduğu karaciğer hasarını azaltıcı etki gösterdiği, endojen antioksidan enzimleri (Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz) artırdığı ve serbest radikalleri azaltıcı etki gösterdiği tespit edilmiştir (Shen, Tang ve ark., 2009). Sonuç olarak *Z. Jujube* ve ekstraktlarının içerdiği vanilik asit, fenolikler ve diğer bileşenlerin karaciğer hasarını azaltıcı potansiyel etkileri olduğu belirtilmektedir (Hong, Kim ve ark., 2020). Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.



Şekil 1. *Ziziphus Jujube*'nin biyoaktif bileşenleri ve etkileri (Chen ve Tsim, 2020, Türkçe'ye uyarlanmıştır.)

Hipoglisemik Aktivite

Diyabetin klinik belirtileri, insanların sağlığını ciddi şekilde tehlikeye atan nöropati, retinopati, böbrek hastalığı ve diğer komplikasyonların eşlik ettiği glukoz metabolizması bozukluklarıdır (Graves, Donaghue ve ark., 2019). Ayrıca diyabet, sağlık sistemine de büyük bir yük getirmektedir. Halen diyabetin yurtiçinde ve yurtdışında bir tedavisi bulunmamıştır. Yemek sonrası kan glukozunun düşürülmesi önemli bir tedavi şeklidir. Klinik tedavi genellikle insülin enjeksiyonu ve oral hipoglisemik ilaçlar ile gerçekleştirilir. Oral hipoglisemik ajanlar arasında biguanid hipoglisemik ajanlar, α -glukozidaz inhibitörleri, tiazolidindionlar ve sülfonilüreler bulunur (Bell, 2017). Bu klinik ilaçlardan bazıları belirli advers reaksiyonlara yol açmaktadır. Metformin bazı hastalarda sindirim güçlüğüne neden olabilir ve sülfonilüre ilaçları hastanın ağırlığını ve kardiyovasküler hastalık insidansını artırabilir. Bu ilaçların olumsuz etkilerinden kaçınmak için araştırmacılar, flavonoidler, saponinler, alkaloidler ve polisakkaritler gibi hipoglisemik etkilere sahip doğal aktif maddelere odaklanmıştır (Xue, Hao ve ark., 2023). Bitkisel polifenoller açısından zengin besinler insan sağlığı için faydalıdır, ancak farklı yapıları nedeniyle biyoyararlanımları büyük ölçüde değişmektedir. Tip-2 Diyabetes Mellitus (T2DM), yüksek kan glikozu ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır ve bitki polifenollerini hipoglisemik aktiviteye sahiptir ve bu nedenle T2DM'yi önlemeye ve kontrol etmeye yardımcı olabilir (Zhou, Huang ve ark., 2023). Birçok araştırmacı, polisakkaritlerin hipoglisemik aktivitesini farklı hayvan modellerinde araştırmıştır (Chen, You ve ark., 2016; Bai, Zhang ve ark., 2016). Asidik bir hetero polisakkarit içeren *Z. Jujube*, fruktoz ile indüklenen diyabet hayvan modeli üzerinde plazma glikoz seviyelerini düşürerek önemli bir in vivo antidiyabetik etki göstermiştir (Zhao, Yang ve ark., 2014). *Z. Jujube*, insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesini (HOMA-IR) ve b-hücre fonksiyonunu (HOMA-b) belirgin şekilde artırmış ve yüksek fruktozlu suya maruz bırakılan farelerde aterosklerotik indeksi (AI) azaltmıştır. Bu sonuçlar, *Z. Jujube*'nin fruktoz ile müdahale edilen ratlarda insülin direncini ve dislipidemiye iyileştirdiğini ve oral hipoglisemik ajanlarla yapılan tedavilerde yardımcı bir takviye olarak potansiyel faydaya sahip olduğunu göstermiştir (Ji, Peng ve ark., 2017). *Z. Jujube*'nin içerdiği polisakkaritler, triterpenik asit ve bazı fenolik bileşikler aracılığıyla hipoglisemik etki gösterdiği belirtilmektedir (Zhu, Jiang ve ark., 2024).

Gastrointestinal Sistemi Koruyucu Aktivite

Hünnap geleneksel olarak iştahsızlık ve diyare gibi gastrointestinal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Hem macun hali hem de püresi sindirimi kolaylaştırmaktadır. Bazı ülkelerde hünnap, kronik kabızlık için semptomatik bir tedavi olarak kullanılmaktadır. Hünnabın gastrointestinal sistem üzerindeki koruyucu etkisi, bağırsak antioksidan durumunu değiştirerek ve bağırsak mukozasının toksik amonyak gibi zararlı bileşiklere maruz kalmasını azaltarak bağırsak mukozal hasarını iyileştirme yeteneği ile kendini gösterir.

Öte yandan, hünnap bağırsak mikrobiyotasını regüle eder, bağırsak inflamatuvar sinyallerinin, sitokinlerin ve sıkı bağlantı proteinlerinin seviyelerini modüle eder, böylece bağırsak bariyer fonksiyonunu korumaktadır (Zhu, Jiang ve ark., 2024). Ayrıca, hünnap mide ülseri, diyare ve konstipasyon semptomlarını hafifletmektedir. Hünnap kök kabuğu ekstresi, mide ülseri olan farelerde ülser indeksini ve alanını, submukozal ödemi ve interstisyel hemorajiyi önemli ölçüde azaltmıştır (Hamed, Arian ve ark., 2015). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada hünnap balının mukozal gastrik bütünlüğün korunmasında, ülser indeksini azaltmada, antioksidan enzim aktivitesini artırmada, biyoaktif besin bileşenleri sayesinde inflamasyonu inhibe etmede etkili olabileceği belirtilmiştir (Benmouloud, Zatra ve ark., 2023). Bir başka çalışmada hünnap ekstaktlarının etanol ile indüklenen ratlarda gastrik ülseri iyileştirici potansiyel bir etki yaptığı belirtilmiştir (Tanyeli, Güler ve ark., 2023).

SONUÇ

Hastalıklardan korunmaya, iyi hal ve sağlığı geliştirmeye yönelik olarak tıbbi bitkilerin ve fonksiyonel gıdaların kullanımı antik çağlara kadar uzanmaktadır. Günümüzde de hem ilaçlara alternatif hem de ilaç kullanımıyla gözlenen advers olayları azaltıcı, hastalıkları önlemeye ve iyileştirmeye yönelik yeni besinler araştırılmaya devam etmektedir. *Ziziphus Jujube* fenolik bileşikler, flavonoidler, polisakkaritler, mineraller ve vitaminler açısından zengin olması nedeniyle sağlığı geliştirici ve hastalıklardan koruyucu potansiyel etkisi bulunmaktadır. Hünnabın özellikle triterpenik asit içeriği sayesinde anti-inflamatuvar ve antikanser; flavonoid içeriği sayesinde antioksidan; polisakkarit içeriği sayesinde immün yanıtı regüle edici; jujubositler sayesinde kardiyovasküler sistemi ve nöronal sistemi geliştirici; siklik nükleotidler sayesinde nöronal sistemi korucu potansiyel etkileri bulunmaktadır. Genel olarak anti-oksidan, anti-inflamatuvar, antikanser, gastrointestinal sistemi ve nöronal sistemi koruyucu, antidiyabetik, hepatoprotektif ve immünomodülatör etkileri bulunan *Ziziphus Jujube* meyvesinin, etkilerini detaylandırmak, bu etkilerin hangi biyoaktif besin bileşenleri aracılığıyla gerçekleştiğini tespit etmek, hünnap ekstraktının ve meyvesinin hangi hastalıklarda etkili olabileceğine dair daha net bilgiler edinmek amacıyla in vitro ve in vivo ortamlarda bu konuda daha fazla ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Agrawal, P., Singh, T., Pathak, D., & Chopra, H. (2023). An updated review of Ziziphus Jujuba: Major focus on its phytochemicals and pharmacological properties. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 100297.
- Ahsan MR, Islam KM, Bulbul IJ (2009). Hepatoprotective activity of Methanol Extract of some medicinal plants against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Eur. J. Sci. Res.* 37(2): 302-310.
- Aruoma O. I. (1998). Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 75(2), 199–212. <https://doi.org/10.1007/s11746-998-0032-9>.
- Awad, D. S., Ali, R. M., Mhaidat, N. M., & Shotar, A. M. (2014). Zizyphus jujuba protects against ibuprofen-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmaceutical Biology*, 52(2), 182-186.
- Bai, L., Cui, X., Cheng, N., Cao, W., Wu, Y., Guo, S., ... & Bai, N. (2017). Hepatoprotective standardized EtOH–water extract of the leaves of Ziziphus jujuba. *Food & function*, 8(2), 816-822.
- Bai, L., Zhang, H., Liu, Q., Zhao, Y., Cui, X., Guo, S., Zhang, L., Ho, C. T., & Bai, N. (2016). Chemical characterization of the main bioactive constituents from fruits of Ziziphus jujuba. *Food & function*, 7(6), 2870–2877. <https://doi.org/10.1039/c6fo00613b>.
- Bell, D. S. (2017). Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 167(1), 74-75.
- Benmouloud, A., Zatra, Y., Belkadi, A., Halli, L., Kacimi, L., Souames, S., ... & Khaldoun, M. (2023). Evaluation of gastroprotective effect of jujube honey in ethanol-induced stomach ulcer in mice. *Indian Journal of Traditional Knowledge (IJTK)*, 22(1), 150-159.
- Brudvik, K. W., & Taskén, K. (2012). Modulation of T cell immune functions by the prostaglandin E(2) - cAMP pathway in chronic inflammatory states. *British journal of pharmacology*, 166(2), 411–419. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01800.x>.
- Chang, S. C., Hsu, B. Y., & Chen, B. H. (2010). Structural characterization of polysaccharides from Zizyphus jujuba and evaluation of antioxidant activity. *International journal of biological macromolecules*, 47(4), 445–453. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2010.06.010>.
- Chen C, You LJ, Abbasi AM, et al. (2016). Characterization of polysaccharide fractions in mulberry fruit and assessment of their antioxidant and hypoglycemic activities in vitro. *Food & Function*. 7(1):530-539. DOI: 10.1039/c5fo01114k. PMID: 26569512.
- Chen, J., & Tsim, K. W. (2020). A review of edible jujube, the Ziziphus jujuba fruit: a health food supplement for anemia prevalence. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 593655.

- Cheng, D., Zhu, C., Cao, J., & Jiang, W. (2012). The protective effects of polyphenols from jujube peel (*Ziziphus Jujuba* Mill) on isoproterenol-induced myocardial ischemia and aluminum-induced oxidative damage in rats. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 50(5), 1302–1308. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.01.026>.
- Chi, A., Kang, C., Zhang, Y., Tang, L., Guo, H., Li, H., & Zhang, K. (2015). Immunomodulating and antioxidant effects of polysaccharide conjugates from the fruits of *Ziziphus Jujuba* on Chronic Fatigue Syndrome rats. *Carbohydrate polymers*, 122, 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.12.082>.
- Choi, S. H., Ahn, J. B., Kim, H. J., Im, N. K., Kozukue, N., Levin, C. E., & Friedman, M. (2012). Changes in free amino acid, protein, and flavonoid content in jujube (*Ziziphus Jujuba*) fruit during eight stages of growth and antioxidative and cancer cell inhibitory effects by extracts. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(41), 10245–10255. <https://doi.org/10.1021/jf302848u>.
- Choi, S. H., Ahn, J. B., Kozukue, N., Levin, C. E., & Friedman, M. (2011). Distribution of free amino acids, flavonoids, total phenolics, and antioxidative activities of Jujube (*Ziziphus jujuba*) fruits and seeds harvested from plants grown in Korea. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(12), 6594–6604. <https://doi.org/10.1021/jf200371r>.
- Dr. Dhanapal Venkatachalam et al. (2022). *Ziziphus Jujuba* Fruit with Promising Anticancer Activities. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*.2022:12(08).
- Gao, Q. H., Wu, C. S., & Wang, M. (2013). The jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) fruit: a review of current knowledge of fruit composition and health benefits. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(14), 3351–3363. <https://doi.org/10.1021/jf4007032>.
- Goswami, P., Banerjee, R., & Mukherjee, A. (2019). Potential antigenotoxicity assessment of *Ziziphus jujuba* fruit. *Heliyon*, 5(5), e01768. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01768>.
- Graves, L. E., & Donaghue, K. C. (2019). Management of diabetes complications in youth. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 10, 2042018819863226. <https://doi.org/10.1177/2042018819863226>.
- Hamedi, S., Arian, A. A., & Farzaei, M. H. (2015). Gastroprotective effect of aqueous stem bark extract of *Ziziphus jujuba* L. against HCl/Ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan*, 35(6), 666–670. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(15\)30157-6](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(15)30157-6).
- Hernández, F., Noguera-Artiaga, L., Burló, F., Wojdyło, A., Carbonell-Barrachina, Á. A., & Legua, P. (2016). Physico-chemical, nutritional, and volatile composition and sensory profile of Spanish jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) fruits. *Journal of the science of food and agriculture*, 96(8), 2682–2691. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7386>.

- Hong, S., Kim, Y., Sung, J., Lee, H., Heo, H., Jeong, H. S., & Lee, J. (2020). Jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) protects hepatocytes against alcohol-induced damage through Nrf2 activation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020.
- Hsiao, G., Shen, M. Y., Lin, K. H., Lan, M. H., Wu, L. Y., Chou, D. S., Lin, C. H., Su, C. H., & Sheu, J. R. (2003). Antioxidative and hepatoprotective effects of *Antrodia camphorata* extract. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(11), 3302–3308. <https://doi.org/10.1021/jf021159t>.
- Huang, X., Kojima-Yuasa, A., Xu, S., Kennedy, D. O., Hasuma, T., & Matsui-Yuasa, I. (2009). Combination of *Zizyphus jujuba* and green tea extracts exerts excellent cytotoxic activity in HepG2 cells via reducing the expression of APRIL. *The American journal of Chinese medicine*, 37(1), 169–179. <https://doi.org/10.1142/S0192415X09006758>.
- Hung, C. F., Hsu, B. Y., Chang, S. C., & Chen, B. H. (2012). Antiproliferation of melanoma cells by polysaccharide isolated from *Zizyphus jujuba*. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 28(1), 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.05.009>.
- Ji, X., Peng, Q., Yuan, Y., Shen, J., Xie, X., & Wang, M. (2017). Isolation, structures and bioactivities of the polysaccharides from jujube fruit (*Ziziphus jujuba* Mill.): A review. *Food chemistry*, 227, 349–357.
- Ji, X., Wang, Z., Hao, X., Zhu, Y., Lin, Y., Li, G., & Guo, X. (2022). Structural characterization of a new high molecular weight polysaccharide from jujube fruit. *Frontiers in nutrition*, 9, 1012348. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1012348>.
- Li, J. W., Fan, L. P., Ding, S. D., & Ding, X. L. (2007). Nutritional composition of five cultivars of Chinese jujube. *Food chemistry*, 103(2), 454–460.
- Li, J., Liu, Y., Fan, L., Ai, L., & Shan, L. (2011). Antioxidant activities of polysaccharides from the fruiting bodies of *Zizyphus Jujube* cv. Jinsixiaozao. *Carbohydrate Polymers*, 84, 390–394.
- Ma, L., Gan, D. Y., Wang, M., Zhang, Z., Jiang, C., & Zeng, X. (2012). Optimization of extraction, preliminary characterization and hepatoprotective effects of polysaccharides from *Stachys floridana* Schuttl. ex Benth. *Carbohydrate Polymers*, 87, 1390–1398.
- Mahmoud, K. B., Wasli, H., Mansour, R. B., Jemai, N., Selmi, S., Jemmali, A., & Ksouri, R. (2022). Antidiabetic, antioxidant and chemical functionalities of *Ziziphus jujuba* (Mill.) and *Moringa oleifera* (Lam.) plants using multivariate data treatment. *South African Journal of Botany*, 144, 219–228.
- Małgorzata, W., Konrad, P. M., & Zieliński, H. (2016). Effect of roasting time of buckwheat groats on the formation of Maillard reaction products and antioxidant capacity. *Food chemistry*, 196, 355–358. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.064>.

- Mignogna, M. D., Fedele, S., & Lo Russo, L. (2004). The World Cancer Report and the burden of oral cancer. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 13(2), 139–142. <https://doi.org/10.1097/00008469-200404000-00008>.
- Muriel, P., & Rivera-Espinoza, Y. (2008). Beneficial drugs for liver diseases. *Journal of applied toxicology : JAT*, 28(2), 93–103. <https://doi.org/10.1002/jat.1310>.
- Pareek, S. (2013). Nutritional composition of jujube fruit. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 463-470.
- Plastina, P., Bonofiglio, D., Vizza, D., Fazio, A., Rovito, D., Giordano, C., Barone, I., Catalano, S., & Gabriele, B. (2012). Identification of bioactive constituents of *Ziziphus Jujuba* fruit extracts exerting antiproliferative and apoptotic effects in human breast cancer cells. *Journal of ethnopharmacology*, 140(2), 325–332. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.022>.
- Rajaei, A., Salarbashi, D., Asrari, N., Fazly Bazzaz, B. S., Aboutorabzade, S. M., & Shad-del, R. (2021). Antioxidant, antimicrobial, and cytotoxic activities of extracts from the seed and pulp of Jujube (*Ziziphus jujuba*) grown in Iran. *Food Science & Nutrition*, 9(2), 682-691.
- Rao, Z., Xu, Y., He, Z., Wang, J., Ji, H., Zhang, Z., ... & Wang, H. (2024). Carcinogenicity of nicotine and signal pathways in cancer progression: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 22(1), 239-272.
- Reche, J., Almansa, M. S., Hernández, F., Amorós, A., & Legua, P. (2021). Physicochemical and antioxidant capacity of jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) at different maturation stages. *Agronomy*, 11(1), 132.
- Shaban, P., Honari, N., Erfanian, N., Hosseini, M., Safarpour, H., & Nasserli, S. (2023). Anti-inflammatory Effects of *Ziziphus Jujuba* Mill on LPS-induced Acute Lung Injury in Mice. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 1-9.
- Shanani S (1999). Evaluation of hepatoprotective efficacy of APCL-A polyherbal formulation in vivo in rats. *Indian Drugs*. 36: 628-631.
- Shen, X., Tang, Y., Yang, R., Yu, L., Fang, T., & Duan, J. A. (2009). The protective effect of *Zizyphus jujube* fruit on carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice by anti-oxidative activities. *Journal of ethnopharmacology*, 122(3), 555-560.
- Simopoulos A. P. (2008). The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 233(6), 674–688. <https://doi.org/10.3181/0711-MR-311>.
- Subramoniam A, Pushpangadan P (1999). Development of phytomedicine for liver diseases. *Indian J. Pharmacol.*, 31: 166-175.
- Taati, M., Alirezaei, M., Meshkatsadat, M. H., Rasoulian, B., Kheradmand, A., & Neamati, S. (2011). Antioxidant effects of aqueous fruit extract of *Ziziphus jujuba* on ethanol-induced oxidative stress in the rat testes.
- Tanyeli A, Güler MC, Eraslan E, Bozhüyük MR, Ekinci Akdemir FN, Toktay E, Kurt N, Özkan G, Çapanoğlu Güven E. (2023). Gastroprotective Effects of Jujuba

(Ziziphus jujuba) Fruit Extract Against the Ethanol-Related Gastric Ulcer in Rats. *J Contemp Med*. November 13(6):1046-1052.

- Tepe, F. B., Ekinci, R., Kadakal, Ç., & NİZAMLIOĞLU, N. M. (2022). A review: The physical, nutritional, bioactive properties and health benefits of jujube fruit. *Celal Bayar University Journal of Science*, 18(1), 67-75.
- Türkiye İstatistik Kurumu. Meyve, İçecek ve Baharat Bitkileri Üretimi. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Bitkisel-UretimIstatistikleri-2021-37249>.
- Tzianabos A. O. (2000). Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: structural aspects and biologic function. *Clinical microbiology reviews*, 13(4), 523–533. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.523>.
- Wang, D., Zhao, Y., Jiao, Y., Yu, L., Yang, S., & Yang, X. (2012). Antioxidative and hepatoprotective effects of the polysaccharides from Zizyphus jujube cv. Shaanbeitanzao. *Carbohydrate Polymers*, 88(4), 1453-1459.
- Wang, Y., Liu, X., Zhang, J., Liu, G., Liu, Y., Wang, K., ... & Zhao, Z. (2015). Structural characterization and in vitro antitumor activity of polysaccharides from Zizyphus jujuba cv. Muzao. *RSC advances*, 5(11), 7860-7867.
- Wojdyło, A., Carbonell-Barrachina, Á. A., Legua, P., & Hernández, F. (2016). Phenolic composition, ascorbic acid content, and antioxidant capacity of Spanish jujube (Ziziphus Jujuba Mill.) fruits. *Food chemistry*, 201, 307-314.
- Xue, H., Hao, Z., Gao, Y., Cai, X., Tang, J., Liao, X., & Tan, J. (2023). Research progress on the hypoglycemic activity and mechanisms of natural polysaccharides. *International Journal of Biological Macromolecules*, 126199.
- Zhang, H., Jiang, L., Ye, S., Ye, Y., & Ren, F. (2010). Systematic evaluation of antioxidant capacities of the ethanolic extract of different tissues of jujube (Ziziphus jujuba Mill.) from China. *Food and chemical toxicology*, 48(6), 1461-1465.
- Zhang, Q., Wang, L., Wang, Z., Liu, Z., Zhao, Z., Zhou, G., ... & Liu, P. (2020). Variations of the nutritional composition of jujube fruit (Ziziphus jujuba Mill.) during maturation stages. *International Journal of Food Properties*, 23(1), 1066-1081.
- Zhang, Y., Lu, P., Wang, H., Zhang, J. X., Li, H., & Liu, J. Z. (2009). Simultaneous HPLC determination of cAMP and cGMP in commercial jujube juice concentrate. *Food Science*, 30(30), 321–322. <https://doi.org/10.1590/fst.11118>.
- Zhao, Y., Yang, X., Ren, D., Wang, D., & Xuan, Y. (2014). Preventive effects of jujube polysaccharides on fructose-induced insulin resistance and dyslipidemia in mice. *Food & function*, 5(8), 1771–1778. <https://doi.org/10.1039/c3fo60707k>.
- Zhao, Z., Liu, M., & Tu, P. (2008). Characterization of water soluble polysaccharides from organs of Chinese Jujube (Ziziphus jujuba Mill. cv. Dongzao). *European Food Research and Technology*, 226, 985-989.
- Zhou, S., Huang, L., Wang, Y. M., Zhang, H. J., Zhao, L., He, Z. Y., & Sun, S. J. (2023). Bioavailability and hypoglycemic effect of plant polyphenols: a review.

- Zhu, D., Jiang, N., Wang, N., Zhao, Y., & Liu, X. (2024). A Literature Review of the Pharmacological Effects of Jujube. *Foods (Basel, Switzerland)*, 13(2), 193. <https://doi.org/10.3390/foods13020193>.
- Zou, M., Chen, Y., Sun-Waterhouse, D., Zhang, Y., & Li, F. (2018). Immunomodulatory acidic polysaccharides from *Zizyphus jujuba* cv. Huizao: Insights into their chemical characteristics and modes of action. *Food chemistry*, 258, 35-42.

BÖLÜM 8

GÜNCEL VE DİNAMİK EGZERSİZ REÇETESİ İLKESİ: FITT-CORRECT

Ümran ARICAN¹

Mesut ERGAN²



¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü,
ORCID: 0009-0009-6220-917X

² Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü,
ORCID: 0000-0002-9712-5154

1. Giriş

Küreselleşen dünyada birçok sağlık probleminin ortak noktası hareketsiz yaşam ve buna bağlı gelişen ikincil problemlerin sonuçlarıdır. Hareketsiz yaşamın birçok nedeni olmasının yanında kinezyofobi ve egzersizle ilgili yanlış veya eksik bilgiler de kişiyi hareketsiz yaşama sürüklemektedir. Amerikan Spor Hekimliği Koleji'nin (American College of Sports Medicine-(ACSM)) önerdiği ve kliniklerde sıkça başvurulan FITT (Frequency - Intensity - Type -Time) prensibi birinci basamak sağlık çalışanlarına egzersiz reçete ederken bir yol göstericisi olmaktadır. Fiziksel inaktivite ve egzersiz alışkanlığı kazanmadaki sıkıntılardan dolayı mevcut olarak kullanılan egzersiz reçetesi olan FITT prensibinin eksik parametreleri olup olmadığına ilişkin çeşitli çalışmalar yapılmış ve elde edilen bulgular ışığında birçok yeni egzersiz reçetesi prensibiyle egzersize olan kompiyans geliştirilmeye çalışılmıştır (Burnet, Kelsch, Zieff, Moore ve Stoner, 2019; Swain ve Leutholtz, 2007). Geliştirilen birçok egzersiz reçetesi prensibinin yanı sıra ortaya çıkan çalışmaların ortak bir amaca hizmet etmemesi ve bu prensiplerin birbirlerini tamamlayacak nitelikte olmamalarından dolayı tamamlayıcı ve bütünleştirici bir egzersiz reçetesi arayışına gidilmiştir. FITT-CORRECT'in tüm bu boşlukları dolduracak ve ideal egzersiz reçetesi ni literatüre kazandıracak parametreleri içerebileceği fikri öne sürülmektedir. Bu güncel dinamik ve kanıta dayalı egzersiz reçetesi sayesinde egzersiz ilaçtır olgusuna hizmet edebilecek teröpatik amaçlı egzersizlerin bireylere güvenle reçete edilebileceği, bu sayede egzersize bağlılığın artacağı ve egzersize olan bakış açısının da olumlu yönde gelişebileceği belirtilmektedir (Adhikari, Tret-riluxana, Dev, Eglitis, Shrestha ve Kerfeld, 2021; Burnet, Kelsch, Zieff, Moore ve Stoner, 2019).

2. Egzersiz Reçetesi

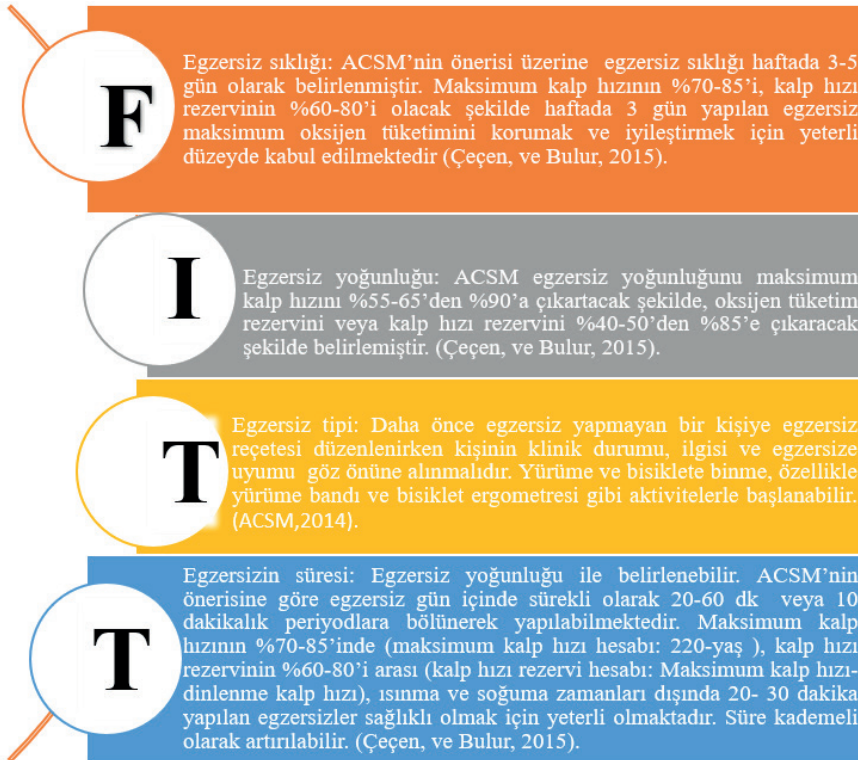
2007 yılında Amerikan Tıp Birliği ve ACSM'nin "Egzersiz, ilaçtır" tanımlaması sayesinde hastalık önleme ve tedavi planları hazırlanırken birinci basamak hekimleri ve sağlık hizmet sağlayıcıları tarafından fiziksel aktivitenin reçetelenmiş şekilde dahil edilmesi teşvik edilmektedir (Berryman, 2010). Egzersizin bireye özgü etkili ve terapötik özelliği dikkate alınarak uygun egzersiz reçetesi hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Kliniklerde en çok kullanılan ACSM tarafından oluşturulmuş 'FITT' prensibidir. Çalışmalar yapıldıkça FITT'in tüm bireyler için özel parametreler içermemesi, her bireye uygun bir reçete sunmaması ve egzersiz alışkanlığı kazandırmada yeterince etkin görülmemesi gibi sebeplerden dolayı yeni prensipler ortaya çıkmıştır (Ferguson, 2014; Reid, Thivel, ve Mathieu, 2019; Ranasinghe, King, Arena, ve Hills, 2019).

2.1. Egzersiz Reçetesinde Genel Parametreler

ACSM'nin önerilerine göre sağlığın kazanılması ve devam ettirilebilmesi için egzersiz reçetesinde 'FITT' ilkesine göre şu özelliklere yer verilmelidir (Şekil 1):

- Frequency (Egzersiz sıklığı): Haftada kaç seans?
- Intensity (Egzersiz şiddeti, yoğunluğu): Ne şiddette?
- Type (Egzersiz tipi, türü): Uygulanan yöntem?
- Time (Egzersiz süresi, zamanı): Ne kadar süreyle?

Bu parametreler kişilere egzersizden fayda görmeyi ve fiziksel olarak aktif yaşamı teşvik etmeyi amaçlar (ACSM, 2014).



Şekil 1. FITT İlkesi Komponentleri

Çeçen, S. ve Bulur, Ş. (2015). Egzersiz reçetesi düzenlemenin genel prensipleri. *Türk Aile Hekimliği Dergisi* , 6 (1), 40-46.

2.2. Egzersiz Şiddetini Belirleme Yöntemleri

Egzersiz şiddetini belirlemek (yoğunluğu) özellikle şiddeti orta ve yüksek olan egzersiz programına katılmadan önce hastanın semptomları ile birlikte hastanın yaşı, soy geçmişi, tütün kullanımı, hareketsiz yaşam biçimi, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, prediyabet gibi kardiyak risk faktörlerinin mevcut olması durumunda oldukça önemlidir. Egzersizin şiddeti belirlenirken klinik-

lerde kullanılan birçok test bulunmaktadır (Ardıç, 2014; Pescatello, Thompson ve Gordon, 2009).

2.2.1. Kardiyoespiratuar Egzersiz Testi

Uygun bir egzersiz şiddeti belirlemek ve hastanın yetersizliklerini göz ardı etmemek için yapılmaktadır. Kronik hastalığı olan bireylerde fiziksel iş kapasitesinin ve egzersiz yoğunluğunun belirlenmesi oldukça önemlidir. Maksimum oksijen tüketimi (VO₂max) değeri kondisyonun ve aerobik kapasitenin belirlenmesinde kesin ve güvenilir bir yöntemdir. Bisiklet, koşu bandı veya kol ergometresiyle yapılabilen submaksimal veya maksimal egzersiz testi sırasında, VO₂max değeri doğrudan oksijen tüketim analizörleriyle ölçülebilir. Ayrıca kalp atım hızı ile maksimum oksijen tüketimi arasındaki doğru orantı ile de dolaylı olarak (VO₂max) ölçülebilir. Kalp hızı ile birlikte; yorgunluk derecesi ve iskemik bulgular, baş dönmesi, göğüs ağrısı, dispne, senkop, siyanoz, ciddi aritmi, bacak krampları ve klodikasyon semptomları da iş yükünün giderek arttığı, elektrokardiyografi (EKG) ve tansiyon arteriyel kontrollü yapılan egzersiz testleri esnasında takip edilmelidir (Ardıç, 2014; Pescatello, Thompson ve Gordon, 2009). Kırk altı yaş ve üzeri erkek ve elli beş üzeri kadınlar iki ve daha fazla kardiyak risk faktörü taşınması durumunda egzersiz testi yapılması önemlidir. Kardiyopulmoner hastalığı olanlara semptomla sınırlı egzersiz testini yaptıktan sonra egzersiz reçetesi yazmak daha uygun olmaktadır (Ardıç, 2014).

Egzersiz testiyle fiziksel iş kapasitesi ölçümü yerine, maksimal kalp hızı ve istirahat kalp hızını dikkate alan kalp hızı rezervi, Metabolik Eşdeğeri (MET), algılanan zorluk derecesi gibi dolaylı egzersiz şiddeti belirleme yöntemleri de kliniklerde sıkça kullanılmaktadır (Garber, Blissmer, Deschenes, Franklin, Lamonte ve Swain, 2011).

Hedef kalp hızı aralığını belirlemede 2 yöntem pratikte sıklıkla tercih edilir:

2.2.2. Maksimum Kalp Hızı Yüzdesi (%) Yöntemi:

Maksimum kalp hızını (MKH) hesaplamada sıklıkla kullanılan formül; $MKH=220-\text{yaş}$ 'tır. Bulunan sayı, istenen yoğunluk yüzdesinin alt ve üst limitleri ile çarpılarak egzersiz sırasında sürdürülecek "hedef kalp hızı aralığı" bulunabilmektedir (Yetgin, 2019).

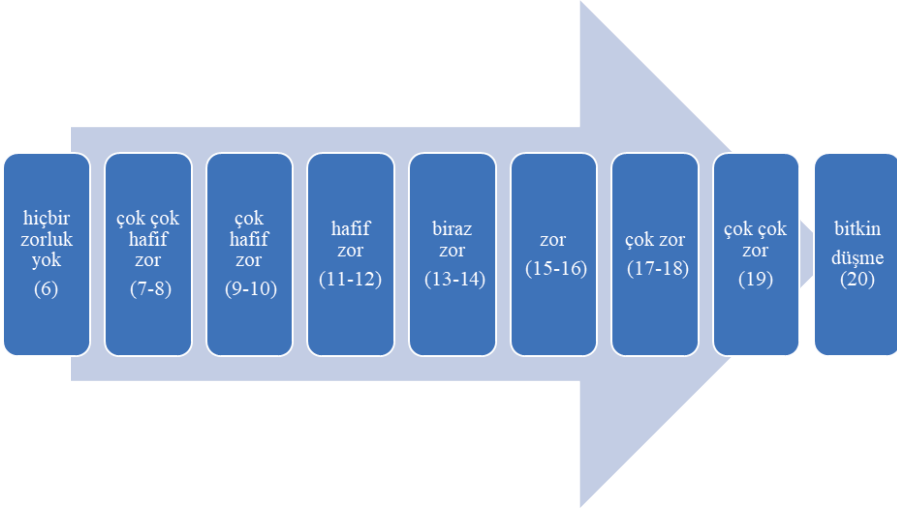
2.2.3. Kalp Hızı Rezervi Yöntemi (Karvonen Yöntemi):

220-yaş formülüyle hesaplanan Maksimum kalp hızından, dinlenme anındaki kalp hızının çıkarılması ile rezerv kalp hızı hesaplanabilir. Bulunan değer ile egzersiz yaptırılmak istenen fonksiyonel kapasite yüzdeleri çarpılır. Elde edilen değerlere istirahat kalp hızı tekrar eklenerek egzersizde istenen hedef kalp hızı aralığı bulunmuş olur (Ağbaba, 2023).

Kişinin egzersizde zorlanma derecesine göre de egzersiz şiddeti belirlenebilir.

2.2.4. Algılanan Zorluk Derecesi (Borg Skalası)

Kişinin egzersize olan toleransını izlemek için önemlidir. Borg Skalası katılımcının egzersiz anında hissettiği yorgunluğu 6-20 puan aralığında ifade etmesine imkan verir.(Şekil 2). Özellikle egzersiz testi sırasında kişinin maksimal efora ilerleyişini izlemek için kullanılabilir (Aydın, Karlı, Sözbir, ve Kocağa, 2021).



Şekil 2: Borg Skalası Derecelendirme Ölçeği

Borg, G. A. (1982). *Psychophysical bases of perceived exertion. Medicine and science in sports and exercise*, 14(5), 377-381.)

2.2.5. Konuşma Testi

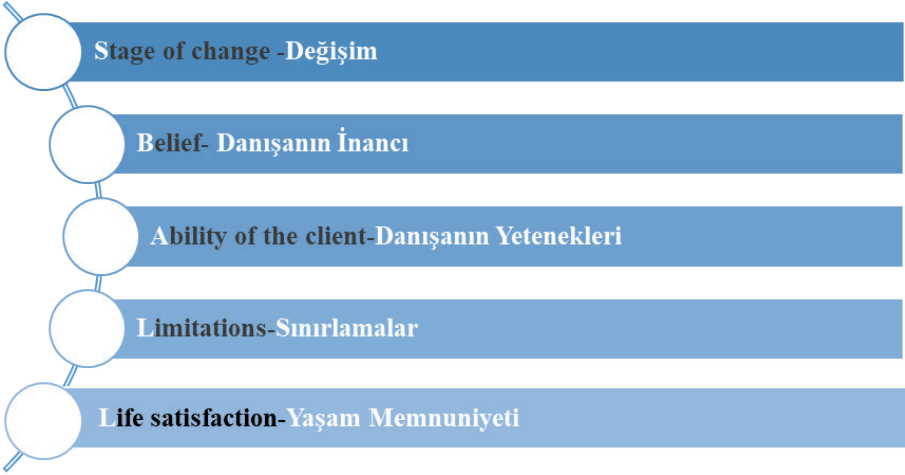
Egzersiz şiddetini belirlemede kullanılan basit bir yöntemdir. Kişinin egzersiz sırasında konuşabildiği, ancak şarkı söyleyemediği yoğunluk orta şiddette kabul edilir. Yüksek şiddette egzersiz yaparken, birkaç kelimedenden fazlasını nefesi kesilmeden konuşamaz (Foster, Porcari, Anderson, Paulson, Smaczny, Webber ve Udermann, 2008).

2.3. FITT Prensibine Ek Olarak Sunulan Egzersiz Reçeteleri

FITT prensibi genellikle bireylerin egzersiz yapma konusundaki engellerini ele almak için manipüle edilse de, eksik bir parça var gibi görünmektedir. Yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda FITT prensibinin eksik parçaları gün yüzüne çıkmış ve bu boşlukları gidermek için birçok farklı egzersiz reçetesi prensibi açıklanmıştır (Adhikari, Tretriluxana, Dev, Eglitis, Shrestha ve Kerfeld, 2021; Burnet, Kelsch, Zieff, Moore ve Stoner, 2019).

2.3.1. FITTSBALL

FITTSBALL, “FITT” ve “SBALL” ilkelerinin birleşimi ile ortaya çıkan bir egzersiz reçetesidir. Bu yeni reçete FITT prensibinde olmayan bilişsel davranışsal alanı ekleme olanağı verir. Böylece egzersiz yaparken denetim imkanı sunar. FITTSBALL egzersiz davranışına bağlılığın sürdürülmesi için mantıksal ve genel bir çerçeve sağlar (Ranasinghe, King, Arena ve Hills, 2019).



Şekil 3: SBALL Komponentleri

(Ranasinghe, C., King, N. A., Arena, R., & Hills, A. P. (2019). FITTSBALL—a dynamic tool for supervision of clinical exercise prescription. *Disability and Rehabilitation*, 41(26), 3216-3226.)

2.3.2. FITT-VP

FITT-VP prensibinin komponentleri; egzersiz sıklığı (egzersizin her hafta ne sıklıkla yapıldığı), egzersiz yoğunluğu (egzersizin zorluğu), egzersiz zamanı (egzersizin süresi ne kadardır), egzersiz türü (egzersizin şekli nedir), egzersiz hacmi (toplam egzersiz miktarı nedir) ve egzersizde ilerlemeyi (program nasıl ilerletilir) içermektedir. Eklenen hacim (V) ve ilerleme (P) parametreleri sayesinde hedefe yönelik terapötik egzersiz imkanı sunulabilmektedir. (Bushman, 2018; Garber, Blissmer, Deschenes, Franklin, Lamonte ve Swain, 2011).

2.3.3. FITT-T

FITT prensibine eklenen üçüncü “T” zamanı ifade etmektedir. Eklenen zaman parametresi sayesinde egzersizin ne zaman yapılması gerektiği ifade edilebilmektedir. Özellikle obezite rehabilitasyonunda kullanılan bu zaman parametresi sayesinde egzersizle birlikte kan glikoz seviyeleri düzenlenebilmektedir. Yemekten önce egzersiz yapıldığında toplam enerji, lipid alımı ve

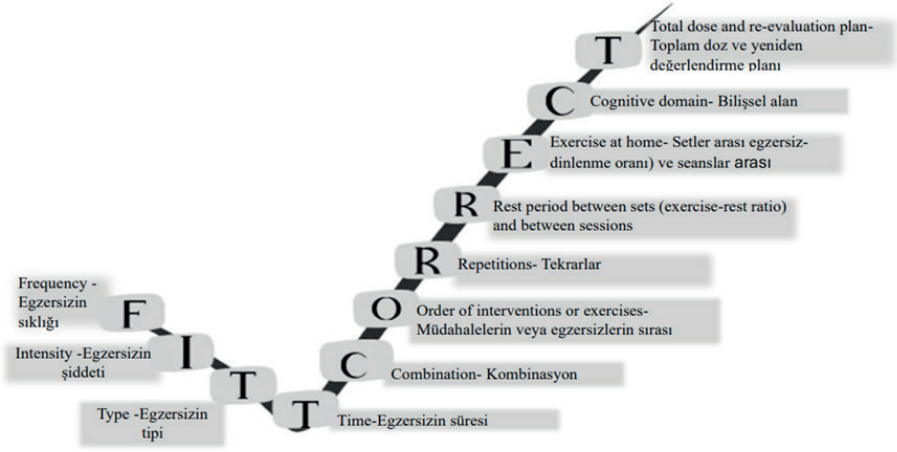
postprandiyal hipertrigliseridemi azaltılabilirken; yemek sonrası yapılan egzersizle glisemik kontrolün iyileştiği ortaya çıkmış ve egzersizde zamanlamanın önemi vurgulanmıştır (Reid, Thivel ve Mathieu, 2019).

2.3.4. FITT-F

Egzersiz reçetesinde egzersizin tipi belirlenirken “herkese uyan tek tip” yaklaşımı egzersize bağlılıkta sorunlar yaşatmaktadır. FITT prensibindeki kişinin ilgi alanları ve eğlence anlayışını karşılayacak bir komponentin olmaması yeni bir egzersiz reçetesi olan FITT-F prensibinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Eklenen “F” (Funny) komponenti kişinin zevk alarak egzersiz yapmasına fırsat vermektedir (Burnet, Kelsch, Zieff, Moore ve Stoner, 2019). Bu çoklu varyasyonlar, eklenen birçok bileşenin her şeyi kapsayan tek bir prensibe entegre edilmesi ihtiyacını göstermektedir. En iyi reçete hangisi? Kişiye özel hazırlanmış bir reçetede hangi egzersizin ilerletileceğine nasıl karar verilir? İki veya daha fazla müdahale birleştirildiğinde hangi müdahaleler olumlu etki sağlar? Spesifik hedeflere ulaşmak için toplam doz ne olmalıdır? Özel ev egzersiz programları gerekli midir? (Adhikari, Tretriluxana, Dev, Eglitis, Shrestha, ve Kerfeld, 2021) gibi sorulara cevap verecek bir egzersiz reçetesi önemli hale gelmektedir. Tüm bu sorulara cevap aranırken son zamanlarda tanıtılan FITT-CORRECT prensibi dikkat çekmektedir. FITT-CORRECT prensibini oluşturan komponentlerin cevapsız olan sorulara yanıt verecek nitelikte olduğu beklenmektedir (Adhikari, Tretriluxana, Dev, Eglitis, Shrestha ve Kerfeld, 2021).

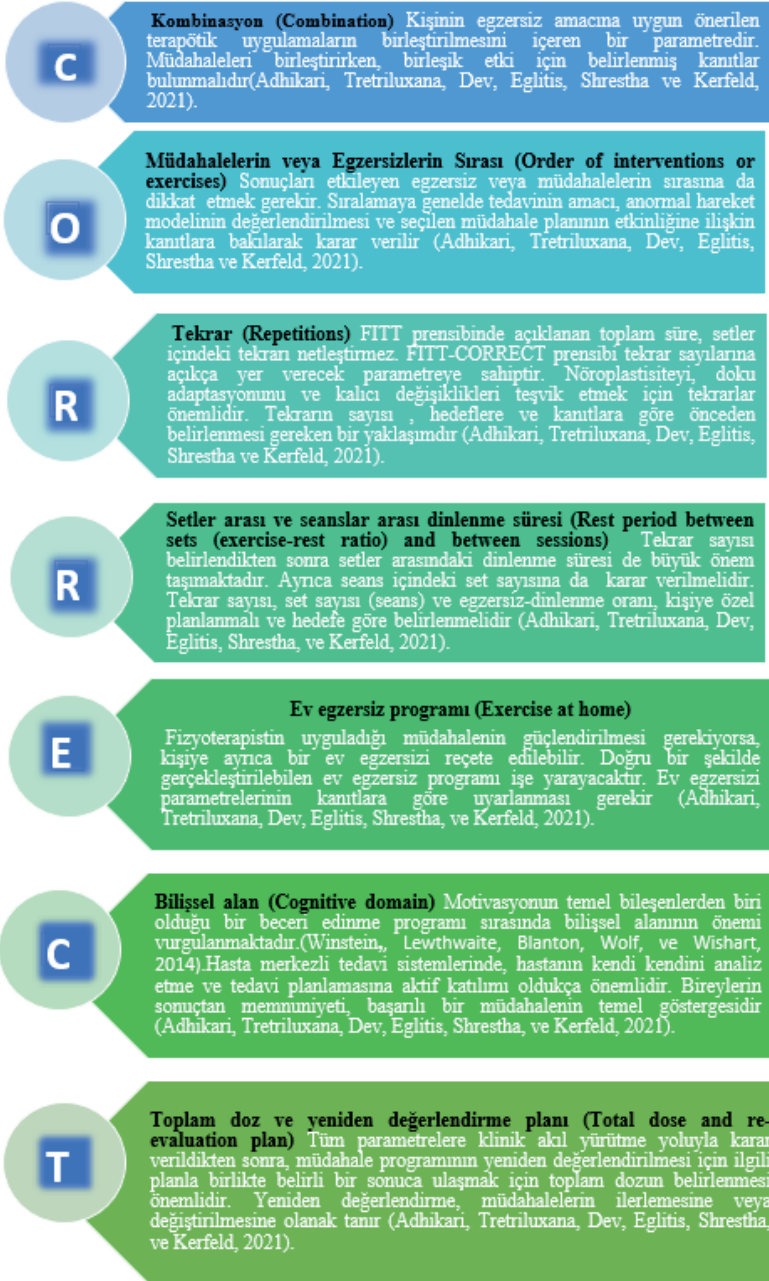
3. Dinamik ve Kanıta Dayalı Güncel Egzersiz Reçetesi: FITT-CORRECT

FITT-CORRECT ilkesi, FITT’ in orijinali ve eklenen CORRECT bileşenlerini bütünleştirerek dinamik kanıta dayalı güncel egzersiz reçetesini oluşturur. Ayrıca FITT-CORRECT prensibinde, FITT’in son ‘T’si sadece egzersiz tipini değil, her türlü müdahaleyi, egzersizi veya modaliteyi temsil edecek şekilde yeniden tanımlamıştır (Adhikari, Tretriluxana, Dev, Eglitis, Shrestha ve Kerfeld, 2021). FITT-CORRECT içerdiği komponentler sayesinde kişiye özel planlanabilen, hedefe göre yeniden düzenlenebilen bir egzersiz reçetesi yazma olanağı verebilmektedir (Adhikari, Tretriluxana, Dev, Eglitis, Shrestha ve Kerfeld, 2021). Bilişsel alana yönelik komponenti bireyin egzersize olan bağlılığını arttıracak ön görülmektedir (Ranasinghe, King, Arena ve Hills, 2019).



Şekil 4: FITT-CORRECT Komponentleri

(Adhikari, S. P., Tretriluxana, J., Dev, R., Eglitis, E., Shrestha, N., & Kerfeld, C. (2021). Fitt-correct: updated dynamic and evidence-based principle of exercise prescription. *Journal of Novel Physiotherapy and Rehabilitation*, 5(1), 005-009.)



Şekil 5. FITT-CORRECT Komponentlerinin Açıklamaları

(Adhikari, S. P., Tretriluxana, J., Dev, R., Eglitis, E., Shrestha, N., & Kerfeld, C. (2021). Fitt-correct: updated dynamic and evidence-based principle of exercise prescription. *Journal of Novel Physiotherapy and Rehabilitation*, 5(1), 005-009.)

FITT-CORRECT ilkesinin, FITT ve diğer egzersiz reçetesi ilkelerinde eksik olan birçok bileşeni bütünleştirdiği düşünülmektedir. Kombinasyon sırasında müdahalelerin sırası fark yaratır. Detaylı değerlendirmeden ve hastanın tedaviden beklentisine göre gerekli müdahaleler her zaman ilk önce uygulanmalıdır. (Inoue, Panissa, Monteiro, Gerosa-Neto ve Rossi, 2016). Uygun sıralama ve etkinliği kanıtlanmış tedavi seçeneklerinin birleştirilmesi vaka örneğinde de görüldüğü gibi kısa zamanda istenilen sonuca ulaşmayı sağlayabilmektedir. Aktif katılımı ve motor öğrenmeyi teşvik edecek tekrar sayıları FITT-CORRECT ilkesinde önemli bir komponenttir. Sadece tekrar sayıları değil setler arası dinlenme süreleri ve set uzunluğu da tedavinin sonucunu etkiliyor gibi gözükmektedir. (Kleim ve Jones, 2008). Hastaların doğru egzersizleri doğru şekilde yapabilmelerine olanak veren bu komponentler FITT-CORRECT ilkesini güçlendirmektedir. Ev egzersiz programı uygulamaları tekrar sayılarında oldukça önem taşımaktadır. Danışanların evde yapacakları egzersizler nöroplastisiteyi teşvik eden tekrarsız tekrar yöntemine hizmet etmektedir. Bireyin evde yapacağı egzersiz kişinin günlük yaşamına entegre edildiği için aktif katılımı sağlayacak, bu aktif katılım da bilişsel alana fırsat verecektir. (Szalewska, Zielinski, Tomaszewski, Kusiak-Kaczmarek ve Lepka 2015) FITT-CORRECT ilkesindeki diğer önemli bir komponent olan bilişsel alan hastanın beklentilerine ve egzersizden memnuniyetine odaklandığı için aktif katılımı ve egzersize devamlılığı sağlamaktadır. Terapötik müdahaleler dozaj açısından reçete edilmelidir. Toplam müdahale dozu hastanın patolojisine, ilgili tıbbi durumuna, bireysel ihtiyaçlarına ve hedeflerine göre ayarlanmalıdır. Toplam doz, tüm etkileyen faktörler dikkate alınarak bireyler için arzu edilen terapötik sonuç belirtilerek belirlenmelidir. (Young, Rhon, Cleland ve Snodgrass, 2018). Terapistler egzersiz reçete ederken doz-yanıt uyumunu, yorgunluk ve beslenme düzeyini, motivasyon ve yeteneği, ailenin ve bakıcının desteğini, her bir müdahaleyle uğraşırken gereken kaynakları ve müdahalelerin parametrelerini dikkate almaları gerekir. Müdahale sonuçlarının değerlendirilmesi, hastanın gelişen ihtiyaçlarını karşılamak için başlangıçtan ilerlemeye, müdahale ve diğer parametreleri düzenlemeye olanak verir (Adhikari, Tretriluxana, Chaiyawat ve Jalayondeja, 2018). Terapistler hastanın patolojik faktörlerini (örn. lezyon tipi, tarafı, boyutu, yeri, şiddeti, süresi, eşlik eden hastalıklar), kişisel faktörleri (örn. yaş, vücut büyüklüğü, cinsiyet, alışkanlıklar) ve sosyo-çevresel faktörleri (ev ve çevre) bütünsel olarak dikkate almalıdır. (Adhikari, Tretriluxana, Chaiyawat ve Jalayondeja, 2018) Unutmamalıdır ki hastalık yoktur; hasta vardır. Bu yüzden her hasta kendi durumuna göre değerlendirilip ona uygun tedavi seçenekleriyle tedavi edilmelidir. FITT-CORRECT ilkesi hastalara kendilerine özel doğru egzersiz uygulamalarını, doğru şekilde, doğru zamanda isteyerek yapma imkanı verirken; fizyoterapi sağlayıcılarının ise klinik uygulamalarında potansiyel olarak egzersiz reçetesi yazma becerilerini geliştirebilir.

4. Sonuç

Egzersiz ilaçtır olgusu gereğince egzersizli terapötik bir ajan olarak benimseyip kişiye özgü tasarlanan egzersiz reçetesiyle bireylere etkili bir tedavi yaklaşımı sağlanmış olmaktadır. Kişiye özel planlanmış dinamik güncel kanıta dayalı egzersiz reçetesi FITT-CORRECT hem birinci basamak sağlık personellerine egzersiz reçetesi hazırlarken yardımcı olabilecek parametreler sunabilmekte hem de bireyin egzersizden elde edebileceği sağlık kazanımını artırabilmektedir. Kişiye göre tasarlanabilecek birçok parametreyi içinde bulunduran bu prensip sayesinde bireylerin egzersize olan inançları pekişebilecektir. FITT-CORRECT klinikte ve pratikte kullanılacak yeni bir egzersiz reçetesi prensibidir ve çeşitli çalışmalarla öneminin vurgulanması gerekmektedir.

5. FITT-CORRECT Prensibinin Bir Vaka Örneği İle Gösterilmesi

Bay R (isim değiştirildi, bilgilendirilmiş yazılı onam alındı) bir ay önce İskemik Serebro vasküler olay sonucu pleji geçirdi ve ardından denge problemi yaşamaya başladı. Bay R'nin öncelikli hedefi, Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA'lar) için dengesini sağlayabilmektir.

Bir fizyoterapist, FITT-CORRECT prensibini kullanarak Bay R için bir egzersiz protokolü reçete etti. Kanıt, fizibilite, uygunluk ve hastanın ihtiyacına dayalı, görev odaklı eğitim ve fizyoterapist tarafından yönetilen müdahale (PAI), hastanede uygulandı. Hastanın tercihine göre yürüme hedefi seçildi. Bu görev ayağa kalkma, pozisyonu koruma, destekle yürüme, desteksiz yürüme, dirence karşı yürüme şeklinde kolaydan zora olacak şekilde bileşenlere ayrıldı. Tedavi seansları ve tekrarlar motor kontrol, öğrenme ve tekrarsız tekrar prensibine bağlı nöroplastisiteyi geliştirmeye yönelik belirlendi. Parametreler hastanın performans düzeyi ve yeteneğine göre ilerletildi. Performansın azalması, telafi edici hareketlerin görülmesi veya hastanın artan eforu sebebiyle tedaviler dinlenme periyotlarına ayrıldı. Hastanın tedaviden beklentisine göre denge egzersizlerine öncelik verildi. Kuvvet artırma, hareket aralığının iyileştirilmesi, gergin kasların esnetilmesi, propriyoseptif nöromusküler stimülasyon, taban altı basınç duyusunun geliştirilmesi gibi amaçlarla farklı teröpatik egzersizler çalışmaya dahil edildi. Derin masajlar, tappingler gibi manuel uygulamalarla duyu girdisi sağlandı. Güçlendirme egzersizlerini yapmak istemediği zamanlarda nöromusküler elektriksel stimülasyonu (NMES) uygulandı. Tedavi hastanın aktif katılımını teşvik edecek nitelikteydi. Fizik tedavinin etkisini artırmak için evde yapılabilecek fonksiyonel egzersizler önerildi. Yumuşak zeminde yürümek, kumlu yüzeyde yürümek, sekiz çizerek yürümek, tandem duruşu gibi egzersizler günlük yaşama uyarlanarak hastaya ev egzersizi olarak verildi. Fonksiyonel görevler sırasında gerektiğinde dinlenme süreleri alması istendi. Daha sonra işlevsel görevler, sayı sayarak yürüme, ağırlık taşıyarak yürüme, gözler kapalı tandem duruş şeklinde ilerletildi. Tedavi danışan-terapist işbirliği yoluyla giderek zorlaşan fonksiyonel görevlere uygun olarak geliştirildi.

İki hafta boyunca egzersiz uyumu mükemmeldi. (görsel analog skala formunda 9/10). Dinamik FITT-CORRECT prensibinin uygulanması, üç hafta içinde tespit edilebilir bir değişiklikte sonuçlandı. Berg denge testi skoru 25/56'dan 43/56'ya yükseldi; sağ kalça eklemi aktif fleksiyon açısı 110/125 dereceden 123/125 dereceye ilerledi. Kalça ekstansiyon kas gücü 3/5 ten 4/5 'e yükseldi. Tedaviden sonra danışan baston kullanmadan kalabalıkta yürüyebiliyor, günlük işlerinde hiç yardım almıyordu. Bu faaliyetleri tedaviden önce yapamadığını ve tedaviden memnun kaldığını söyledi.

Bay R'nin dengesi için düzenlenen tedavi; göreve yönelik egzersizler ve fizik tedavi uygulamalarının bir kombinasyonunun kullanılmasını desteklemektedir. Parametreler ve toplam doz; motor kontrol ve nöroplastisiteyi teşvik edecek şekilde ayarlanmıştır. Bilişsel alan; iş birliği, görev analizi ve öz değerlendirilmeye fırsat vermektedir. Müdahaleler ve egzersizler hem fizyoterapist eşliğinde hem de ev egzersizinde kolaydan zora sıralı bir şekilde ilerletilmiştir. Toplam dozun tamamlanmasıyla hedefimize ulaşıldıktan sonra yeniden değerlendirme yapılmış ve hasta memnuniyeti sorgulanmıştır. Bu hastanın tedavisinde benimsenen stratejiler FITT-CORRECT prensibine göredir ve üç hafta içerisinde olumlu yönde dikkate değer değişiklikler elde edilmiştir.

KAYNAKÇA

1. Adhikari, S. P., Tretriluxana, J., Dev, R., Eglitis, E., Shrestha, N., ve Kerfeld, C. (2021). FITT-CORRECT: Updated dynamic and evidence-based principle of exercise prescription. *Journal of Novel Physiotherapy and Rehabilitation*, 5(1), 005-009. DOI: 10.29328/journal.jnpr.1001039
2. Adhikari, S. P., Tretriluxana, J., Chaiyawat, P., & Jalayondeja, C. (2018). Enhanced upper extremity functions with a single session of action-observation-execution and accelerated skill acquisition program in subacute stroke. *Stroke Research and Treatment*, 2018:1490692. doi: 10.1155/2018/1490692
3. Ağbaba, K. (2023). Kayaklı Koşucularda Baskın Olmayan Bacağa Uygulanan Tabata Antrenmanının Paten Atma Salınım Uzunluğuna Etkisi. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale
4. American College of Sports Medicine (ACSM). (2014). ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription by 9th (ninth) Edition. Erişim Adresi: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=TtiCAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=Pescatello&ots=uMNJo2MadX&sig=mgqtKgIxsEo6X7UIgM4a9d-Mn3lg&redir_esc=y#v=onepage&q=Pescatello&f=false
5. Ardıç, F. (2014). Egzersiz reçetesi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*; 60(Özel Sayı 2):1-8 doi: 10.5152/tftrd.2014.25665
6. Aydın, K., Karlı, Ü., Sözbir, K., ve Kocağa, T. (2021). Sağlıklı Erişkin Erkeklerde Şiddeti Artan Egzersiz Sırasında Tıbbi Maske Kullanımının Kalp Atım Hızı, Egzersiz Süresi ve Egzersiz Zorluk Algısına Etkisi: Randomize Klinik Çalışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Sports Sciences*, 13(3),434-41.doi: 10.5336/sportsci.2021-83737
7. Berryman, J.W. (2010). Exercise is medicine: a historical perspective. *Current sports medicine reports*, 9(4), 195-201. doi: 0.1249/JSR.0b013e3181e7d86d
8. Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*, 14(5), 377-381.
9. Burnet, K., Kelsch, E., Zieff, G., Moore, J. B., Stoner, L. (2019). How fitting is FITT?: A perspective on a transition from the sole use of frequency, intensity, time, and type in exercise prescription. *Physiology and behavior*, 199, 33-34. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.11.007
10. Bushman, B. A. (2018). Developing the P (for Progression) in a FITT-VP Exercise Prescription. *ACSM's Health & Fitness Journal*, 22(3), 6-9. doi: 10.1249/FIT.0000000000000378
11. Çeçen, S. ve Bulur, Ş. (2015). Egzersiz reçetesi düzenlemenin genel prensipleri. *Türk Aile Hekimliği Dergisi*, 6 (1), 40-46. Erişim Adresi: <http://turkishfamilyphysician.com/wp-content/uploads/2016/07/C6-S1-egzersiz-recetesi-duzenleme.pdf>

12. Ferguson, B. (2014). ACSM's guidelines for exercise testing and prescription 9th Ed. 2014. The Journal of the Canadian Chiropractic Association, 58(3), 328.
13. Foster, C., Porcari, J. P., Anderson, J., Paulson, M., Smaczny, D., Webber, H., ve Udermann, B. (2008). The talk test as a marker of exercise training intensity. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 28(1), 24-30. doi: 10.1097/01.HCR.0000311504.41775.78
14. Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., ... ve Swain, D. P. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(7), 1334-1359. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213fefb.
15. Inoue, D. S., Panissa, V. L., Monteiro, P. A., Gerosa-Neto, J., Rossi, F. E., Antunes, B. M., ... & Lira, F. S. (2016). Immunometabolic responses to concurrent training: the effects of exercise order in recreational weightlifters. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 30(7), 1960-1967. doi: 10.1519/JSC.0000000000001281
16. Kleim, J. A., & Jones, T. A. (2008). Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 51(1), 225-239. doi: 10.1044/1092-4388(2008/018)
17. Pescatello, L. S., Thompson, W. R., & Gordon, N. F. (2009). A preview of ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Eighth Edition. *ACSM's Health & Fitness Journal*, 13(4), 23-26. doi: 10.1249/FIT.0b013e3181aae1a0
18. Ranasinghe, C., King, N. A., Arena, R., ve Hills, A. P. (2019). FITTSBALL—a dynamic tool for supervision of clinical exercise prescription. *Disability and Rehabilitation*, 41(26): 3216-3226. doi: 10.1080/09638288.2018.1489564
19. Reid, R. E., Thivel, D., ve Mathieu, M. E. (2019). Understanding the potential contribution of a third “T” to FITT exercise prescription: the case of timing in exercise for obesity and cardiometabolic management in children. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 44(8), 911-914. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0462>
20. Szalewska, D., Zieliński, P., Tomaszewski, J., Kusiak-Kaczmarek, M., Łepska, L., Gierat-Haponiuk, K., & Niekoszko, P. (2015). Effects of outpatient followed by home-based telemonitored cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*, 73(11), 1101-1107. doi: 10.5603/KP.a2015.0095
21. Swain, D. P., ve Leutholtz, B. C. (2007). Exercise prescription: a case study approach to the ACSM guidelines. *Human Kinetics*. Erişim adresi: [https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=HuuEo_sn1-gC&oi=fnd&pg=PR7&dq=Swain,+D.+P.,+ve+Leutholtz,+B.+C.+\(2007\).+Exercise+prescription:+a+case+study+approach+to+the+ACSM+guidelines.+Human+Kinetics&ots=FcjE9vwate&sig=HPoVAVzY9gC_4HuBYDrae2jFle0&redir_esc=y#v=onepage&q=Swain%2C%20D.%20P.%2C%20ve%20Leutholtz%2C%20B.%20C.%20](https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=HuuEo_sn1-gC&oi=fnd&pg=PR7&dq=Swain,+D.+P.,+ve+Leutholtz,+B.+C.+(2007).+Exercise+prescription:+a+case+study+approach+to+the+ACSM+guidelines.+Human+Kinetics&ots=FcjE9vwate&sig=HPoVAVzY9gC_4HuBYDrae2jFle0&redir_esc=y#v=onepage&q=Swain%2C%20D.%20P.%2C%20ve%20Leutholtz%2C%20B.%20C.%20)

(2007).%20Exercise%20prescription%3A%20a%20case%20study%20approach%20to%20the%20ACSM%20guidelines.%20Human%20Kinetics&f=false

22. Yetgin, M.K. (2019). Obez bireyin egzersiz öncesi değerlendirilmesi ve egzersiz reçetelendirilmesi. Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi, 3(3), 115-122. doi: 10.25048/tjdo.2019.50
23. Young, J. L., Rhon, D. I., Cleland, J. A., & Snodgrass, S. J. (2018). The influence of exercise dosing on outcomes in patients with knee disorders: a systematic review. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy*, 48(3), 146-161. doi: 10.2519/jospt.2018.7637
24. Winstein, C., Lewthwaite, R., Blanton, S. R., Wolf, L. B., ve Wishart, L. (2014). Infusing motor learning research into neurorehabilitation practice: a historical perspective with case exemplar from the accelerated skill acquisition program. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 38(3), 190-200. doi: 10.1097/NPT.0000000000000046

BÖLÜM 9

ÇINKO EKSİKLİĞİ VE KANSER RİSKİ

Suat ÇAKINA¹



¹ Doç. Dr., Canakkale Onsekiz Mart University, Health Service Vocational College, Canakkale, Turkey. suatcakina@comu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3990-7641

1. GİRİŞ

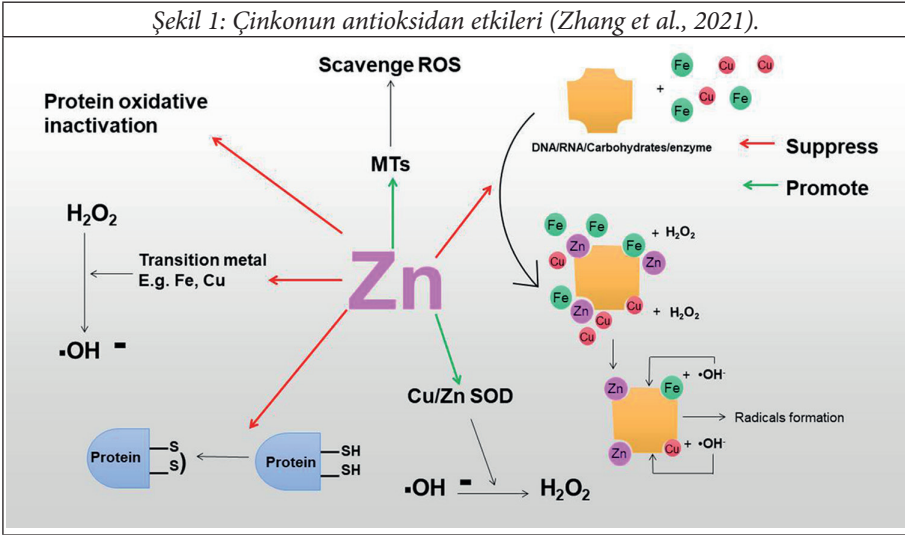
Çinko (Zn), temel bir element olarak, nükleik asit metabolizması, DNA onarımı, antioksidan savunma, transkripsiyon ve hücre çoğalması gibi birçok biyolojik süreçte önemli bir rol oynar. Zn, protein sentezinde katlanma, konformasyonel değişim ve aktivasyonda rol oynar. Zn ayrıca adaptif bağışıklık tepkilerini de modüle eder. Bu nedenle, Zn homeostazisinin düzensizliği, büyüme geriliği, beyin gelişimi bozuklukları, gecikmiş yara iyileşmesi, immün yetmezlik ve tümör oluşumu gibi çeşitli bozukluklarla ilişkilidir. Zn'nin tümör süreciyle ilişkili olduğu belirlendi. Hatta Zn potansiyel bir anti-neoplastik ilaç olarak kabul ediliyor (Hojo et al., 2014; Kagara, Tanaka, Noguchi, & Hirano, 2007; Pan et al., 2017). Docetaxel'in anti-tümör etkinliği çinko ile uygulandığında artar. ZnO nanopartikülünün normal hücrelere zarar vermeden insan lösemi 60 hücrelerini ortadan kaldırdığı doğrulandı. Ek olarak veriler ZnO'nun ultrason kaynaklı lipit peroksidasyonunu güçlendirdiğini de göstermektedir. Örneğin pankreas kanseri hücreleri çinko şelatörü verildiğinde ölecektir. Çinko eksikliği (ZE) birçok tümörde bulunur ve tümörlerin gelişimini etkiler. Üstelik ABD'de nüfusun yüzde 10'unun çinko alımı önerilen değerin yarısından az, bu da onların çinko eksikliğine maruz kalma olasılığını artırıyor. ZE'nin tümör oluşumundaki rolünün kapsamlı bir şekilde anlaşılması acildir (Ho, 2004; Kocdor et al., 2015; Premanathan, Karthikeyan, Jeyasubramanian, & Manivannan, 2011; Yu et al., 2019). Bu bölümde, Çinko eksikliğinin tetiklediği tümör oluşumunun potansiyel yollarını incelemektir.

2. OKSİDATİF STRES

İmmün yanıtta fagositler, mikroorganizmaların istilasını önlemek için oksidanları kullanır, ancak bu yöntem genellikle spesifik olmadığından doku hasarına yol açar. Oksidanlar ayrıca sinyal iletimi, gen ekspresyonu, enzim aktivasyonu ve apoptoZEa da önemli bir rol oynar. Oksidatif stresin nörodejenerasyon, inflamasyon ve yaşlanma dejenerasyonu gibi birçok hastalıkta moleküler mekanizma olduğu kanıtlanmıştır. Reaktif oksijen türleri (ROS), dört oksidan arasında en bol bulunanıdır ve tümör oluşumuna katkıda bulunan ana reaktif türdür. ROS üretimini arttırmak ve ROS temizleme kapasitesini azaltmak, kanserlerde ROS'u artıran iki ana mekanizmadır (Şekil 1) (Jarosz, Olbert, Wyszogrodzka, Młyniec, & Librowski, 2017; Spector, 2000; Zhang, Tian, Zhang, Xu, & Chen, 2021). Yeni proteinler endoplazmik retikulumda katlandığında, proteinin düzgün fonksiyonunu sağlamanın anahtarı olan disülfür bağlarının oluşumundan oksidatif stres sorumludur. Ancak disülfid bağları hatalı bir şekilde oluştuğunda proteinin işlevi değişecek ve kanserin ilerlemesine neden olabilecektir. Ayrıca oksidanlar hücrelerin genlerini de değiştirerek onkogenlerin kanser hücrelerine aktivasyonuna neden olur ve kanser hücrelerinin çevreye uyum sağlamasına yardımcı olur, böylece kanser hücreleri apoptoZEan kaçabilir (Saha et al., 2017). Çinko, antioksidan savunma sisteminin fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynayan birçok enzimin

bir bileşenidir. Çinko, oksidan hasar riski altında protein sülfhidrilini stabilize eder, böylece protein oksijen inaktivasyonunu önler. Sülfhidril gruplarının reaktivitesini azaltmak, sülfhidril gruplarını korumak için çinko için etkili bir yöntemdir ve başlıca üç yolla gerçekleşir: tiyol grubuna bağlanmak, sülfhidrilin yakınına bağlanarak sterik engel oluşturmak ve sülfhidrilden uzak bir bölgeye yapışarak proteinin konformasyonunu değiştirmek. Zn ile ilgili enzimler ZE durumunda işlevlerini kaybederler (Andrisic et al., 2018; Emanuelli et al., 1998). Örneğin ZE, δ -aminolevulinat dehidratazın inhibisyonuna neden olur. Çinko, stresli durumlarda üretilen ROS'u etkili bir şekilde tutabilen metalotiyoneinlerin sentezini indükleyebilir. I. Wessels ve ark. çinko eksikliği promiyeloid HL-60 hücrelerinin bazal ROS seviyesinin, çinko yeterli promiyeloid HL-60 hücrelerinininkinden oldukça yüksek olduğunu gösterdi. Pek çok kanser türünde çinko düzeyi azalır ve maligniteyle ters orantılıdır (Marreiro et al., 2017).

Şekil 1: Çinkonun antioksidan etkileri (Zhang et al., 2021).



ZE, üretimi artırarak ve ROS temizliğini azaltarak oksidanların birikmesini indükleyebilir ve hem akut hem de kronik yollarla gerçekleştirilebilir. Akut yol çinkonun antioksidan fonksiyonuna dayanır. Çinko, hidroksil radikallerinin oluşumunu engeller, çünkü çinko, redoks reaktif geçiş metalini temsil eden bakır ve demirin bir antagonizmidir. Redoks aktif geçiş metalleri, elektron donörleri olarak görev yapar ve redoks potansiyeli havuzudur. Oksijen, süperoksit ve hidrojen peroksidin hidrojen radikallerine kayması bu metallere bağlıdır. Hidroksil radikali oksijen, süperoksit ve hidrojen peroksidten daha toksiktir ve biyomoleküllere önemli oranda doğrudan zarar verir. Redoks aktif geçiş metalleri olarak bakır ve demir, hücrel bileşenlerle

kompleksler oluşturmaya eğilimlidir. Kompleks sadece bakır ve demiri çözümler hale getirmekle kalmıyor, aynı zamanda tekrarlayan radikal oluşumu için bir yer olarak da çalışıyor. Örneğin bakır DNA'yı, karbonhidratları, proteinleri ve enzimleri hedeflerken demir, glikoz ve nükleotide bağlanır. Daha sonra metal iyonu ve substratlar H₂O₂ ile reaksiyona girerek hidroksil radikalleri oluşturur. Radikaller, karbonil gruplarındaki hidrojen ile daha fazla etkileşime girerek kompleksin yapısını değiştirir. Prooksidan geçiş metallerinin bağlanma bölgeleri için çinko ile rekabete girilmesi, demir ve bakırın elektron bağışlama kapasitelerini zayıflatır. Tersine, ZE koşulu altında, hidroksil radikallerinin verimi ve hücre bölgesine özgü oksidatif hasar önemli ölçüde arttı. ZE'li promiyelositlerde ROS seviyeleri hem uyarı altında hem de normal olarak yükselir. ROS'un çoğu NOX (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-oksidad oksidad) tarafından üretilir, çünkü NOX inhibitörü - DPI, ZE'nin neden olduğu ROS oluşumu üzerindeki etkileri ortadan kaldıracaktır. Çinkonun antioksidan etkisi aynı zamanda ROS'un temizlenmesine de yansır (Wessels, Haase, Engelhardt, Rink, & Uciechowski, 2013; Zhang et al., 2021).

Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz, enzimatik olarak süperoksit anyonundan H₂O₂ oluşumundan sorumlu olan ROS'a karşı başlıca antioksidanlardır. CuZn süperoksit dismutaz (CuZnSOD) eksikliğinin kalıcı ve yaygın oksidatif stresi ve hepatokarsinogenez tetiklediği tespit edilmiştir. Çinko seviyesi CuZnSOD aktivitesini ve seviyesini etkiler. Küçük hücreli dış akciğer kanserinde docetaxel'in antitümör etkinliği, CuZnSOD seviyesinin artırılması ve eş zamanlı olarak çinko eklenmesiyle p53'ün yeniden aktive edilmesi yoluyla yükseltilmiştir (Elchuri et al., 2005). Metallothionein (MT), çinko homeostazisinin ana düzenleyicilerinden biridir. Kolayca bulunabilen çinko iyonlarının konsantrasyonunu kontrol eder. MT tarafından belirlenen çinko depolama veya salınımının indeksi vücut redoks durumudur. MT, oksidatif stres altında çinkoyu serbest bırakır ve tam tersine çinkoyu geri kazandırır. Ayrıca MT'nin transkripsiyonu yalnızca çinko, metal düzenleyici transkripsiyon faktörü 1'e (MTF-1) bağlandığında başlar (Krizkova et al., 2012). MT güçlü bir hidroksil radikal temizleyicisidir ve temizleme yeteneği glutatyonun 300 katıdır. MT'ler ayrıca bakır iyonu, kadmiyum iyonu gibi iki değerlikli eser minerallere yüksek afiniteleri nedeniyle ağır metal detoksifikasyonuna ve metal depolamasına da katılırlar. Çinko ve MT'lerin kanser dahil oksidatif ilişkili hastalıklardaki rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Si & Lang, 2018). ZE, kronik karaciğer hastalığında ve karaciğer kanseri hücresinde (HCC) yaygındır. Karaciğer sirozu ve HCC'de MT konsantrasyonu azalır ve malignite derecesi, çinko ve MT'nin azalma derecesi ile pozitif olarak ilişkilidir. Bununla birlikte, HC'yi indüklemek için hepatik hücre kanserojeni uygulandığında MT arttı, Zn azaldı ve ROS yükseldi. Çinko, ROS'u zayıflatmak için salınır. MT, çinkoyu doğrudan çinko parmak transkripsiyonuna ve DNA/RNA polimeraza aktarabildiğinden, indirgenmiş çinko, malignite-

nin ve kötü prognozun biyobelirtecidir. Akciğer kanseri ve megakaryoblast lösemide, hücre proliferasyonunu hızlandırmak için spesifik MT'ler yukarı doğru düzenlenir (Chakraborty et al., 2007).

3. KRONİK İNFLAMASYON

Kümülatif veriler, inflamasyonun malignitelerin ortaya çıkmasında ve gelişmesinde kritik bir rol oynadığını gösterdi. Enfeksiyon ve inflamasyon kanserojen faktörlerin yaklaşık %25'ini oluşturur. CXC tipi kemokin ailesinin bir üyesi olan CXCL5'in tümör oluşumunda önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. CXCL5, kolorektal kanser dokusunda artar ve AKT/NF- κ B yolunun aracılık ettiği FOXD1 ekspresyonunu artırarak tümör anjiyogenezini destekleyebilir (Yildirim et al., 2018). Ca²⁺ bağlayıcı proteinler olan S100A8 ve S100A9, nötrofillerde bol miktarda bulunur ve inflamatuvar süreçlerde yer alır ve birçok kanserli patojenle ilişkilidir. S100A8, meme kanseri hastalarında nüksetme için potansiyel bir biyobelirteç olarak hizmet vermektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde S100A8 ve S100A9'un pozitif ekspresyonu önemli ölçüde artar ve tümör farklılaşmasıyla ilişkilidir (Chen et al., 2019).

Mikro besinler (Zn gibi) tüm hücrelerin metabolizmasında enzim kofaktörleri olarak önemlidir. Akut ZE, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklıkta bir azalmaya neden olabilir ve kronik eksiklik, inflamasyonu artırır. Çinko eksikliğinin, S100A8, S100A9, CXCL5, IL-1 ve COX2 dahil olmak üzere çok sayıda inflamatuvar faktörü önemli ölçüde tetikleyebilen hücresel bağışıklık fonksiyonlarını bozduğu kanıtlanmıştır. Sitokin ve Zn düzeylerinin tespiti, serum çinko düzeyindeki azalmanın, artan IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleriyle ilişkili olduğunu gösterdi (Wang et al., 2018). Çinko eksikliğinin, NF-KB aktivasyonunu artırarak prostat kanseri hücrelerinde IL-6 ve IL-8 sitokinlerinin ekspresyonunu yukarı doğru düzenlediği rapor edilmiştir. Çinko eksikliği olan THP1 hücrelerinde (insan akut monositik lösemi hücre dizisi) IL-6'nın ekspresyonu da IL-6 promotör metilasyonunun azaltılmasıyla yukarı doğru düzenlenir. Promyeloid HL-60 hücrelerinde sitokinler IL-1 β ve TNF α 'nın üretimi, epigenetik ve redoksa bağımlı mekanizmalar yoluyla ZE tarafından indüklenir (Huang et al., 2018). Çinko, DNA metilasyonu ve histon metilasyonunda önemli bir rol oynadığından, çinko eksikliği, IL-1 β ve TNF α promoterleri içindeki kromatini yeniden şekillendirir. ZE'den kaynaklanan değişen kromatin yapısı, IL-1 β ve TNF α promoterlerinin erişilebilirliğinin artmasına yol açar. IL-1 β ve TNF α sitokin sentezini önemli ölçüde artırır ve proinflamatuvar bir ortam oluşturur. Ek olarak ZE kaynaklı inflamasyon, özofagus skuamöz hücreli karsinom gelişiminde kritik bir rol oynar (Bao, Prasad, Beck, & Godmere, 2003).

4. DNA HASARI VE BÜTÜNLÜĞÜ

Tüm hücreler yaşam boyu DNA hasarıyla mücadele eder. ZE DNA hasarına yol açabilir. Yukarıda da bahsettiğimiz gibi çinko eksikliği oksidatif

strese karşı duyarlılığı arttırır, bu da oksidatif DNA hasarına neden olur. ZE'nin DNA'da tek sarmallı, çift sarmallı kırılmalara ve oksidatif DNA modifikasyonuna yol açtığını ve bunun da karsinojenez oluşumuna katkıda bulunduğunu gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır (Sancar, Lindsey-Boltz, Ünsal-Kaçmaz, & Linn, 2004). DNA sentezi ve onarımında rol oynayan proteinler de dahil olmak üzere 3000'den fazla transkripsiyon faktörü ve 300'den fazla enzim çinko ile ilişkilidir. ZE'nin DNA hasarı üzerindeki etkileri karmaşıktır. Çinko, DNA metilaz ve demetilaz dengesi için önemlidir çünkü DNA metiltransferazlar ve bazı histon lizin metiltransferazlar çinko ile ilişkili enzimlerdir (Al-saran, Subash-Babu, Al-Nouri, Alfawaz, & Alshatwi, 2016). Çinko düzeyi insan vücuduna metil grubu sağlamak yerine esas olarak metil grubunun kullanımını etkilemektedir. Çinko eksikliği, sıklıkla tümör hücrelerinde bulunan global DNA hipometilasyonuna yol açabilir. Ayrıca, hem histonlar hem de histon olmayan kromozomal proteinler olan nükleer proteinlerin sentezi, çinko eksikliğinden dolayı sıçan karaciğerinde baskılanır. Yalnızca çinko tamamen metillenmiş DNA'ya bağlandığında, DNA metiltransferaz 1 (Dnmt1) değiştirilmemiş CpG bölgelerini etkinleştirebilir. DNA bütünlüğü kısmen DNA metilasyonu ile belirlenir. Bir çinko şelatörü olan TPEN ile tedavi edilen özofagus skuamöz hücresinde Dnmt1 ve Dnmt3B ekspresyonunda artış vardı (Jendryczko, Drozd, & Sieron, 1989).

5. HÜCRE DÖNGÜSÜ PROGRESYONU

Son derece muhafazakar DNA onarımı ve hücre döngüsü kontrol noktası, hücrelerin hayatta kalması ve DNA hasarına karşı savaşması için temel oluşturur. Hücrelerin DNA hasarıyla doğru şekilde başa çıkıp çıkmayacağı, tümör oluşumu için hayati öneme sahiptir. Hücre döngüsü kontrol noktası hücre çoğalmasının koruyucusudur (Kastan & Bartek, 2004). Mitoz ve mayoz bölünmede bir hata meydana geldiğinde, hatalardan kaçınmak için bu durum derhal hücre döngüsünün durdurulmasını tetikleyecektir. İkinci en bol eser iyon olan çinko, çeşitli sinyal yollarında hücre döngüsü kontrol noktası, proliferasyon ve apoptoz kritik ve benzersiz bir rol oynar. Örneğin ZE özellikle erkeklerde büyüme geriliğine, epidermiste hiperkeratinizasyona, saç dökülmesine ve hipogonadizme neden olur (Saper & Rash, 2009).

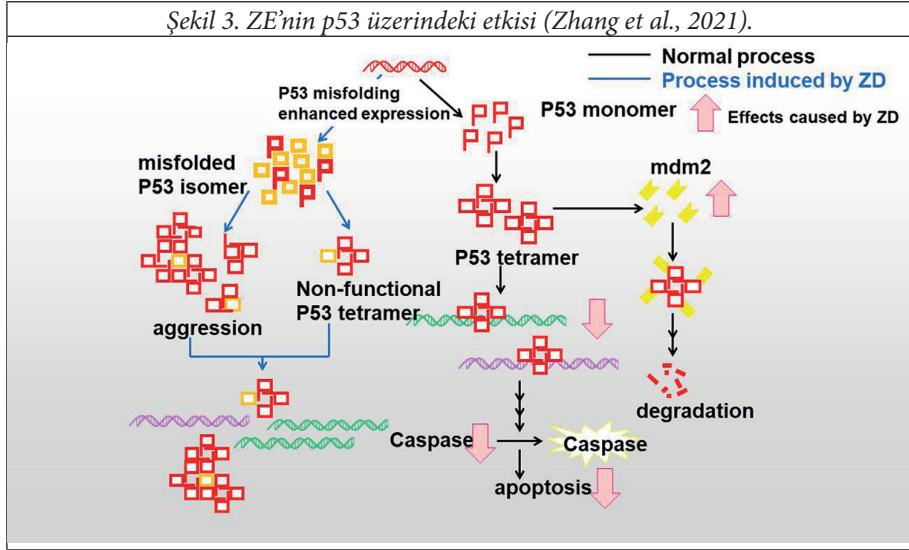
Kimyasal veya fiziksel ajanların neden olduğu DNA hasarı, karsinogeneze önemli bir ilk adımdır. ZE, hücre DNA sentezini bozar ve hücre mitozunu engeller. Çinko yeterli grupla karşılaştırıldığında, ZE ortamında T hücreli lenfoma hücre hattının (HUT-78) büyüme oranı önemli ölçüde düştü ve S fazındaki hücrelerin yüzdesi daha yüksekti. Ancak demir, bakır ve mangan takviyesiyle büyüme hızı toparlanamadı (Prasad, 1988). Benzer şekilde, insan hepatoblastoma (HepG2) hücrelerinin büyüme hızı, hücre çinko durumunun azalmasıyla birlikte azaldı. Akış hücre sitometrisinin M1 bölgesinde hiçbir DNA fragmanı tespit edilmediğinden ve ZE HepG2 hücre-

ortamlara da maruz kalmaktadır (Lindahl & Wood, 1999). Ancak son olarak DNA'da yalnızca binde 1'den az değişiklik oluyor. DNA hasarına ve genetik stabiliteye karşı insanın tepkisinin garanti mekanizması olan DNA'daki değişikliklerin çoğu onarılmıştır. DNA onarım sürecinde bir hata meydana gelirse, replikasyon sırasında düzeltilmemiş DNA birikerek kanser riskini büyük ölçüde artırabilir (Kunzmann et al., 2008). Çinko, genom yapısının ve fonksiyonunun stabilitesinde önemli bir rol oynar. ZE, hücrelerin hasarlı genomu korumasını ve malignite riskini artırmasını sağlayan DNA onarımı ve koruyucu mekanizmayı bozar. Poli(ADP-riboz) polimeraz-1 (PARP-1), DNA onarımında ve genom stabilitesinde önemli bir rol oynar. PARP-1'in bir kısmı 6 bağımsız alandan oluşur (Langelier, Ruhl, Planck, Kraus, & Pascal, 2010). Bu alanların üçü, DNA'nın belirli bölgelerini tanıyabilen ve ona spesifik olarak bağlanabilen, üç çinko parmak proteininin oluşturduğu Zn1, Zn2 ve Zn3 alanlarıdır. PARP-1'in miktarı ve aktivitesi plazma çinko durumuyla pozitif ilişkilidir. ZE, PARP-1'in aktivitesini azaltır ve arseniğe maruz kalmayla aynı sonucu verir. Çinko takviyesi yalnızca PARP-1'in aktivitesini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda arseniğe maruz kalmanın sonuçlarını da tersine çevirir. Ancak tümör hücreleri için ZE'nin DNA onarımındaki rolü araştırılmamıştır. ZE'nin DNA onarım mekanizmasında bozukluğa yol açması ihtimali yüksektir (Sun et al., 2014).

Hücre ölümü ve çoğalması arasındaki dengenin korunması esastır. Apoptoz anormal olduğunda, bölünme aşamasında hücrelerin birikmesine neden olabilir ve vücudun genetik varyantların kendi kendini temizlemesini engelleyebilir, dolayısıyla kötü huylu tümörlere yakalanma riski oldukça artacaktır. ZE'nin hücreler üzerindeki etkileri hücre döngüsü kontrol noktaları ve DNA onarımı ile sınırlı değildir (Carson & Ribeiro, 1993). Programlanmış hücre ölümüne katılan çok sayıda protein veya transkripsiyon faktörü, çinko-parmak proteini veya çinko ile ilişkili proteindir. Çinko bağlanması sadece katalitik reaksiyonu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda yapıyı da stabilize eder. Özellikle transkripsiyon faktörlerinin düzgün çalışıp çalışmadığı çinkoya bağlıdır. Tümör baskılayıcı p53, insan kanserinin bir mutanti olarak yaygın şekilde bildirilen bir transkripsiyon faktörüdür. p53'te 2'den fazla mutasyona sahip hastaların hayatta kalma süresi daha kısadır ve kanser tedavisine daha dirençlidir (Loh, 2010).

Önceki çalışmamızda ZE siçanlarda ZE diyeti p53 mutasyonlarına neden oldu. Çinko, p53'ün etkili bir şekilde katlanması için hayati öneme sahiptir. Ayrıca p53 tetramerin monomeri tek bir Zn²⁺ içerir. DNA bağlanma arayüzünün yakınında bulunur ve bölgeye özgü DNA bağlanması için gereklidir. Transkripsiyonun uygun şekilde aktivasyonu da çinkoya bağlıdır. Bu nedenle ZE, p53'ün fonksiyonunu farklı mekanizmalar yoluyla etkileyebilir (Şekil 3) (Shen & White, 2001; Zhang et al., 2021). Zn²⁺ O, N, S atomlarıyla koordine olma eğilimindedir, böylece proteine sıkı bir şekilde bağlanabilir ve proteinin

doğal katlanmasını stabilize edebilir. p53'teki çinko iyonu, L2 döngüsündeki (L2) Cys176 ve His179'un yan zincirine ve L3 döngüsündeki (L3) Cys 238 ve Cys 242'nin yan zincirine koordine edilir. L3, DNA'nın küçük oluğunu tanır ve ona bağlanır. Zn²⁺, iki döngü arasında köprü kurarak L3'ü doğru konumda tutuyor gibi görünüyor. Bu nedenle, DNA bağlanma alanında (DBD) çinko eksikliği, yalnızca DNA bağlanma afinitesini azaltmakla kalmayacak, aynı zamanda DBD'nin dengesizleşmesine de neden olacaktır. Hücrelerin çinko şelatörü TPEN ile kültürlenmesi, p53'ün yanlış katlanmasına ve hücrelerde toplanmasına yol açar. Yanlış katlanmış p53 hücrede birikir ve işlevsel olmayan p53 tetramerlerini oluşturur. p53 tetramerinin bir alt birimi çinkoyu kaybettiğinde, bu tetramerdeki başka bir fonksiyonel DBD, birbirleriyle veya diğer tetramerlerle hızla bir araya gelecektir (Kihara et al., 2000).



Bu fenomen, çinko eksikliğinin p53 saldırganlığını nasıl tetiklediğinin olası mekanizmalarını açıklayabilir. Her ne kadar p53, ZE'nin neden olduğu insan tümör dokusunda aşırı eksprese edilmiş olsa da, p53'ün bağlanma aktivitesi bozulmuştur. Ancak çinkosu tükenmiş MCF-7 hücrelerinde p53 ekspresyonu azaldı ve mdm2 ekspresyonu arttıkça p53 degradasyonu arttı. P53'ün ZE koşulu altında aşırı eksprese edilip edilmediğine bakılmaksızın p53'ün fonksiyonu engellenecektir çünkü aşağı yöndeki moleküllerin ekspresyon seviyesi kaspaz 3, 8 ve 9 gibi çinko tarafından baskılanır. Çinko eklendiğinde kaspaz 3, 8 ve 9'un ekspresyon seviyeleri geri kazanılacaktır (Ho & Ames, 2002).

7. SONUÇ

3000 transkripsiyon faktörünün ve 300'den fazla enzimin önemli bir bileşeni olan Çinko, kanser gelişimi de dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar. Bu bölümde ZE'nin tetiklediği kanserlerin potansiyel mekanizmalarını özetledik. Çalışmalar, ZE'nin oksidatif stres, DNA hasarı, DNA onarımı, hücre döngüsü, hücre apoptozu, metabolik değişiklikler, mikroRNA ekspresyonu ve iltihaplanma faktörlerinin düzenlenmesi yoluyla kanseri teşvik edebildiğini gösterdi. ZE'nin neden olduğu kanserlerin potansiyel mekanizmalarının kapsamlı bir şekilde anlaşılmasının, kanserlerin önlenmesi ve klinik tedavisine yönelik yeni bir strateji sağlayacağını umuyoruz.

KAYNAKÇA

- Al-saran, N., Subash-Babu, P., Al-Nouri, D. M., Alfawaz, H. A., & Alshatwi, A. A. (2016). Zinc enhances CDKN2A, pRb1 expression and regulates functional apoptosis via upregulation of p53 and p21 expression in human breast cancer MCF-7 cell. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 47, 19-27. doi:<https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.08.002>
- Andrisic, L., Dudzik, D., Barbas, C., Milkovic, L., Grune, T., & Zarkovic, N. (2018). Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology*, 14, 47-58. doi:<https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>
- Austin, W. R., Armijo, A. L., Campbell, D. O., Singh, A. S., Hsieh, T., Nathanson, D., Radu, C. G. (2012). Nucleoside salvage pathway kinases regulate hematopoiesis by linking nucleotide metabolism with replication stress. *Journal of Experimental Medicine*, 209(12), 2215-2228. doi:10.1084/jem.20121061
- Bao, B., Prasad, A. S., Beck, F. W. J., & Godmere, M. (2003). Zinc modulates mRNA levels of cytokines. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 285(5), E1095-E1102. doi:10.1152/ajpendo.00545.2002
- Basu, A. K. (2018). DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4). doi:10.3390/ijms19040970
- Carson, D. A., & Ribeiro, J. M. (1993). Apoptosis and disease. *The Lancet*, 341(8855), 1251-1254. doi:[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91154-E](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91154-E)
- Chakraborty, T., Chatterjee, A., Rana, A., Srivastawa, S., Damodaran, S., & Chatterjee, M. (2007). Cell proliferation and hepatocarcinogenesis in rat initiated by diethylnitrosamine and promoted by phenobarbital: Potential roles of early DNA damage and liver metallothionein expression. *Life Sciences*, 81(6), 489-499. doi:<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.06.023>
- Chen, C., Xu, Z.-Q., Zong, Y.-P., Ou, B.-C., Shen, X.-H., Feng, H., Lu, A.-G. (2019). CXCL5 induces tumor angiogenesis via enhancing the expression of FOXD1 mediated by the AKT/NF- κ B pathway in colorectal cancer. *Cell Death & Disease*, 10(3), 178. doi:10.1038/s41419-019-1431-6
- Elchuri, S., Oberley, T. D., Qi, W., Eisenstein, R. S., Jackson Roberts, L., Van Remmen, H., . . . Huang, T.-T. (2005). CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life. *Oncogene*, 24(3), 367-380. doi:10.1038/sj.onc.1208207
- Emanuelli, T., Rocha, J. B. T., Pereira, M. E., Nascimento, P. C., Souza, D. O. G., & Beber, F. A. (1998). δ -Aminolevulinatase Dehydratase Inhibition by 2, 3-Dimercaptopropanol is Mediated by Chelation of Zinc from a Site Involved in Maintaining Cysteiny Residues in a Reduced State*. *Pharmacology & Toxicology*, 83(3), 95-103. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1998.tb01451.x>
- Fasullo, M., & Endres, L. (2015). Nucleotide Salvage Deficiencies, DNA Damage and

- Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(5), 9431-9449. doi:10.3390/ijms16059431
- Ho, E. (2004). Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(10), 572-578. doi:https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2004.07.005
- Ho, E., & Ames, B. N. (2002). Low intracellular zinc induces oxidative DNA damage, disrupts p53, NFκB, and AP1 DNA binding, and affects DNA repair in a rat glioma cell line. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(26), 16770-16775. doi:10.1073/pnas.222679399
- Hojyo, S., Miyai, T., Fujishiro, H., Kawamura, M., Yasuda, T., Hijikata, A., Fukada, T. (2014). Zinc transporter SLC39A10/ZIP10 controls humoral immunity by modulating B-cell receptor signal strength. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(32), 11786-11791. doi:10.1073/pnas.1323557111
- Huang, H., Huang, Q., Tang, T., Gu, L., Du, J., Li, Z., Zhou, X. (2018). Clinical significance of calcium-binding protein S100A8 and S100A9 expression in non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer*, 9(7), 800-804. doi:https://doi.org/10.1111/1759-7714.12649
- Jarosz, M., Olbert, M., Wyszogrodzka, G., Młyniec, K., & Librowski, T. (2017). Anti-oxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology*, 25(1), 11-24. doi:10.1007/s10787-017-0309-4
- Jendryczko, A., Drozd, M., & Sieron, G. (1989). Effect of zinc deficiency on methionine metabolism, methylation reactions and protein synthesis in isolated perfused rat placenta. *Revue Roumaine de Biochimie*, 26(2), 131-138.
- Kagara, N., Tanaka, N., Noguchi, S., & Hirano, T. (2007). Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells. *Cancer Science*, 98(5), 692-697. doi:https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00446.x
- Kastan, M. B., & Bartek, J. (2004). Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature*, 432(7015), 316-323. doi:10.1038/nature03097
- Kihara, C., Seki, T., Furukawa, Y., Yamana, H., Kimura, Y., van Schaardenburgh, P., . . . Nakamura, Y. (2000). Mutations in Zinc-binding Domains of p53 as a Prognostic Marker of Esophageal-cancer Patients. *Japanese Journal of Cancer Research*, 91(2), 190-198. doi:https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2000.tb00931.x
- Kocdor, H., Ates, H., Aydin, S., Cehreli, R., Soyarat, F., Kemanli, P., . . . Kocdor, M. A. (2015). Zinc supplementation induces apoptosis and enhances antitumor efficacy of docetaxel in non-small-cell lung cancer. *Drug Des Devel Ther*, 9, 3899-3909. doi:10.2147/dddt.S87662
- Krizkova, S., Ryvolova, M., Hrabeta, J., Adam, V., Stiborova, M., Eckschlager, T., & Kizek, R. (2012). Metallothioneins and zinc in cancer diagnosis and therapy. *Drug Metabolism Reviews*, 44(4), 287-301. doi:10.3109/03602532.2012.725414
- Kunzmann, A., Dedoussis, G., Jajte, J., Malavolta, M., Mocchegiani, E., & Bürkle, A. (2008). Effect of zinc on cellular poly(ADP-ribosyl)ation capacity. *Experimental*

- Gerontology, 43(5), 409-414. doi:<https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.10.003>
- Langelier, M.-F., Ruhl, D. D., Planck, J. L., Kraus, W. L., & Pascal, J. M. (2010). The Zn3 Domain of Human Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1) Functions in Both DNA-dependent Poly(ADP-ribose) Synthesis Activity and Chromatin Compaction*. *Journal of Biological Chemistry*, 285(24), 18877-18887. doi:<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.105668>
- Lindahl, T., & Wood, R. D. (1999). Quality Control by DNA Repair. *Science*, 286(5446), 1897-1905. doi:[10.1126/science.286.5446.1897](https://doi.org/10.1126/science.286.5446.1897)
- Loh, S. N. (2010). The missing Zinc: p53 misfolding and cancer. *Metallomics*, 2(7), 442-449. doi:[10.1039/c003915b](https://doi.org/10.1039/c003915b)
- Marreiro, D. D., Cruz, K. J., Morais, J. B., Beserra, J. B., Severo, J. S., & De Oliveira, A. R. (2017). Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants*, 6(2). doi:[10.3390/antiox6020024](https://doi.org/10.3390/antiox6020024)
- Pan, Z., Choi, S., Ouadid-Ahidouch, H., Yang, J. M., Beattie, J. H., & Korichneva, I. (2017). Zinc transporters and dysregulated channels in cancers. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 22(4), 623-643. doi:[10.2741/4507](https://doi.org/10.2741/4507)
- Prasad, A. S. (1988). Zinc in growth and development and spectrum of human zinc deficiency. *Journal of the American College of Nutrition*, 7(5), 377-384. doi:[10.1080/07315724.1988.10720255](https://doi.org/10.1080/07315724.1988.10720255)
- Premanathan, M., Karthikeyan, K., Jeyasubramanian, K., & Manivannan, G. (2011). Selective toxicity of ZnO nanoparticles toward Gram-positive bacteria and cancer cells by apoptosis through lipid peroxidation. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 7(2), 184-192. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nano.2010.10.001>
- Saha, S. K., Lee, S. B., Won, J., Choi, H. Y., Kim, K., Yang, G.-M., . . . Cho, S.-g. (2017). Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7). doi:[10.3390/ijms18071544](https://doi.org/10.3390/ijms18071544)
- Sancar, A., Lindsey-Boltz, L. A., Ünsal-Kaçmaz, K., & Linn, S. (2004). Molecular Mechanisms of Mammalian DNA Repair and the DNA Damage Checkpoints. *Annual Review of Biochemistry*, 73(1), 39-85. doi:[10.1146/annurev.biochem.73.011303.073723](https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.011303.073723)
- Saper, R. B., & Rash, R. (2009). Zinc: An essential micronutrient. *American Family Physician*, 79(9), 768-772.
- Shen, Y., & White, E. (2001). p53-Dependent apoptosis pathways. In *Advances in Cancer Research* (Vol. 82, pp. 55-84): Academic Press.
- Si, M., & Lang, J. (2018). The roles of metallothioneins in carcinogenesis. *Journal of Hematology & Oncology*, 11(1), 107. doi:[10.1186/s13045-018-0645-x](https://doi.org/10.1186/s13045-018-0645-x)
- Spector, A. (2000). Review: Oxidative Stress and Disease. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 16(2), 193-201. doi:[10.1089/jop.2000.16.193](https://doi.org/10.1089/jop.2000.16.193)
- Sun, X., Zhou, X., Du, L., Liu, W., Liu, Y., Hudson, L. G., & Liu, K. J. (2014). Arsenite binding-induced zinc loss from PARP-1 is equivalent to zinc deficiency

in reducing PARP-1 activity, leading to inhibition of DNA repair. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 274(2), 313-318. doi:<https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.11.010>

Wang, D., Liu, G., Wu, B., Chen, L., Zeng, L., & Pan, Y. (2018). Clinical Significance of Elevated S100A8 Expression in Breast Cancer Patients. *Front Oncol*, 8, 496. doi:[10.3389/fonc.2018.00496](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00496)

Wessels, I., Haase, H., Engelhardt, G., Rink, L., & Uciechowski, P. (2013). Zinc deficiency induces production of the proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF α in promyeloid cells via epigenetic and redox-dependent mechanisms. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(1), 289-297. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.06.007>

Yildirim, K., Colak, E., Aktimur, R., Gun, S., Taskin, M. H., Nigdelioglu, A., Ozlem, N. (2018). Clinical Value of CXCL5 for Determining of Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 19(9), 2481-2484. doi:[10.22034/apjcp.2018.19.9.2481](https://doi.org/10.22034/apjcp.2018.19.9.2481)

Yu, Z., Yu, Z., Chen, Z., Yang, L., Ma, M., Lu, S., Nie, Y. (2019). Zinc chelator TPEN induces pancreatic cancer cell death through causing oxidative stress and inhibiting cell autophagy. *Journal of Cellular Physiology*, 234(11), 20648-20661. doi:<https://doi.org/10.1002/jcp.28670>

Zhang, Y., Tian, Y., Zhang, H., Xu, B., & Chen, H. (2021). Potential pathways of zinc deficiency-promoted tumorigenesis. *Biomed Pharmacother*, 133, 110983. doi:[10.1016/j.biopha.2020.110983](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110983)

BÖLÜM 10

KEDİ VE KÖPEKLERDE AMİNO ASİTLERİN METABOLİZMASI VE KLİNİK KULLANIMLARI

Gizem GÖNÜLVEREN¹

Gamze GÜLTEKİN²

Mehmet GÜLTEKİN³

1 (Dr.), Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye,
e-mail: gizemgonulveren@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-4230-4259

2 (Dr.), Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Merkez
Laboratuvar, Aydın, Türkiye, e-mail: gbalat@adu.edu.tr

ORCID: 0000-0001-6236-6751

3 (Prof. Dr.), Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç
Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, e-mail: mgultekin@adu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-5197-2403



1. Giriş

Amino asitler, vücut tarafından sentezlenen esansiyel olmayan amino asitlerin öncüsü olarak görev yapmakta, enerji kaynağı olarak kullanılmakta ve temel metabolik işlevler için gerekli bileşenleri sağlamaktadır. Amino asitler aynı zamanda nörotransmitterlerin, hormonların, pürin ve pirimidin nükleotitlerinin sentezi gibi önemli fizyolojik rolde yer almaktadır. Bu nedenle diyet, yapısal protein sentezi için gerekli olan esansiyel amino asitleri sağlamalı ve kedi ve köpeğin fizyolojik ihtiyaçlarını yansıtmalıdır (Oberbauer ve Larsen, 2021).

Kedi ve köpeklerin optimal büyüme, gelişme ve sağlık durumlarını korumak için besin maddelerinin metabolizması ve gereksinimleri hakkında detaylı bilgi sahibi olmak önem arz etmektedir (Li ve Wu, 2023). Bu kitap bölümünün temel amacı amino asitlerin bu evcil hayvanların beslenmesi, metabolizması ve sağlığındaki rollerini vurgulamaktır.

2. Amino asitlerin yapısı ve işlevi

Doku proteinlerinde bulunan amino asitler, bir karbon tarafından bağlanan bir amin (nitrojen içeren) grubu ve bir karboksilik asit grubu içermektedir (Shmalberg, 2015). Amino asitler genel yapıları, yan zincir yapıları ve genel kimyasal özelliklerine göre farklılık göstermektedirler ve bu özelliklere dayanarak sınıflandırılmaktadır (Oberbauer ve Larsen, 2021).

Amino asitler genel kimyasal özelliklerine göre sınıflandırıldığında alifatik amino asitler glisin, alanin, valin, lösin ve izölösini; kükürt içeren aminositler sistein ve metiyonini içermektedir. Aromatik amino asitler fenilalanin, tirozin ve triptofanı içermektedir. Prolin, imino asit olarak sınıflandırılan tek amino asittir. Temel sınıflandırmaya histidin, lizin ve arjinin dahildir ve asidik amino asitler sınıflandırmasına aspartat ve glutamat yer almaktadır. Histidin ayrıca aromatik bir amino asit olarak da düşünülmektedir (Oberbauer ve Larsen, 2021).

Ek olarak amino asitler, yan zincir konfigürasyonlarına göre sınıflandırılabilir. Dallı zincirli amino asitlerin dallanan bir alifatik yan zinciri bulunmaktadır ve bu grup lösin, izölösini ve valini içermektedir. Dallı zincirli amino asitler, kas proteinlerinde bulunan amino asitlerin çoğunluğunu temsil etmektedir. (Kimball ve Jefferson, 2006). Aromatik amino asitlerden fenilalanin ve triptofan, dopamin, epinefrin, norepinefrin, serotonin ve tiroksin gibi önemli metabolik hormonların öncüleri olarak görev almaktadır (Moreira ve ark. 2013).

Enerji oluşumunda fonksiyonları bulunan amino asitler ketojenik veya glukojenik olarak da sınıflandırılmaktadır. Parçalandıklarında asetil CoA veya asetoasetil CoA oluşturan amino asitler ketojeniktir; bu şekilde adlandırılmalarının nedeni, sitrik asit döngüsünde ATP üretmek için kullanılan

keton gövdelerini oluşturmalarıdır. Ketojenik amino asitler lösin ve lizindir. Amino asitlerin çoğunluğu olan glukojenik amino asitler ise alanin, arjinin, asparajin, aspartik asit, sistein, glutamik asit, glutamin, glisin, histidin, metiyonin, prolin, serin ve valini içermektedir. Beş amino asit, fenilalanin, izölösin, treonin, triptofan ve tirozin hem ketojenik hem de glukojenik özellikleri paylaşmaktadır (Oberbauer ve Larsen, 2021).

Amino asitler ayrıca vücutta sentezlenip sentezlenmediklerine bağlı olarak esansiyel (EAAs) veya esansiyel olmayan (NEAAs) olarak sınıflandırılmaktadır. Esansiyel amino asitler diyetle sentezlenememektedir ve bu nedenle diyetle karşılanması gerekmektedir; insanlar, köpekler ve kediler sırasıyla diyetlerinde 9, 10 ve 11 esansiyel amino asite ihtiyaç duymaktadır (Shmalberg, 2015). Köpeklerde esansiyel olarak sınıflandırılan amino asitler arjinin, metiyonin, histidin, fenilalanin, treonin, lösin, izölösin, triptofan, lizin ve valindir. Kedilerde bunlara ek olarak taurin de esansiyel amino asitler arasında yer almaktadır (Che ve ark, 2021; Oberbauer ve Larsen, 2021).

Proteinler, uzun zincirli peptit bağlarıyla birbirine bağlanan 20 farklı amino asitten oluşmaktadır. Proteinler, hücre sinyalleme (sitokinler, hormonlar), kas kontraksiyonu (kalp kontraksiyonu, hareket), kanda oksijen ve besin taşınması ve onkotik destek (örn. hemoglobin, albümin, seruloplazmin), enzimler ve enerji üretimi de dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik ve biyokimyasal süreçte rol almaktadır. Amino asitler, pepsin, tripsin, kimotripsin ve peptidazlar tarafından peptit bağlarının parçalanmasını takiben gastrointestinal kanalda emilmektedir. Emilim sonrası plazmadaki amino asitler hedef dokularda hücre, doku veya plazma proteinlerine dönüştürülmektedir (Shmalberg, 2015). Amino asit metabolizma bozuklukları insanlarda, metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, immun hastalıkları ve kanser dahil olmak üzere bir dizi patolojik durumla ilişkilendirilmiştir (Ling ve ark. 2023).

3. Amino asitlerin metabolizması

Evcil kedi ve köpekler, amino asitlerin beslenme ve metabolizması yönüyle insanlardan farklı şekilde evrimleşmiştir. Kedi ve köpekler insanlardan farklı olarak (a) görece daha kısa sindirim sistemi, daha uzun kanin dişler (b) tükürükte daha düşük α -amilaz aktivitesi, (c) arjinin ve D vitamini sentezlerinin sınırlı olması, (d) et ürünlerine olan içgüdüsel tercihlerinin bitki ürünlerine göre daha yüksek olması gibi özelliklere sahiptir (Bradshaw ve ark. 2000; Callon ve ark. 2017). Kedi ve köpekler beslenme özelliklerine göre sırasıyla, zorunlu karnivor ve fakültatif karnivorlar olarak sınıflandırılmaktadır. Ulusal Araştırma Konseyi (NRC) (2006) köpeklerin anatomik olarak karnivor olarak sınıflandırıldığını ancak β -karotenin A vitamini, triptofanın niyasine, sistinin taurine ve linoleik asidin araşidonik aside dönüşümü dahil olmak üzere pek çok metabolik özelliğinin omnivorlara benzer özel-

likler taşıdığı ifade etmektedir. Köpekler ayrıca bu yönleri ile kedilerden farklılık göstermektedir (Morris, 2002; Hendriks ve ark. 2013).

Amino asitlerin plazma konsantrasyonları yetişkin kedi ile köpekler arasında benzerlik göstermektedir (Tablo 1) ancak asparajin, aspartik asit, sitrulin, glutamik asit, glisin, histidin ve prolin köpeklerde kedilere göre daha düşük, lizin ise daha yüksek konsantrasyondadır (Hargrove ve ark. 1998; Delaney ve ark. 2003; Heinze ve ark. 2009). Köpekler ince bağırsakta sitrulin glutamin, glutamat ve prolinden yetersiz şekilde sentezlemektedir. Kedilerde arjinin ve taurinin sentezinin sınırlı olduğu belirtilmektedir (Li ve Wu, 2023).

Tablo 1. Kedi ve köpeklerin plazma amino asit konsantrasyonları (Li ve Wu, 2023).

Amino asit	Köpekler ^a				Kediler	
	< 2 haftalık (n = 7)	2 haftadan 2 aya kadar (n = 7)	12 - 60 ay (n = 7)	> 60 ay (n = 8)	Yavru kedi ^c (n = 8)	Erişkin ^d (n = 120)
Ala	315 ± 46	296 ± 180	400 ± 129	332 ± 162	603 ± 62	462 ± 160
Arg	278 ± 80	245 ± 101	103 ± 29	104 ± 36	-	95 ± 38
Asn	121 ± 43	121 ± 48	52 ± 16	47 ± 10	-	91 ± 25
Asp	19 ± 9	11 ± 3	-	-	-	28 ± 12
Cit	88 ± 39	107 ± 45	34 ± 10	38 ± 12	-	18 ± 6
Cys	42 ± 38	56 ± 36	32 ± 22	42 ± 26	-	26 ± 9
Gln	564 ± 174	461 ± 139	593 ± 175	658 ± 213	-	664 ± 134
Glu	112 ± 82	73 ± 32	35 ± 8	38 ± 12	-	73 ± 38
Gly	283 ± 85	364 ± 107	181 ± 61	171 ± 42	-	398 ± 279
His	140 ± 45	85 ± 28	66 ± 13	65 ± 15	-	116 ± 24
Ile	83 ± 24	70 ± 23	67 ± 21	63 ± 18	51 ± 8	63 ± 29
Leu	212 ± 39	147 ± 69	142 ± 34	135 ± 48	91 ± 14	146 ± 49
Lys	275 ± 68	195 ± 121	149 ± 46	191 ± 55	-	108 ± 61
Met	52 ± 33	73 ± 20	46 ± 15	52 ± 16	116 ± 51	64 ± 28
Orn	85 ± 31	43 ± 16	19 ± 9	17 ± 7	-	21 ± 12
Phe	60 ± 13	64 ± 25	61 ± 14	63 ± 18	72 ± 11	70 ± 15
Pro	389 ± 106	290 ± 105	145 ± 61	114 ± 15	-	258 ± 76
Ser	241 ± 40	262 ± 91	123 ± 28	138 ± 31	-	179 ± 85
Taurin	-	-	-	77 ± 24 ^b	-	118 ± 55
Thr	523 ± 245	250 ± 151	196 ± 63	157 ± 50	168 ± 51	173 ± 54
Trp	66 ± 27	55 ± 15	69 ± 27	54 ± 17	-	60 ± 17
Tyr	88 ± 31	54 ± 24	48 ± 7	43 ± 8	36 ± 8	57 ± 15
Val	248 ± 42	200 ± 83	199 ± 43	199 ± 63	131 ± 34	164 ± 62

a (Blazer - Yost,1979) **b** (Delaney ve ark. 2003), **c** (Hargrove ve ark. 1988), **d** (Heinze ve ark. 2009)

Aşağıda başlıklar halinde bazı amino asitlerin metabolizması hakkında bilgi verilmiştir.

3.1. Arjinin metabolizması

Köpekler, arjinini diyetteki glutamin/glutamattan, prolinden ve bağırsak-böbrek eksenini yoluyla arteriyel glutaminden sentezleyebilmektedir (Wu ve Morris, 1998). Yetişkin köpeklerde, birçok memelide (insanlar, domuzlar, sığanlar ve koyunlar) olduğu gibi, ince bağırsaklar sitrulin sentezlemektedir ve sitrulin ekstraintestinal dokular (başlıca böbrekler) tarafından arjinin sentezi için kullanılmaktadır (Weber ve ark. 1977; Yu ve ark. 1996). Domuzlardan farklı olarak, emilim sonrası köpeklerin ince bağırsağından arjinin salınımı gerçekleşmemektedir. Bu durumun arjinin sentezi için gerekli olan arjininosüksinat sentaz ve liyazın aktivitelerinin düşük olması veya enterositlerde arjininin arginaz tarafından hidrolizinin daha fazla gerçekleşmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (Weber ve ark. 1977; Wu, 2021). Bu nedenle arjininin vücuttaki homeostazisi, endojen sentez ve katabolizma oranlarına bağlı olarak değişmektedir. Köpekler, azot dengesinin korunması ve fonksiyonel ihtiyaçları (üre döngüsü yoluyla amonyak detoksifikasyonu vb.) karşılamak için yeterli arjinin sentezleyememektedir. Bu nedenle, diğer amino asitlerin yeterli düzeyde sağlandığı durumlarda, genç köpekler büyüme ve gelişme, yetişkin köpekler de hepatik ürogenez için sırasıyla %0,4 ve %0,28'lik bir diyet arjinin düzeyine ihtiyaç duymaktadır (Baker ve Czarnecki-Maulden, 1991). Arjinin eksikliği semptomları arasında besin alımının azalması, hiperamonyemi, kusma ve kas titremeleri yer almaktadır. Bu durum arjinin veya sitrulin takviyesi ile önlenabilmektedir (National Research Council, 2006). Diyetteki veya arteriyel kandaki ornitin, arjinin sentezi için kullanılamamaktadır ve ornitin köpeklerde arjinin eksikliği semptomlarını düzeltmekte yeterli olmadığı ifade edilmektedir (Ranz ve ark. 2002).

Arjinin kediler için esansiyel bir aminosittir. Kediler ince bağırsaklarında düşük düzeyde pirolin-5-karboksilat sentaz aktivitesine sahiptir (Rogers ve Phang, 1985). Kedi ince bağırsak enterositlerinde, fizyolojik koşullar altında glutaminden sitrulin sentezi oldukça sınırlıdır. Kediler, karaciğer üre döngüsünü aktif bir durumda tutmak ve vücut azot dengesini sürdürmek için yüksek miktarda arjinine ihtiyaç duymaktadır (Baker ve Czarnecki-Maulden, 1991). Ayrıca, arjinin bazı hormonların (insülin, glukagon ve gastrin) salgılanmasını ve endotelial hücrelerde NO sentezini uyarmaktadır (D'Mello 2003; Shi ve ark. 2004). Kedilerde, arjininsiz bir diyet alımı sonrası 2-5 saat içinde hızlı bir şekilde hiperamonyemi geliştiği ifade edilmektedir. (Baker ve Czarnecki-Maulden 1991). Karaciğerde üre döngüsü yoluyla net arjinin sentezi gerçekleşmemektedir çünkü arjinin, arginaz tarafından üre ve ornitine hidrolize edilmektedir. Ornitin aksine, sitrulin, kedilerde arjininosüksinat sentaz ve liyaz aracılığıyla arjinin sentezi için kullanılmaktadır (Baker ve Czarnecki-Maulden 1991).

3.2. Aspartat, glutamat ve glutaminin metabolizması

Köpek ve kedi beslenmesinde, aspartat, glutamat ve glutamin esansiyel olmayan amino asitler olarak sınıflandırılmıştır (Hou ve Wu, 2017). Memeliler, ince bağırsaklarında başlıca metabolik yakıtlar olarak diyet aspartat, glutamat ve glutamini kullanmaktadır fakat buna karşılık yeterince aspartat, glutamat ve glutamin sentezleyememektedir (Windmueller, 1982; Wu, 1998). Aspartat ve glutamat, bağırsak metabolizması için temel öneme sahiptir (Wu, 2021). Sağlıklı yetişkin köpeklerde arteriyel kan tarafından alınan glutaminin yaklaşık %30'u ince bağırsak tarafından kullanılmakta, amonyak, alanin, prolin ve sitrulin salgılanmaktadır (Pinkus ve Windmueller, 1977; Weber ve Veach, 1979). Ek olarak glutamin, böbreklerde asit-baz dengesinin düzenlenmesi için glukoneogenez ve amonyak oluşumu için ana glutamat kaynağı olarak görev almaktadır. Köpeklerin ince bağırsaklarında arteriyel glutamin kullanımı, yüksek glukagon konsantrasyonlarına bağlı olarak egzersiz sırasında yaklaşık %80 artmaktadır, bu da plazma glutamin konsantrasyonunda %17 azalmaya neden olmaktadır (Wasserman ve ark. 1991). Metabolik asidoza yanıt olarak, renal amonyak oluşumunu karşılamak için böbrekler tarafından glutamin alımı artmaktadır. Glutamik asit, güçlü bir nörotransmitter olan glutamati oluşturabilmektedir. Glutamat, beyinde en bol bulunan nörotransmitterlerden biridir (Lipton ve Rosenberg, 1994) ve biliş, öğrenme, bellek ve nöronal gelişimsel plastisite gibi önemli nörolojik fonksiyonları düzenlemektedir. Aşırı glutamat aktivasyonu veya "eksitotoksosite", köpeklerde idiyopatik epilepsi ile ilişkilendirilmiştir (Podell ve Hadjiconstantinou, 1997; Platt, 2007). Köpeklerde anksiyete bozuklukları aynı zamanda yüksek plazma glutamin ve γ -glutamil glutamin seviyeleri ile de ilişkilendirilmiştir (Puurunen ve ark. 2018).

3.3. Dallı zincirli amino asitlerin (BCAA) metabolizması

Dallı zincirli amino asitlerin dallanan bir alifatik yan zinciri bulunmaktadır ve bu grup lösin, izolösin ve valini içermektedir. Köpekler ve diğer memelilerde, besinden elde edilen BCAA'ların çoğu karaciğere uğramadan ekstrahepatik dokularda (genellikle iskelet kası) alanin ve glutamin sentezi için kullanılmaktadır (Elwyn ve ark. 1968; Galim ve ark. 1980). Emilim sonrası alanin ve glutamin, köpeklerin, domuzların ve insanların iskelet kaslarından salınan amino asitlerin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (Wu, 2021). Kas kütesinin gelişmesi ve korunmasındaki rolünün yanı sıra, dallı zincirli amino asitlerin köpeklerde bilişsel fonksiyonları geliştirdiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Fretwell ve ark. 2006). Köpeklerin aksine kediler, sırasıyla izovaltin ve izobuteini sentezlemek için lösin ve valini kullanmaktadır (Rutherford Markwick, 2005; Hendriks ve ark. 2008). Valin iskelet kası, yağ dokusu, böbrekler, beyin ve karaciğer de dahil olmak üzere birçok dokuda katabolize edilmektedir (Wu, 2013). Hem hayvan hem de bitki kaynaklı proteinlerde bol miktarda bulunmaktadır (Hou ve ark. 2019; Li ve Wu, 2020). Va-

lin'in karbon iskeleti, ATP üretimi için oksitlenmekte veya karaciğer glukoz sentezi için kullanılmaktadır (Garlick ve Grant, 1988; Radford, 2004).

3.4. Kükürt içeren amino asitler

Köpeklerin karaciğerinde metiyonin sisteine ve daha sonra taurine katabolize edilmektedir. Metiyonin, bitki bazlı diyetlerde sınırlı miktarda bulunmektedir. Sistein köpeklerde %50'ye kadar diyetteki metiyoninin yerini alabilmektedir. Çoğu köpek ırkı, metiyonin ve sistein açısından yeterli bir diyetle beslendiklerinde yeterli miktarda taurin sentezleyebilmektedir (Baker ve Czarnecki-Maulden, 1991). Ancak, diyetle yetersiz miktarda metiyonin ve sistein alımı (taurin içermeyen veya yetersiz taurin içeren bitki bazlı bezelye, mercimek ve pirinç gibi gıdalar) dilate kardiyomiyopati gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Cavanaugh ve ark. 2021; Tôrres ve ark. 2022). Protein kısıtlı diyetlerle beslendiğinde, köpekler taurin eksikliğine ve dilate kardiyomiyopati gelişimine daha yatkın olabilmektedir. Bu durum, beslenme, metabolik ve genetik faktörler arasındaki etkileşimlerin bir kombinasyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır ve bazı ırklar (Golden Retriever) bu duruma daha yatkın olmaktadır. Bu durumun, sistein dioksijenaz ve sistein sülfonat dekarboksilazın aktivitelerinin düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Kaplan ve ark. 2018).

Metiyonin kediler için sınırlayıcı amino asittir. Sınırlayıcı amino asitler, gıdada hayvanın ihtiyacı olan amino asitlerin en düşük miktarlarda bulunanları olarak tanımlanmaktadır. Bu amino asitler protein sindirilebilirliğini ve protein sentezi miktarını olumsuz etkileyebilmektedir (National Research Council, 2006; Shmalberg, 2015). Kediler, sistein varlığında asetil-CoA, izovaleril-CoA, izobutiril-CoA'dan ile birlikte felinin, izovaltin ve izobutin sentezlemektedir (Rutherford-Markwick ve ark. 2005; Hendriks ve ark. 2008). Felinin, izovaltin ve izobutein, kedilerde bölgesel işaretleme, tür içi iletişim, kimyasal sinyaller amacıyla feromon görevi görmekte ve idrarla atılmaktadır (Miyazaki ve ark. 2008). Sistein, kedi ve köpek tüylerinde (toplam proteinin ~%16'sını oluşturur) en çok bulunan amino asittir (Baker ve Czarnecki-Maulden, 1991). Büyüme periyodu sırasında bu hayvanlar, diyetle daha fazla sisteine ihtiyaç duymaktadır (Wu, 2021). Kükürt içeren amino asitler, tüylerde bulunan ana protein olan keratinde bol miktarda yer alması nedeniyle normal tüy gelişimi için gereklidir (Stubbs ve ark. 2002). Kükürtlü amino asitlerinin metabolizması sonucunda fazla kükürt idrarla atılmaktadır, bu nedenle kükürtlü amino asitlerden zengin diyetler idrarı asitleştirmektedir. Bu durumun karnivorların herbivor hayvanlara göre daha asidik idrara sahip olmasının nedeni olduğu ifade edilmektedir (Oberbauer ve Larsen, 2021).

3.4.1. Taurin

Taurin, kediler için hayati öneme sahip kükürt içeren bir amino asittir. (Knopf ve ark. 1978; Morris ve ark. 1990). Kedi ve köpeklerin karaciğerinde

taurin safra tuzlarını üretmek üzere safra asidi ile konjuge olan tek amino asittir (Oberbauer ve Larsen, 2021). Ayrıca, bir antioksidan olarak görev alarak taurin gözleri, beyni, kalbi, iskelet kaslarını, üreme organlarını ve immun sistemi korumaktadır (Hand ve ark. 2010; Morris ve ark. 1990; Sturman ve Lu, 1997). Çoğu köpek türünün aksine kedilerde, sitozin dioksijenaz ve sitozin sülfenat dekarboksilaz aktivitesinin düşük olması nedeniyle, sisteinden taurin üretimi oldukça sınırlıdır ve bu nedenle kediler diyetle yeterli miktarda taurine ihtiyaç duymaktadırlar (Linda ve ark. 2011; Knopf ve ark. 1978; Morris ve Rogers, 1992). Kedilerde taurin eksikliği klinik bulguları arasında, retina dejenerasyonu, üreme fonksiyonlarında azalma, fetal ve postnatal gelişimsel anormallikler ve dilate kardiyomiyopati yer almaktadır (Hall ve ark. 2018; Hand ve ark. 2010). Kediler için tavsiye edilen diyet taurin alımı %0.2'dir (NRC 2006), bu, ette bulunan taurin içeriğinin altındadır (%0.23 ila %0.29) (Wu ve ark. 2016).

3.5. Diğer amino asitlerin metabolizması

Triptofan serotonin, N-asetilserotonin, melatonin ve indollerin üretimi için bir substrat olarak rol almaktadır ve saldırgan davranışların inhibisyonu ve modülasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Bosch ve ark. 2007). Triptofan, köpeklerde anksiyete için düzenlenen diyetlere dahil edilmiştir. Triptofanın, a-kazozepin ile birlikte kedilerde stresi ve saldırganlığı hafiflettiği görülmüştür (Landsberg ve ark. 2017). Triptofan içeren diyet takviyesinin (12,5 mg/kg vücut ağırlığı/gün), birden fazla evde yaşayan kedilerde vokalizasyonu ve agonistik etkileşimleri azalttığı görülmüştür (Pereira ve ark. 2010). B₃ vitamini (niyasin), hem diyet kaynaklarından hem de triptofandan elde edilmektedir ve bu nedenle triptofan eksikliği, niyasin eksikliğine neden olabilmektedir (Baker, 2005). Son çalışmalar, dolaşımda triptofanın azalması ile protein kayıplı enteropatinin arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Kathrani ve ark. 2018).

Treonin hepatik glikoz sentezi, insülin sekresyonu veya hücre apoptozunda rol oynamaktadır (Depaoli-Bug et al. 1994). Histidin, oksijen değişiminde önemli bir rol oynayan proteinlerin yapısal bir bileşenidir ve histamin ve karnosin gibi biyolojik olarak aktif bileşiklerin öncüsüdür (NRC, 2006). Histidin eksikliğinde köpeklerde, hematokrit, hemoglobün, vücut ağırlığı ve karnozin, albumin, çinko ve bakır düzeylerinde azalma görülmüştür (Cianciaruso ve ark. 1981).

Fenilalanin ve tirozin, nöronlarda dopamin, noradrenalin ve adrenalinin sentezinin öncüleridir (Hendriks, 1996; Wu, 2013). Özellikle, fenilalanin ve tirozin kedi ve köpeklerin tüy renginin koruması için önemlidir (Rogers ve Morris, 1979). Tirozin aynı zamanda tiroid hormonlarının, melaninin ve katekolamin, nörotransmitterlerin (dopamin, norepinefrin ve epinefrin) öncüsüdür. Diyetlerdeki tirozin eksikliği, deride pigment maddelerinin (do-

paquinone, eumelanin ve feomelanin) üretimini azaltmaktadır ve bu durum, tirozin takviyesi ile tersine çevrilebilmektedir (Anderson ve ark. 2002; Yu ve ark. 2001).

Karnitin, B6 vitamini, C vitamini, α -ketoglutarat ve demir varlığında lizin, metiyonin ve serinden sentezlenen bir amino asit türevidir (Wu, 2013). Karnitin hepatik lipidozu önleme ve tedavi etmede önemli bir role sahiptir ve karaciğer, iskelet kası ve beyaz yağ dokusu gibi diğer dokularda yağ asidi oksidasyonunu uyararak kedilerde beyaz yağ dokusu kaybını artırmaktadır. Karnitin takviyesi, genellikle yüksek lipid içeriğine sahip diyet tüketen kedilerde hepatik lipidozun klinik bulgularını hafifletmek için faydalı olabilmektedir (Blanchard ve ark. 2002; Center ve ark. 2000).

3.6. Protein ihtiyacı

Amino asit ihtiyaçları, yaşa bağlı olarak veya hayvan türleri arasında değişkenlik göstermektedir. Büyüme, laktasyon ve gebelik, protein ve amino asit gereksinimlerini artırmaktadır (Tablo 2). Köpeklere kıyasla, kediler daha fazla endojen azot kaybına ve birçok amino asit için (örneğin, arjinin, taurin, sistin ve tirozin) daha yüksek diyet gereksinimlerine ihtiyaç duymaktadır (Li ve Wu, 2023). Yaşlı köpekler, genç köpeklere göre kas anabolizması, protein sindirilebilirliği veya dönüşümünde azalma nedeniyle daha fazla diyet proteinine ihtiyaç duyabilmektedir (Wannemacher ve McCoy, 1966). Kilo kaybı, böbrek hastalığı, idrar taşları, karaciğer yetmezliği, gıda alerjisi ve diğer durumlar için protein modifikasyonuna ihtiyaç duyulabilmektedir (Shmalberg, 2015).

Tablo 2. *Büyüme dönemindeki veya yetişkin kedi ve köpekler için önerilen diyet amino asit gereksinimleri (Li ve Wu, 2023).*

	Köpek, kuru maddede miktar/kg				Kedi, kuru maddede miktar/kg			
	Büyüme ^a	Yetişkin	Geç gebelik dönemi	Laktasyon	Büyüme ^a	Yetişkin	Geç gebelik dönemi	Laktasyon
ME, kcal	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
Ham protein, g	225	100	200	200	225	200	213	213
Esansiyel amino asitler, g								
Arg	7.9	3.5	10.0	10.0	9.6	7.7	15	15
His	3.9	1.9	4.4	4.4	3.3	2.6	4.3	4.3
Ile	6.5	3.8	7.1	7.1	5.4	4.3	7.7	7.7
Leu	12.9	6.8	20.0	20.0	12.8	10.2	18	18
Lys	8.8	3.5	9.0	9.0	8.5	3.4	11	11
Met	3.5	3.3	3.1	3.1	4.4	1.7	5.0	5.0
Met + Cys	7.0	6.5	6.2	6.2	8.8	3.4	9.0	9.0

Phe	6.5	4.5	8.3	8.3	5.0	4.0	–	–
Phy+Tyr	13.0	7.4	12.3	12.3	19.1	15.3	19.1	19.1
Thr	8.1	4.3	10.4	10.4	6.5	5.2	8.9	8.9
Trp	2.3	1.4	1.2	1.2	1.6	1.3	1.9	1.9
Val	6.8	4.9	13.0	13.0	6.4	5.1	10	10
Taurin (kediler)	–	–	–	–	0.40	0.40	0.53	0.53
Esansiyel olmayan amino asitler								
Ala	15.2	5.63	10.6	12.1	23.3	20.1	29.1	34.9
Asn	10.6	3.95	7.06	8.46	17.1	14.8	21.5	25.8
Asp	15.2	5.63	10.6	12.1	21.0	18.3	26.5	31.8
Glu	26.6	9.88	17.6	21.2	38.4	33.3	48.3	58.0
Gln	24.0	8.92	15.9	19.1	25.5	22.1	32.0	38.4
Gly	16.9	5.82	10.4	12.5	17.3	14.9	21.6	25.9
Pro + Hyp^b	19.0	6.27	11.2	13.4	17.8	15.4	22.3	26.8
Ser	9.30	3.46	6.18	7.42	18.1	15.6	22.6	27.1

ME: metabolize edilebilir enerji

“–” Veriler mevcut değil

a 4-14 haftalık köpekler için Esansiyel amino asitler. ≥ 14 haftalık büyüyen köpekler için önerilen diyet ham protein miktarı 175 g/kg KDM'dir.

3.7. Amino asitlerin klinik kullanımı

3.7.1. Alt üriner sistem hastalıkları

Alt üriner sistem hastalıkları için üretilen terapötik diyetlerde, diyet proteini genellikle kısıtlanmaktadır. Bu durum altta yatan sebebe göre değişim gösterebilmektedir. Köpeklerde strüvit ürolitleri büyük çoğunlukla enfeksiyöz kökenlidir; üreaz pozitif bakteriler için bir substrat olan üreyi azaltmak amacıyla köpek strüvit taşlarına yönelik düzenlenen diyetlerde protein kısıtlaması yapılmaktadır. Protein kaynakları strüvit oluşumuna katkıda bulunan fosfor ve nitrojen içermektedir. Bu nedenle, düşük proteinli diyetlerin kedilerde steril strüvit riskinin azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Osborne ve ark. 1986; Lekcharoensuk ve ark. 2001).

Kalsiyum oksalat üroliti nükslerinde, proteinlerin kalsiyum atılımını arttırması göz önüne alınarak diyetle protein kısıtlaması önerilmektedir. Bununla birlikte, daha yüksek protein seviyelerinin de riski azalttığı görülmüştür; bu durumun artan su alımı, idrar çıkışı ve fosfor atılımına bağlı olabileceği gösterilmiştir (Lekcharoensuk ve ark. 2001; Lekcharoensuk ve ark. 2002).

Sistin ürolitlerinin renal tübüllerde genetik bir bozukluk sonucu oluştuğu ifade edilmektedir. Protein kısıtlaması sisteini azaltmaktadır ancak bu durum aynı zamanda hayvanlarda diğer amino asitler ve karnitin kaybını arttırabilmektedir bu nedenle kesin öneriler mevcut değildir (Sanderson ve ark. 2001).

Ürat ürolitleri, anormal pürin metabolizmasının bir ürünüdür ve ürat ürolitiazisleri, protein ve amino asit kısıtlamasından ziyade pürin kısıtlamasıyla önlenabilmektedir. Çoğu ticari diyetin pürin konsantrasyonu bildirilmemekle birlikte, ürat taşlarına yönelik terapötik diyetler genellikle diyetteki pürini kısıtlamaktadır (Shmalberg, 2015).

Kedilerde alt üriner sistem hastalıklarının patolojisinde bir çok etken rol almaktadır ve bunların çoğunda proteinlerin rolü belirsizdir. Ancak yapılan bazı çalışmalar su alımını, idrar üretimini ve idrar asitleşmesini arttırdığı için orta ila yüksek proteinli diyetleri (> 75 g/1000 kcal) önermektedir. (Kerr, 2013).

3.7.2. Renal Hastalıklar

Kan üre azotu (BUN), glomerüler filtrasyon hızının belirteçlerinden biridir ve amino asit metabolizması sırasında amonyak açığa çıktığı için diyet proteininden etkilenmektedir. Yüksek proteinli diyetler hem sağlıklı hayvanlarda hem de renal hastalığa sahip hayvanlarda BUN konsantrasyonunu arttırmaktadır; bu nedenle, kedi ve köpek renal hastalıklarında protein kısıtlaması yaygın bir uygulamadır. Bununla birlikte, böbrek hastalığı veya proteinürisi olan hayvanlarda gereken optimal protein miktarı bilinmemektedir. Protein kısıtlı diyetlerin, kedi ve köpeklerde kronik böbrek hastalıklarında önerilmesinin başlıca nedenleri, azotlu atıkların ve glomerüler proteinürinin azaltılmasıdır. Azotlu atıklar, azotemi ve üremi ile ilişkili klinik belirtilere katkıda bulunabilmektedir (Burkholder ve ark. 2004; Shmalberg, 2015).

Mamaların protein içeriği, diyet fosfor konsantrasyonu ile korelasyon göstermektedir ve bazı protein kaynakları diğerlerine göre birim başına daha fazla fosfor içermektedir. Hiperfosfatemi, renal hastalığı olan hayvanlarda mortaliteyi arttırmaktadır ve renal sekonder hiperparatiroidizm ile ilişkilendirilmektedir; bu nedenle, deneysel çalışmalarda renal hastalığı olan köpeklerde, yüksek protein içeren ancak fosforu azaltılmış diyetlerin, proteini ve fosforu kısıtlanmış diyetler kadar etkili olduğu görülmüştür (Finco ve diğerleri, 1992) Renal mamalar, glomerulusa ulaşan protein konsantrasyonunu azaltarak idrar protein-kreatinin oranını düşürmektedir. Bu mamaların, benazepril ile eş zamanlı olarak tedavide kullanıldığı köpeklerde sistolik kan basıncında hafif bir azalma şekillendiği görülmüştür (Cortadellas ve ark. 2014). Renal mamaların ayrıca sağ kalım süresini uzattığı, GFR'yi modüle edebilen omega-3 yağ asitlerini de içerdiği belirtilmektedir (Brown ve ark. 1998).

3.7.3. Hepatik hastalıklar

Hiperamonyemi ve hepatik ensefalopati ile seyreden karaciğer yetmezliği hastalarında da protein modifikasyonu önerilmektedir. Karaciğer, dolaşımdaki çoğu plazma proteini sentezlemektedir. (Center 1996). Karaciğer tarafından sentezlenen ve salgılanan proteinler hemostaz, proteaz inhibisyonu gibi işlevlere sahip olan glikozile proteinlerdir (glikoproteinler). Amino asit profilindeki değişiklikler kronik karaciğer yetmezliğinde görülen en önemli metabolik değişikliklerden biridir. Artan kas yıkımı ve karaciğer yetmezliği, aromatik amino asitlerde (tirozin, fenilalanin, triptofan) artışa ve dallı zincirli amino asitlerde (BCAA'lar) (lösin, izolösin, valin) azalmaya neden olmaktadır (Strombeck ve Rogers 1978; Dejong ve ark. 2007). Plazma amino asit profillerindeki bu değişiklikler, amino asitlerin hepatik ensefalopati patogenezinde potansiyel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Amino asitlerde şekillenen bu değişiklik, kronik karaciğer hastalığı ve hepatik ensefalopatinin tedavisi için BCAA'larla zenginleştirilmiş solüsyonların formülasyonunun oluşturulmasına temel hazırlamıştır (Khanna ve Gopalan 2007).

3.7.4. Gıda alerjileri

Gıda alerjisinin, gıda intoleransından ayırt edilmesi gerekmektedir. Gıda alerjisi genellikle diyet içinde bulunan belirli bir protein veya proteinlere karşı şekillenmektedir. Hayvansal ve bitkisel proteinlerin hipersensitiviteye neden olabileceği bildirilmektedir. Protein kısıtlamasının alerjik belirtileri azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır fakat hidrolize diyetler genellikle tavuk veya soya gibi protein kaynaklarından, protein yapılarını ve antijenitelerini bozacak kimyasal işlemlerle üretilmektedir. Bu mamalar gıda alerjileri ve kronik enteropatilerin yönetiminde kullanılmaktadır (Mandigers ve ark. 2010).

3.7.5. Deri hastalıkları

Uzun süreli düşük proteinli diyet tüketimine bağlı olarak deri problemleri ortaya çıkabilmektedir. Lezyonlar, protein gereksinimleri daha yüksek olan genç ve büyümekte olan hayvanlarda daha belirgin olarak şekillenmektedir. Bazı amino asitler normal tüy sağlığının ve üretiminin devamı için önem arz etmektedir. Özellikle kükürt içeren amino asitler, metiyonin ve sistein tüylerde yoğun miktarda bulunmaktadır. Sistein, tüylerde keratinle ilişkili olan sistinin oluşumunda yer almaktadır. (Shimomura ve ark. 2003). Tirozin, melanin üretimi ve tüylerde bulunan eumelanin ve feomelaninin üretimi için öncü amino asittir (Yu ve ark. 2001). Protein eksikliği olan hayvanlarda, tüylerde pigmenti kaybı ve alopesi görülebilmektedir (Outerbridge ve Owens, 2023).

3.7.6. Amino asitlerin immün yanıtta etkisi

Amino asitler tüm hayvan türlerinde proteinlerin (antikorlar ve sitokinler dahil) ve glutatyonun sentezi gibi birçok immün mekanizmada rol almaktadır. Ayrıca, arjininden nitrik oksit üretilmesi ve taurinden klorotaurin ve

bromotaurin üretilmesi gibi mekanizmalar patojenlerin etkisiz hale getirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Wu, 2021). Kedilerde diyetin arjinin ile desteklenmesinin, immünomodülatör etkileri olduğu ifade edilmektedir (Rutherford-Markwick ve ark. 2013; Paßlack ve ark. 2020). Metilprednizolon sodyum süksinat tedavisi gören köpeklere intravenöz alanil-glutaminin uygulanmasının, lökositlerin fagositik kapasitesini arttırdığı görülmüştür (Kang ve ark. 2012) Diyetle yeterli amino asit sağlanması doğal ve kazanılmış bağışıklığın etkinliği için önemlidir.

Kedi ve köpeklerde bazı amino asitlerin terapötik faydaları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Amino asitler ve terapötik faydaları (Shmalberg, 2015).

AMİNO ASİT	TERAPÖTİK FAYDALAR
Esansiyel amino asitler	
Dallı Zincirli Valin (Val) Lösin (Leu) İzolösin (Ile)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinlerin ortak bileşenleri • Lösin takviyesi yağsız vücut kütlelerini artırabilir ve kas katabolizmasını önleyebilir
Arjinin (Arg)	<ul style="list-style-type: none"> • Üre döngüsünün uyarıcısı ve ara maddesi, hiperammonemiye önler • Nitrik oksit öncüsü • İmmun fonksiyon, kanser ve kritik hastalıklar için takviye edilebilir
Histidin (His)	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinde yüksek miktarda bulunur • Histaminin öncüsü
Lizin (Lys)	<ul style="list-style-type: none"> • Karnitin öncüsü • Pişmiş tahıl tanelerinde sınırlı miktarda • Kedi herpesvirüsünde faydalarıyla ilgili çelişkili çalışmalar mevcut
Metiyonin (Met)	<ul style="list-style-type: none"> • Birçok evcil hayvan gıdasında sınırlı • Glutasyon sentezi • Metil donörü • Translasyon (tRNA, mRNA dizilerinin kodunu proteinlere dönüştürür) • Taurin öncüsü (köpekler)
Fenilalanin (Phe)	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroid hormonları • Katekolaminler • Melanin
Triptofan (Trp)	<ul style="list-style-type: none"> • Serotonin ve melatonin öncüsü • Niyasin (B3 Vitamini öncüsü, köpekler)
Treonin (Thr)	<ul style="list-style-type: none"> • Beyinde nörotransmitter dengesini düzenler
Taurin (Tau)	<ul style="list-style-type: none"> • Safra bileşeni • Pozitif inotrop • Beslenme ve beslenme dışı nedenlerle gelişen dilate kardiyomyopatiye diyet takviyesi olarak önerilmektedir
Bazı esansiyel olmayan amino asitler	

Glutamin (Gln)	<ul style="list-style-type: none"> • En bol bulunan serbest amino asit • Kaslardaki azot deposu • Enterositlerin ana yakıtı • Gastrointestinal bariyeri stabilize etmek için takviye olarak kullanılabilir.
-----------------------	---

4. Sonuç

Diyet ile alınan proteinler, doku proteinlerini, peptidleri, norotransmitterleri, NO, GABA, poliaminler, tiroid hormonları, melanin, melatonin ve felinin sentezlemek için gerekli olan esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitleri sağlamaktadır ve kas büyümesinden enerji metabolizmasına, nörolojik fonksiyonlara, davranışsal durumlara kadar birçok fizyolojik süreçte görev almaktadır. Yapılan çalışmalar, kedi ve köpekler arasında protein ve belirli amino asit (arjinin, taurin, metionin ve sistin, esansiyel olmayan amino asitler) gereksinimlerinde belirgin farklılıklar olduğunu göstermektedir. Evrimsel süreç boyunca, köpekler omnivor diyetlere adapte olmuşken, kediler zorunlu karnivorlar olarak kalmıştır. Bu nedenle, evcil hayvanlar için düzenlenen beslenme programlarında bu tür farklılıklar göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ayrıca, yaş, mikrobiyom ve diğer faktörlerin, hayvanların amino asit gereksinimleri üzerinde etkisi olduğunun göz önüne alınması gerekmektedir. Sonuç olarak, evcil hayvanların sağlığı ve refahı için diyetle dengeli ve yeterli miktarda protein ve amino asitlerin sağlanması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Anderson, P. J., Rogers, Q. R., & Morris, J. G. (2002). Cats require more dietary phenylalanine or tyrosine for melanin deposition in hair than for maximal growth. *The Journal of Nutrition*, 132(7), 2037-2042.
- Baker, D. H. (2005). Comparative nutrition and metabolism: explication of open questions with emphasis on protein and amino acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(50), 17897-17902.
- Baker, D. H., & Czarnecki-Maulden, G. L. (1991). Comparative nutrition of cats and dogs. *Annual Review of Nutrition*, 11(1), 239-263.
- Blanchard, G., Paragon, B. M., Milliat, F., & Lutton, C. (2002). Dietary L-carnitine supplementation in obese cats alters carnitine metabolism and decreases ketosis during fasting and induced hepatic lipodosis. *The Journal of Nutrition*, 132(2), 204-210.
- Blazer-Yost, B. (1979). Free amino acids in the plasma and urine of dogs from birth to senescence. *American Journal of Veterinary Research*, 40(6), 832-838.
- Bosch, G., Beerda, B., Hendriks, W. H., Van der Poel, A. F. B., & Verstegen, M. W. A. (2007). Impact of nutrition on canine behaviour: current status and possible mechanisms. *Nutrition Research Reviews*, 20(2), 180-194.
- Bradshaw, J. W. S., Healey, L. M., Thorne, C. J., Macdonald, D. W., & Arden-Clark, C. (2000). Differences in food preferences between individuals and populations of domestic cats *Felis silvestris catus*. *Applied Animal Behaviour Science*, 68(3), 257-268.
- Brown, S. A., Brown, C. A., Crowell, W. A., Barsanti, J. A., Allen, T., Cowell, C., & Finco, D. R. (1998). Beneficial effects of chronic administration of dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 131(5), 447-455.
- Burkholder, W. J., Lees, G. E., LeBlanc, A. K., Slater, M. R., Bauer, J. E., Kashtan, C. E., ... & Hannah, S. S. (2004). Diet modulates proteinuria in heterozygous female dogs with X linked hereditary nephropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(2), 165-175.
- Callon, M. C., Cargo-Froom, C., DeVries, T. J., & Shoveller, A. K. (2017). Canine food preference assessment of animal and vegetable ingredient-based diets using single-pan tests and behavioral observation. *Frontiers in Veterinary Science*, 4, 154.
- Cavanaugh, S. M., Cavanaugh, R. P., Gilbert, G. E., Leavitt, E. L., Ketzis, J. K., & Vieira, A. B. (2021). Short-term amino acid, clinicopathologic, and echocardiographic findings in healthy dogs fed a commercial plant-based diet. *PLoS one*, 16(10), e0258044.
- Center, S. A., Elston, T. H., Rowland, P. H., Rosen, D. K., Reitz, B. L., Brunt, J. E., ... & Levy, J. K. (1996). Fulminant hepatic failure associated with oral administration

- of diazepam in 11 cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(3), 618-625.
- Center, S. A., Harte, J., Watrous, D., Reynolds, A., Watson, T. D. G., Markwell, P. J., ... & Erb, H. N. (2000). The clinical and metabolic effects of rapid weight loss in obese pet cats and the influence of supplemental oral L-carnitine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(6), 598-608.
- Che, D., Nyingwa, P. S., Ralinala, K. M., Maswanganye, G. M., & Wu, G. (2021). Amino acids in the nutrition, metabolism, and health of domestic cats. *Amino Acids in Nutrition and Health: Amino Acids in the Nutrition of Companion, Zoo and Farm Animals*, 217-231.
- Cianciaruso, B., Jones, M. R., & Kopple, J. D. (1981). Histidine, an essential amino acid for adult dogs. *The Journal of Nutrition*, 111(6), 1074-1084.
- Cortadellas, O., Talavera, J., & Fernández del Palacio, M. J. (2014). Evaluation of the effects of a therapeutic renal diet to control proteinuria in proteinuric non-azotemic dogs treated with benazepril. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 30-37.
- Dejong, C. H., van de Poll, M. C., Soeters, P. B., Jalan, R., & Damink, S. W. O. (2007). Aromatic amino acid metabolism during liver failure. *The Journal of Nutrition*, 137(6), 1579S-1585S.
- Delaney, S. J., Kass, P. H., Rogers, Q. R., & Fascetti, A. J. (2003). Plasma and whole blood taurine in normal dogs of varying size fed commercially prepared food. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 87(5-6), 236-244.
- Delaney, S. J., Kass, P. H., Rogers, Q. R., & Fascetti, A. J. (2003). Plasma and whole blood taurine in normal dogs of varying size fed commercially prepared food. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 87(5-6), 236-244.
- D'mello, J. P. F. (2003). Amino acids as multifunctional molecules. In *Amino Acids in Animal Nutrition* (pp. 1-14). Wallingford UK: CABI publishing.
- Elwyn, D. H., Parikh, H. C., & Shoemaker, W. C. (1968). Amino acid movements between gut, liver, and periphery in unanesthetized dogs. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 215(5), 1260-1275.
- Finco, D. R., Brown, S. A., Crowell, W. A., Duncan, R. J., Barsanti, J. A., & Bennett, S. E. (1992). Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research*, 53(12), 2264-2271.
- Fretwell, L. K., McCune, S., Fone, J. V., & Yates, D. J. (2006). The effect of supplementation with branched-chain amino acids on cognitive function in active dogs. *The Journal of Nutrition*, 136(7), 2069S-2071S.
- Galim, E. B., Hruska, K., Bier, D. M., Matthews, D. E., & Haymond, M. W. (1980). Branched-chain Amino Acid Nitrogen Transfer to Alanine In Vivo in Dogs: Direct Isotopic Determination With [15 N] Leucine. *The Journal of Clinical Investigation*, 66(6), 1295-1304.
- Garlick, P. J., & Grant, I. (1988). Amino acid infusion increases the sensitivity of musc-

- le protein synthesis in vivo to insulin. Effect of branched-chain amino acids. *Biochemical journal*, 254(2), 579-584.
- Hall, J. A., Jackson, M. I., Vondran, J. C., Vanchina, M. A., & Jewell, D. E. (2018). Comparison of circulating metabolite concentrations in dogs and cats when allowed to freely choose macronutrient intake. *Biology open*, 7(11), bio036228.
- Hand, M. S., Craig, D. T., Remillard, R. L., Roudebush, P., & Novotny, B. J. (2010). *Small Animal Clinical Nutrition*: Mark Morris Institute. *Topeka, KS*.
- Hargrove, D. M., Rogers, Q. R., Calvert, C. C., & Morris, J. G. (1988). Effects of dietary excesses of the branched-chain amino acids on growth, food intake and plasma amino acid concentrations of kittens. *The Journal of Nutrition*, 118(3), 311-320.
- Heinze, C. R., Larsen, J. A., Kass, P. H., & Fascetti, A. J. (2009). Plasma amino acid and whole blood taurine concentrations in cats eating commercially prepared diets. *American Journal of Veterinary Research*, 70(11), 1374-1382.
- Hendriks, W. H. (1996). *Protein metabolism in the adult domestic cat (Felis catus)* (Doctoral dissertation, Wouter H. Hendriks).
- Hendriks, W. H., Rutherford-Markwick, K. J., Weidgraaf, K., Morton, R. H., & Rogers, Q. R. (2008). Urinary feline excretion in intact male cats is increased by dietary cystine. *British Journal of Nutrition*, 100(4), 801-809.
- Hendriks, W. H., Thomas, D. G., Bosch, G., & Fahey Jr, G. C. (2013). Comparison of ileal and total tract nutrient digestibility of dry dog foods. *Journal of Animal Science*, 91(8), 3807-3814.
- Hou, Y., & Wu, G. (2017). Nutritionally nonessential amino acids: a misnomer in nutritional sciences. *Advances in Nutrition*, 8(1), 137.
- Hou, Y., He, W., Hu, S., & Wu, G. (2019). Composition of polyamines and amino acids in plant-source foods for human consumption. *Amino Acids*, 51, 1153-1165.
- Kang, J. H., Kim, S. S., & Yang, M. P. (2012). Effect of parenteral l-alanyl-l-glutamine administration on phagocytic responses of polymorphonuclear neutrophilic leukocytes in dogs undergoing high-dose methylprednisolone sodium succinate treatment. *American Journal of Veterinary Research*, 73(9), 1410-1417.
- Kaplan, J. L., Stern, J. A., Fascetti, A. J., Larsen, J. A., Skolnik, H., Peddle, G. D., ... & Ontiveros, E. (2018). Taurine deficiency and dilated cardiomyopathy in golden retrievers fed commercial diets. *PloS one*, 13(12), e0209112.
- Kathrani, A., Allenspach, K., Fascetti, A. J., Larsen, J. A., & Hall, E. J. (2018). Alterations in serum amino acid concentrations in dogs with protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 1026-1032.
- Kerr, K. R. (2013). Companion Animals Symposium: dietary management of feline lower urinary tract symptoms. *Journal of Animal Science*, 91(6), 2965-2975.
- Khanna, S., & Gopalan, S. (2007). Role of branched-chain amino acids in liver disease: the evidence for and against. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 10(3), 297-303.

- Kimball, S. R., Jefferson, L. S. (2006). Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. *The Journal of Nutrition*, 136(1), 227S-231S.
- Knopf, K., Sturman, J. A., Armstrong, M., & Hayes, K. C. (1978). Taurine: an essential nutrient for the cat. *The Journal of Nutrition*, 108(5), 773-778.
- Landsberg, G., Milgram, B., Mougeot, I., Kelly, S., & de Rivera, C. (2017). Therapeutic effects of an alpha-casozepine and L-tryptophan supplemented diet on fear and anxiety in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(6), 594-602.
- Lekcharoensuk, C., Osborne, C. A., Lulich, J. P., Pusoonthornthum, R., Kirk, C. A., Ulrich, L. K., ... & Swanson, L. L. (2001). Association between dietary factors and calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(9), 1228-1237.
- Lekcharoensuk, C., Osborne, C. A., Lulich, J. P., Pusoonthornthum, R., Kirk, C. A., Ulrich, L. K., ... & Swanson, L. L. (2002). Associations between dry dietary factors and canine calcium oxalate uroliths. *American Journal of Veterinary Research*, 63(3), 330-337.
- Li, P., & Wu, G. (2020). Composition of amino acids and related nitrogenous nutrients in feedstuffs for animal diets. *Amino Acids*, 52(4), 523-542.
- Li, P., & Wu, G. (2023). Amino acid nutrition and metabolism in domestic cats and dogs. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 14(1), 19.
- Linda, P. C., Leighann, D., Hayek, M. G., & Melody, F. R. (2011). Canine and Feline Nutrition. *A Resource for Companion Animal Professionals*. Mosby Elsevier, 3251, 19.
- Ling, Z. N., Jiang, Y. F., Ru, J. N., Lu, J. H., Ding, B., & Wu, J. (2023). Amino acid metabolism in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 345.
- Lipton, S. A., & Rosenberg, P. A. (1994). Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *New England Journal of Medicine*, 330(9), 613-622.
- Mandigers, P. J. J., Biourge, V., Van Den Ingh, T. S. G. A. M., Ankringa, N., & German, A. J. (2010). A randomized, open-label, positively-controlled field trial of a hydrolyzed protein diet in dogs with chronic small bowel enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1350-1357.
- Miyazaki, M., Yamashita, T., Taira, H., & Suzuki, A. (2008). The biological function of cauxin, a major urinary protein of the domestic cat (*Felis catus*). In *Chemical Signals in Vertebrates 11* (pp. 51-60). New York, NY: Springer New York.
- Moreira, I. S., Martins, J. M., Ramos, R. M., Fernandes, P. A., & Ramos, M. J. (2013). Understanding the importance of the aromatic amino-acid residues as hot-spots. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1834(1), 404-414.

- Morris, J. G. (2002). Idiosyncratic nutrient requirements of cats appear to be diet-induced evolutionary adaptations. *Nutrition Research Reviews*, 15(1), 153-168.
- Morris, J. G., Rogers, Q. R., & Pacioretty, L. M. (1990). Taurine: an essential nutrient for cats. *Journal of Small Animal Practice*, 31(10), 502-509.
- National Research Council. (2006). *Nutrient Requirements of Dogs And Cats*. Washington, DC: The National Academies Press, National Academies Press.
- Oberbauer, A. M., & Larsen, J. A. (2021). Amino acids in dog nutrition and health. *Amino Acids in Nutrition and Health: Amino Acids in the Nutrition of Companion, Zoo and Farm Animals*, 199-216.
- Osborne, C. A., Polzin, D. J., Kruger, J. M., Abdullahi, S. U., Leininger, J. R., & Griffith, D. P. (1986). Medical dissolution of canine struvite uroliths. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 16(2), 349-374.
- Outerbridge, C. A., & Owens, T. J. (2023). Nutritional management of skin diseases. *Applied Veterinary Clinical Nutrition*, 345-383.
- Paßlack, N., Kohn, B., & Zentek, J. (2020). Effects of arginine and ornithine supplementation to a high-protein diet on selected cellular immune variables in adult cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), 852-856.
- Pereira, G. D. G., Fragoso, S., & Pires, E. (2010). Effect of dietary intake of L-tryptophan supplementation on multi-housed cats presenting stress related behaviours. *Proceedings of BSAVA*.
- Pinkus, L. M., & Windmueller, H. G. (1977). Phosphate-dependent glutaminase of small intestine: localization and role in intestinal glutamine metabolism. *Archives of biochemistry and biophysics*, 182(2), 506-517.
- Platt, S. R. (2007). The role of glutamate in central nervous system health and disease—a review. *The Veterinary Journal*, 173(2), 278-286.
- Podell, M., & Hadjiconstantinou, M. (1997). Cerebrospinal fluid γ -aminobutyric acid and glutamate values in dogs with epilepsy. *American Journal of Veterinary Research*, 58(5), 451-456.
- Proot, S., Biourge, V., Teske, E., & Rothuizen, J. (2009). Soy protein isolate versus meat-based low-protein diet for dogs with congenital portosystemic shunts. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 794-800.
- Puurunen, J., Tiira, K., Vapalahti, K., Lehtonen, M., Hanhineva, K., & Lohi, H. (2018). Fearful dogs have increased plasma glutamine and γ -glutamyl glutamine. *Scientific Reports*, 8(1), 15976.
- Radford, A. (2004). 5 Metabolic Highways of *Neurospora crassa* Revisited. *Advances in Genetics*, 52, 165-208.
- Ranz, D., Gutbrod, F., Eule, C., & Kienzle, E. (2002). Nutritional lens opacities in two litters of Newfoundland dogs. *The Journal of Nutrition*, 132(6), 1688S-1689S.
- Rogers, Q. R., & Morris, J. G. (1979). Essentiality of amino acids for the growing kitten. *The Journal of Nutrition*, 109(4), 718-723.

- Rogers, Q. R., & Phang, J. M. (1985). Deficiency of pyrroline-5-carboxylate synthase in the intestinal mucosa of the cat. *The Journal of Nutrition*, 115(1), 146-150.
- Rutherford-Markwick, K. J., Hendriks, W. H., Morel, P. C. H., & Thomas, D. G. (2013). The potential for enhancement of immunity in cats by dietary supplementation. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 152(3-4), 333-340.
- Rutherford-Markwick, K. J., Rogers, Q. R., & Hendriks, W. H. (2005). Mammalian isovalthine metabolism. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 89(1-2), 1-10.
- Sanderson, S. L., Osborne, C. A., Lulich, J. P., Bartges, J. W., Pierpont, M. E., Ogburn, P. N., ... & Ulrich, L. K. (2001). Evaluation of urinary carnitine and taurine excretion in 5 cystinuric dogs with carnitine and taurine deficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(2), 94-100.
- Shi, W., Meininger, C. J., Haynes, T. E., Hatakeyama, K., & Wu, G. (2004). Regulation of tetrahydrobiopterin synthesis and bioavailability in endothelial cells. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 41, 415-433.
- Shimomura, Y., Aoki, N., Ito, M., Rogers, M. A., Langbein, L., & Schweizer, J. (2003, June). Characterization of human keratin-associated protein 1 family members. In *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* (Vol. 8, No. 1, pp. 96-99). Elsevier.
- Shmalberg, J. (2015). The protein paradigm: Assessing dietary protein in health & disease. *Today's Veterinary Practice*.
- Strombeck, D. R., Schaeffer, M. C., Rogers, Q. R., & Kirk, R. W. (1983). Dietary therapy for dogs with chronic hepatic insufficiency. *Current Veterinary Therapy*, 8, 817-821.
- Stubbs, A. K., Wheelhouse, N. M., Lomax, M. A., & Hazlerigg, D. G. (2002). Nutrient-hormone interaction in the ovine liver: methionine supply selectively modulates growth hormone-induced IGF-I gene expression. *Journal of Endocrinology*, 174(2), 335-341.
- Sturman, J. A., & Lu, P. (1997). Role of feline maternal taurine nutrition in fetal cerebellar development: an immunohistochemical study. *Amino Acids*, 13, 369-377.
- Törres, C. L., Biourge, V. C., & Backus, R. C. (2022). Plasma and whole blood taurine concentrations in dogs may not be sensitive indicators of taurine deficiency when dietary sulfur amino acid content is reduced. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 873460.
- Vinay, P., Lemieux, G., Gougoux, A., & Halperin, M. (1986). Regulation of glutamine metabolism in dog kidney in vivo. *Kidney International*, 29(1), 68-79.
- Wannemacher Jr, R. W., & McCoy, J. R. (1966). Determination of optimal dietary protein requirements of young and old dogs. *The Journal of Nutrition*, 88(1), 66-74.
- Wasserman, D. H., Geer, R. J., Williams, P. E., Becker, T., Lacy, D. B., & Abumrad, N. N. (1991). Interaction of gut and liver in nitrogen metabolism during exercise. *Metabolism*, 40(3), 307-314.

- Weber Jr, F. L., & Veach, G. L. (1979). The importance of the small intestine in gut ammonium production in the fasting dog. *Gastroenterology*, 77(2), 235-240.
- Weber, F. L., Maddrey, W. C., & Walser, M. (1977). Amino acid metabolism of dog jejunum before and during absorption of keto analogues. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 232(3), E263.
- Windmueller, H. G. (1982). Glutamine utilization by the small intestine. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, 53(201), 1982-237.
- Wu G (2013) *Amino acids: biochemistry and nutrition*. CRC Press, Boca Raton
- Wu, G. (2021). *Amino acids: biochemistry and nutrition*. CRC Press.
- Wu, G., Morris Jr, S. M. (1998). Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochemical Journal*, 336(1), 1-17.
- Wu, G., Cross, H. R., Gehring, K. B., Savell, J. W., Arnold, A. N., & McNeill, S. H. (2016). Composition of free and peptide-bound amino acids in beef chuck, loin, and round cuts. *Journal of Animal Science*, 94(6), 2603-2613.
- Yu, S., Rogers, Q. R., & Morris, J. G. (2001). Effect of low levels of dietary tyrosine on the hair colour of cats. *Journal of Small Animal Practice*, 42(4), 176-180.
- Yu, Y. M., Burke, J. F., Tompkins, R. G., Martin, R. A. M. O. N., & Young, V. R. (1996). Quantitative aspects of interorgan relationships among arginine and citrulline metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 271(6), E1098-E1109.

BÖLÜM 11

BALIKLARDA BULUNAN AĞIR METALLERİN HALK SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ*

Nermin RÜSTEMLİ¹

Rabia Mehtap TUNCAY²



* “Piyasada Satışa Sunulan Ton Balığı Konservelerinin Ağır Metal Yönünden İncelenmesi” isimli tezden üretilmiştir.

¹ Uzm. Diyetisyen, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, nerminn11n@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8895-8376>

² Doç.Dr. , Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, r.m.gunes@yyu.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0002-3510-5369>

1. GİRİŞ

Günümüzde, insanlar beslenmelerine önem vermekte ve beslenmede sağlık açısından uygun gıdaları seçmeye önem göstermektedirler. Modern yaşam tarzı, sanayileşme ve son zamanda ortaya çıkan pandemi sonucu virüsü ile beraber hazır paketlenmiş gıda ve konserve ürünlere yönelim artmıştır. Bu gıdalar arasında ilk olarak çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) yönünden zengin, elzem amino asitleri içeren, iyi bir vitamin ve mineral kaynağı olan balık ve diğer su ürünleri yer almaktadır (Turan ve ark., 2006).

Dengeli beslenmenin en başında yer alan proteinlerin günlük yetişkin bir birey için alınması gereken protein miktarının en az 1/3'nün hayvansal kaynaklı protein olması gerekmektedir. Balıkların kimyasal yapısı; balığın tür, cinsiyet, yaş, yaşadığı ortam ve mevsimlerin durumuna göre değişiklik gösterebilmektedir. Deniz ürünlerinin dünya genelinde insanlar tarafından hızla yayıldığı görülmektedir. 2004'te yapılan bir araştırmaya göre, üretilen ya da yakalanan balıkların %75'i insanlar tarafından doğrudan tüketilmektedir. Balık ve diğer deniz ürünleri dünya genelinde insan diyetinin %10'luk bir kısmını oluşturmaktadır (Kaya ve ark., 2004; Alak ve Kocaman 2008).

Son yıllarda birden fazla çalışmada balık tüketiminin insan sağlığına faydalı olduğu belirtmiştir. Bu kadar önemli etkilere sahip olmasına rağmen, son yıllarda sulardaki kirlilikle ilgili balıklarda ağır metal birikmesiyle insan sağlığına olumsuz etkileri ortaya konmuştur. Genç ve yetişkinlerde bazı balıklarda yüksek miktarda bulunan kadmiyum, kurşun ve arsenik gibi ağır metaller önemli sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Tüketicilerin sofralarına koyacakları balığı aldıkları yer, hangi deniz veya gölden avladıkları son derece önem içermektedir. Çünkü balığın kalitesi yaşadığı suyun kirlilik, temizlik durumundan, beslenmesine kadar ve avlandıkları bölgeden kaynaklı değişebilmektedir (Morgano ve ark., 2011; Medeiros ve ark., 2012; Duran ve ark., 2014).

2. Beslenme ve Sağlık İlişkisi

Beslenme insanın ihtiyaçlarının başında gelen sağlığın korunması ve yaşamın sürdürülebilmesi için besinlerin kullanılmasıdır. İnsanlar iklim koşulları uygun olduğu zaman evsiz ve giysisiz yaşayabilir, ancak gıdasız yaşayamazlar. Yeterli ve dengeli beslenme kavramı ise; bireyin, vücudun ihtiyacı olan enerjiyi ve besin öğelerini optimum düzeyde almasıyla karakterize olan bir beslenme düzenini ifade etmektedir (TÜBER, 2015; Baysal, 2012).

Balık eti protein bakımından zengin bir besin kaynağıdır. Protein içeriği %17-22 arasında olup insan vücudu için önemli bir işleve sahip, vücut tarafından sentezlenemediği için diyet yardımıyla mutlaka alınması gerekmektedir. Aminoasitlerin ve omega-3/6 yağ asitlerini içermektedir. Bu nedenle haftada iki ya da üç kez balık tüketimi önerilmektedir (Kaya ve ark., 2004; Tekin-Özan ve Kir, 2008; Alhas ve ark., 2009).

3. Ağır metal

Canlı organizmaların çoğalmasını, büyümesini ve yaşamını sürdürmesine engel olan dış sebeplerden bir tanesi de ağır metal olarak tanımlanabilmektedir. Çevrede var olan ya da sonradan oluşabilen kirletici ise, olumsuz etkilere sebep olduğundan dolayı her türlü yapı kirletici olarak değerlendirilebilmektedir. Ağır metallerin çoğunluğu çevre kirletici içerisinde yer alabilmektedir. Sanayi gelişimi ve şehirleşme ile beraber ağır metal oranı da artış göstermiştir. Ağır metaller çevrede doğal olarak bulunabildiği gibi daha sonra farklı çevresel nedenlere bağlı olarak da oluşmaktadır. Canlı vücuduna ağır metaller hava, toprak, su, gıda, çalışma yerleri, yaşadığı yer gibi farklı şekiller ile geçebilmektedir (Akalin, 2018).

İnsanların antik çağda ağır metalleri, metal cevherlerini işlemeye başlayıp, takı, silah vb. eşyaları yapmak için farkına varmadan kullanılmaya başladıklarından bu yana çevremizde yayılmaya başlamıştır (Delice, 2016).

Ağır metaller az derişiklikte zehirli etki gösterebilen ve yüksek yoğunluğa sahip ya da yoğunluğu fiziksel açıdan 5 g/cm^3 'ün üzerinde metaller olarak tanımlanmaktadır. Bu grup içerisinde kurşun, krom, kadmiyum, demir, kobalt, bakır, nikel, çinko ve cıva gibi 60'dan fazla metal dahil edilebilmektedir. Toksik elementler, uzun bir süre boyunca yutulduğunda düşük konsantrasyonda bile çok zararlı olabilmektedir. Temel metaller, metal alımı aşırı derecede yükseldiğinde toksik etkiler de üretebilmektedir (Kara, 2013; Çelik ve Oehlenschlager, 2007)

Katılma derecelerine göre esansiyel ve esansiyel olmayan ağır metaller şeklinde sınıflandırılabilir. Organizma yapısında belirli konsantrasyonda bulunması gerekli esansiyel olan ağır metaller, biyolojik reaksiyonlara katılıkları için düzenli olarak gıdalarla alınması gerekir. Örnek olarak; hayvan ya da insanlarda kanda oksijeni götüren eritrositlerde demir bulunması, farklı enzimlerin üretiminde gereklidir. Minimum dozlarda dahi ağır metaller canlılar için zehirli etki gösterebilmektedir. Bu etkiye metaller arasında esansiyel olmayan kurşun ve kadmiyum örnek gösterilebilmektedir. Besin içerisinde belirlenmiş miktarlarda bulunmasına izin verilen ağır metallere çinko, kurşun, bakır, cıva gibi metaller örnek verilebilmektedir. Bu ağır metaller 1 ppm seviyesinde bile öldürücü etkiye sahip olabilmektedir (Uysal ve Atalay, 2007).

Her gıda maddesinde ağır metal izleri bulunmaktadır. Bedensel ihtiyaçların karşılanıp karşılanmadığını belirlemek ve kirleticiler durumunda tolere edilebilir alımları aşma riskini değerlendirmek amacıyla, temel ve kirletici eser element alımlarının tahminleri periyodik olarak gerçekleştirilebilmektedir (WHO, 1985; Galal-Gorchev, 1993).

Ağır metaller biyolojik anlamda 3 gruba ayrılırlar. Bunlardan birincisi, hafif metaller olarak da bilinen esas elementlerdir. Bu elementlere kalsiyum, sodyum, potasyum gibi elementler örnek verilebilir. Bunlar sıvı ortamlarda hareketli katyon olarak taşınabilmektedir. İkincisi, geçiş elementleri olarak bilinen yan elementlerdir. Mangan, bakır, demir, kobalt gibi elementler geçiş elementlerine örnek verilebilir. Bu elementler yüksek konsantrasyonlarda toksik etki gösteren, düşük konsantrasyonlarda gerekli olan elementlerdir. Üçüncü ise metaloitler olarak da bilinen iz elementlerdir. Kalay, arsenik, selenyum, cıva, kurşun gibi elementler iz element olarak adlandırılabilir. Bu elementler genelde metabolik faaliyetlerde gerekli olmayan, çok düşük konsantrasyonlarda dahil olmak üzere hücrelerde toksik etkiye sebep olmaktadır (Taylan ve Özkoç, 2007).

Çevre kirlenmesi açısından iz elementlerin yüksek konsantrasyonlu metallere göre daha tehlikeli olduğu bilinmektedir. Minerallerdeki metallerin normal olarak çözülmeyle bileşikler halinde olduğu ve canlı organizmalara karşı zararı olmamaktadır. Buna karşı bunların çözünen türevleri, organizma içerisinde çoğunlukla toksik etkiye sebep olmaktadır. Potansiyel olarak ağır metaller toksik olan ağır metaller olarak sınıflandırılabilir. Toksik elementler, örneğin; arsenik, kadmiyum, kurşun, cıva, nikel gibi, uzun bir süre boyunca yutulduğunda düşük konsantrasyonda bile çok zararlı olabilmektedir. Temel metaller, metal alımı aşırı derecede yükseldiğinde toksik etkiler de üretebilmektedir (Celik ve Oehlschlager, 2007).

3.1. Ağır metal maruziyeti ve insan sağlığı üzerine etkisi

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (World Health Organization, WHO) ağır metallerin vücuda alınması ile ilgili direkt ve indirekt şeklinde iki ölçüm yapılabilmektedir. Direkt ölçümde bireyin gün içerisinde yiyebileceği bütün yiyeceklerin ve içeceklerin içeriğindeki ağır metal ölçümleri yapılabilmektedir. İndirekt ölçümde ise, kişinin yaş, cinsiyet durumu göz önünde bulundurulularak gıda tüketimi belirlenmekle birlikte direkt ölçümde olduğu gibi bütün yiyeceklerin ağır metal içerip, içermediği analiz edilmektedir. Böylece kişinin ağır metale ne kadar maruz bırakıldığı hesaplanabilmektedir. Bu iki ölçüm karşılaştırıldığında indirekt ölçüm metodunun daha hassas olduğu bildirilmektedir (Zukowska, 2008).

3.1.1. Su ortamına ağır metal geçişi

Deniz sularına ağır metaller erezyon ile taşınan kaya parçacıkları, rüzgar aracılığı ile taşınan tozlarla, volkanik olaylar, orman yangınları ve bitki örtüleri ile taşınabilmektedir. Nehirlerin deniz suyuna akması sonucunda denizlerde ağır metal birikimi meydana gelmektedir. Atmosfere salınan metal içerikli maddelerin asit yağmurlarıyla toprağa, akarsular yardımı ile göllere, yeraltı su kaynaklarına dökülmektedir. Nehirlerin beraberinde taşıdığı kentsel atıklar ve endüstriyel kirleticiler dreneaj bölgede birikerek ağır metal

birikimini artırabilmekte ve bu nedenle göl ve denizlerde ağır metal birikim oranı fazla olduğu bilinmektedir. Endüstriyel ve evsel atık su, doğal akıntı ve nehirler gibi birden fazla sebeplerden ortaya çıkan su kirliliği sonucunda balıklara bulaşabilmektedir. Ağır metaller deniz ve suların kirlenmesi ile su ortamında yaşayan canlılarda toksik etkiye sebebiyet vererek, besin zincirine katılmasıyla halk sağlığını tehdit edebilmektedir. Ağır metaller, toksisiteleri ve balıklar gibi deniz organizmaları tarafından birikmeleri nedeniyle su ortamındaki en önemli kirlilik olarak kabul edilmektedir. (Varol, 2011; Kar, 2011; Fang ve ark.,2016).

Genellikle su ortamlarından kaynaklı kirleticiler olan balıklar, gıda güvenliği çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Denize boşaltılan ağır metaller, zararlı etkileri ve birikim nedeniyle hem denizde tür çeşitliliğine hem de ekosisteme zarar verebilmektedir. Deniz, göl, akarsu, okyanus gibi su yataklarındaki besinler arasında balıklar da yer almaktadır. Bu su yataklarından kaynak olarak balıklar bazı metallere yüksek oranlarda maruz kalabilmekte, bununla beraber balıklar su sistemi içerisinde iz element kirliliğine yol açmaktadır. Bu balıkların tüketilmesi insanlar için potansiyel risk faktörü olabilmektedir. Normal balık metabolizmasında bakır ve çinko gibi elzem metaller sudan, gıda ve çökeltilerden karşılanabilmektedir. Benzer yollarla elzem ve elzem olmayan ağır metaller de balık tarafından alınarak dokularında birikmektedir (Türkmen ve ark., 2009; Yılmaz, 2009).

3.1.2. Toprak ortamına ağır metal geçişi

Metal kirliliğinin çoğunluğu sularda birikmekte, biriken metaller suyun dibine çökerek veya çözünme şeklinde iki farklı yol ile sularda birikmektedir. Atmosfere salınan metal içerikli maddeler yağmur suları ile birlikte toprağa geçebilmektedir. Toprak kirliliği bakımından ağır metaller en önemli kirletici kaynaklardır. Endüstriyel faaliyetlerin artması, atık sularla sulama yapılması, katı atık depolarında oluşan sızıntılar ve gübre kullanımının artması toprak kirliliğinin nedenleri arasında gösterilebilmektedir. Otoyollara yakın topraklarda trafikten dolayı ağır metal düzeyi etkileyebilmekte ve toprakta ağır metal bulunmasını, toprak kirliliği, tarımsal üretim diğer özellikler bakımından olumsuz etkileri olabilmektedir. Toprağa karışan ve biriken ağır metaller, ürünlerde verim kayıplarına, besin zinciri yoluyla zehirlenmelere kadar çevre ve insan sağlığı problemlerine yol açabilmektedir (Taylan ve Özkoç, 2007; Çelebi ve Gök, 2018; Seven ve ark., 2018).

3.1.3. Hava ortamına ağır metal geçişi

Havada bulunan toz veya gazlar bir süre havada asılı kalabilmektedir. Başta ağaçlar olmak üzere asılı kalan toz ve gazlar, bitki ve toprak tarafından tutulması ile birikmektedir. Yağmurlu havalarda zararlı maddeler ve ekosistemde kuru olarak birikmiş olan ağır metaller, yağış suyu ya da toprak suyuyla karışabilmektedir. Bu olumsuz durumda hava, su ve toprak doğal özelli-

ğini kaybeder ve ekosistemdeki bütün canlılar zararlı maddelerle yüklenmiş olur. Toprak kirliliği, hava kirliliği ile yakından bağlantılıdır. Endüstriyel kuruluşlar, termik santraller, taşıtların yakıtları ve atık gazlar hava kirliliğinin nedenlerindedir. Bu nedenlerden dolayı oluşan asit ve alkali yağmurlar toprağın fiziksel ve kimyasal formunu değiştirerek toprağın kirlenmesine neden olmaktadır. Kükürt dioksit (SO₂), azot oksit (NO₂) gibi gazlar hava kirliliğinde çok etkili olabilmektedir. Bu etkili gazlar hava nemi ile birleşerek asitleri oluşturmakta, yağışlarla toprağın asitleşmesine yol açabilmektedir. Toprağın asitleşmesi sonucunda pH değeri düşmekte ve asitliği artan topraklarda dolaylı olarak ağır metal iyonlarının yoğunluğu da artabilmektedir. Ca, Mg, K gibi besin elementlerinin toprağın iyonları tutma gücünün azalması durumunda sızıntı suyuna geçmesine sebep olabilmektedir. Bu durum topraktaki bazı element miktarını azalmakta, buna karşılık olarak asit element miktarlarını da arttırmaktadır. Asit elementleri artışı bitkilerin kökleri ve mikroorganizmalar üzerinde zehirli etkisine sebep olabilmekte, hatta ölümlere yol açabilmektedir (Seven ve ark., 2018).

3.2. İnsanlarda ağır metal maruziyeti düzeylerinin değerlendirilmesi

Hg, Cr, Ni, Cd, Pb, As gibi metaller eser miktarlarda bile insan sağlığı bakımından toksiktir. Bu tür metaller için TGK, FAO/WHO, EFSA resmî kurumlar tarafından önerilen limit değerleri belirlenmiştir. Fe, Cu, Zn, Se, Mn gibi metallerin insan beslenmesindeki önemi büyüktür ancak fazla miktarda alımı sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır (EFSA, 2006; TGK, 2011)

3.2.1. Magnezyum

İnsan vücudunda sodyum, potasyum ve kalsiyumdan sonra en fazla bulunabilen katyondur. Magnezyumun vücudumuzda yarısı hücre içindeyken diğer yarısı kalsiyum ve fosforla beraber kemiklerin yapısında bulunmaktadır. Vücut içerisindeki total magnezyumun sadece %1'i kan dolaşımında bulunmaktadır. İnsan vücudunda magnezyumun kemik, kas, sinir dokuları ve bağışıklık sistemine olumlu etkileri vardır.

TGK (2017), Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği'ne göre 4 yaş ve üzeri sağlıklı bireyler için Mg referans değeri ise 375 mg olarak belirtilmiştir.

3.2.2. Alüminyum

Alüminyumun gümüşümsü bir rengi olduğu bilinmektedir. Dünya yüzeyindeki yer kabuğunun %8'lik kısmını oluşturan metal alüminyumdur. Çoğu gıda az miktarda alüminyum içerebilmektedir. Alüminyum emiliminin tahmin edilmesi güçtür fakat emilim derecesinin en az %0.2 olduğu tahmin edilmektedir. İnsan vücuduna alüminyum farklı yollarla girebilmektedir. Besinlere katılan farklı gıda katkı maddeleri yoluyla insanlar alüminyuma maruz kalabilmektedirler. Bununla birlikte; kirlenme, endüstri, toz,

ilaç kullanımı ve içme suları gibi çevre etmenleri alüminyum maruziyetine sebep olabilmektedir. Yiyeceklerin alüminyum içeriği depolanma ve işleme şartlarına göre çeşitlilik gösterebilmektedir. İnsan vücudunun içerisine alınan alüminyum metalinin yaklaşık olarak %95'nin yiyeceklerden olduğu düşünülmektedir (Vargel, 2020).

WHO (1989), çocuklarda günlük Al alımının 2-6 mg/kg, yetişkinlerde ise 6-14 mg/kg olduğunu belirtmiştir.

3.2.3. Fosfor

Kalsiyumdan sonra vücutta en fazla bulunan elementler arasında yer almaktadır. İskelet ve iskelet dışındaki dokularda hayati işlevlerin yerine getirilmesini sağlamaktadır. Enerji üretimi için oldukça önemlidir. Dünya nüfusu genelinde fosfor alımı sağlığı koruma açısından gereken miktarın iki katını aştığı belirtilmiştir (Bird ve Eskin, 2021).

TGK (2017), Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği'ne göre 4 yaş ve üzeri sağlıklı bireyler için P referans değerini 700 mg olarak belirtmişlerdir.

Yetişkinlerde gıdalardan P alımı genellikle 1000-2000 mg/gün arasındadır. Normal sağlıklı bireyler olumsuz sistematik etkiler olmaksızın günde en az 3000 mg P'ye kadar tolere edebilmektedir (EFSA, 2006).

3.2.4. Potasyum

Kimyasal bir elementtir. Potasyum gümüşümsü beyaz bir renge sahiptir. Yetişkin bir insanda yaklaşık olarak 3500-4000 mmol olarak vücuttaki toplam potasyum miktarının %98'i hücrelerin içerisinde bulunmaktadır. İskelet kaslarında, karaciğerde, eritrositlerde ve kemiklerde potasyum oldukça fazladır. Potasyumun hücre içerisinde yüksek olması hücre metabolizması, DNA sentezi, volüm düzenlemesi, asit-baz dengesi, optimal enzim işlevleri normal hücrelerin çalışması, hücre büyümesi ve bölünmesi için gerekli olduğu belirtilmiştir. Potasyumun başlıca kaynakları arasında besinler birinci sırada yer almaktadır. Potasyum hemen hemen her besinde bulunmaktadır. Yüksek düzeyde potasyum alınımında kardiyovasküler sistem, böbrek ve kemikleri hastalıklarına karşı koruyucu bir etkiye sahiptir. Kronik böbrek hastalıklarını da önlemeye yardımcı olabilmektedir (Aygençel, 2018).

TGK (2017), Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği'ne göre 4 yaş ve üzeri sağlıklı bireyler için K referans değerini 2000 mg olarak belirtmişlerdir. Avrupa'da ise önerilen günlük alım miktarı 3.1-3.5 g/gün olarak belirlenmiştir. Gıdalardan alınan K miktarı yetişkinlerde 3-4 g/gün olup, 5-6 g/gün geçmemelidir (EFSA, 2006).

3.2.5. Kalsiyum

Süt ve süt ürünleri bakımından zengin besinlerdir. Kalsiyum günlük alım miktarı 3 yaşına kadar olan çocuklar için 400, 4-6 yaş arası çocuklar

için 450, 7-10 yaş arası çocuklar için 550, 1000 ve 11 ila 17 yaş arası erkek ve kız ergenler için 800, yetişkinler ve hamile kadınlar için 700 mg'dır. Emziren kadınlar için günde 1200 mg'dır. 7 yaşına kadar olan çocuklar için günde 500 ila 800 mg, daha büyük çocuklar ve ergenler için günde 1200 ila 1300 mg, yetişkinler için günde 900 ila 1200 mg kalsiyum olmalıdır. Kalsiyum tolere edilebilir üst alım seviyesi (UL) değeri yetişkinler, hamile ve emziren kadınlar için günde 2500 mg kalsiyum önerilmektedir. Yaş ilerledikçe Ca'ya olan ihtiyaç artmaktadır. Kalsiyumun yetersiz alınması sonucunda hipokalsemi hastalığı görülebilmektedir. Kalsiyumun fazla alınması sonucunda ise böbrek taşı, ülser ve gastrit gibi hastalıklara neden olabilmektedir (EFSA, 2006; Yavuz ve ark., 2014; Cormick ve Belizan, 2019).

TGK (2017), Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği'ne göre 4 yaş ve üzeri sağlıklı bireyler için Ca referans değerini 800 mg olarak belirtmişlerdir.

3.2.6. Krom

Krom doğada birden fazla formda görülmektedir. Vücut için Cr^{+3} bileşikleriyetle alınması gereklidir. Diğer formlardaki kroma vücudun ihtiyacı bulunmamaktadır. Kromun partikülleri havayla karıştığında 10 gün boyunca havada kalabilmektedir. Krom partikülleri toprağa yapışabilme, suda dibe çökme ve topraktan az miktarda da sulara karışabilme özelliğindedir. Krom havadan solunum yoluyla, su ve besinlerle vücut içerisine alınabilmektedir. WHO, solunum yoluyla yüksek oranda krom alınımının sonucunda akciğer kanseri riskinin arttığını, su ve besin yardımı ile alınımında ise mide ülseri, böbrek, karaciğer hastalıklarına ve ölümlere neden olabileceğini belirtmiştir. Krom bazı insanlarda da şiddetli alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir WHO, krom takviyesinin günde 250 μg 'ı geçmemesi gerektiğini bildirmiştir (WHO, 1996; ATSDR, 2003).

WHO, solunum yoluyla yüksek oranda alınımının sonucunda akciğer kanseri riskinin arttığını, su ve besin yardımı ile alınımında ise mide ülseri, böbrek ve karaciğer hastalıklarına ve ölümlere neden olabildiğini belirtmiştir. Krom bazı insanlarda da şiddetli alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Krom yetersiz alındığında ise şeker hastalığına neden olmaktadır (ATSDR, 2003).

TGK (2017), Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği'nde ise 4 yaş ve üzeri sağlıklı bireyler için Cr referans değeri 40 mg/gün olarak belirtilmiştir.

3.2.7. Mangan

Mangan doğada bulunan diğer elementlerle bileşik halinde bulunmaktadır. İnsan vücudu içerisindeki tüm dokularda bulunmaktadır. Birden fazla organik sistemin çalışmasında gerekli olan metaldir. Bağışıklık fonksiyonu için kan şekerinin düzenlenmesinde, üreme, sindirim ve kemik büyümesinde önemli etkenleri söz konusudur. Hücresel antioksidan görevi de bulunmaktadır (Küfeli, 2016).

TGK (2017) Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği'ne göre 4 yaş ve üzeri sağlıklı bireyler için Mn referans değeri 2 mg/gün olarak belirlemiştir.

ABD Ulusal Araştırma Konseyi (NRC, US National Research Council) yönetmeliğinde vitamin ve mineraller için kabul edilebilir üst alım seviyeleri tarafında yetişkinler için güvenli ve yeterli diyet alımında tahmini Mn aralığını 2-5 mg/gün, AB Gıda Bilimsel Komitesi (Scientific Committee for Food of the EU) kabul edilebilir alım aralığını ise 1-10 mg/gün olarak belirtmiştir (EFSA, 2006).

3.2.8. Demir

Demir insan vücudu tarafından sentezlenmeyip, besinler yardımıyla alınması zorunlu olan bir metaldir. Demir yetersizliği en çok çocuklarda ve kadınlarda görülmektedir. Demirin vücutta yetersiz olması anemiye fazlalığı ise kalp hastalıkları, doku parçalanması ve kanser gibi hastalıklara sebep olmaktadır. Ülkemizde demir başta çocuklar da ve daha sonra kadınlarda yetersizliği en fazla görülen minerallerdir. Her yaşta bir birey için balık en önemli demir kaynağıdır. Demir eksikliği sonucunda anemi hastalığı ortaya çıkmaktadır. Yüksek düzeyde demir, doku parçalanması, koroner kalp ve kanser hastalığına sebebiyet verebilmektedir (Tosun, 2009; Kar, 2011).

EFSA demir için akut oral dozu 60 mg/kg şeklinde olabileceğini ve bu dozun ölümcül olabileceğini bildirmiştir (EFSA, 2006).

TGK (2017) Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği'ne göre 4 yaş ve üzeri sağlıklı bireyler için Fe referans değerini 14 mg olarak belirtmişlerdir.

3.2.9. Kobalt

Kobaltın atom numarası 27 ve ağırlığı 58.93'tür. Kobalt, B12 kobalaminin bir bileşenidir. Kobaltın gıdalardan emilimi yaklaşık %30-40'tır (Elinder ve ark., 1994).

3.2.10. Nikel

Atom numarası 28 ve atom ağırlığı 58.96 g/mol'dür. Nikel parlak ve hafif altın rengi ile karışık gümüş rengindedir. Nikel, bitkisel veya bakteriyel bazı enzimlerin katalitik aktivitesinde önemli bir rol oynayan ve simgesi "Ni olan bir metaldir. Yaklaşık %3'lük kısmı gastrointestinal sistemden emilebilmektedir (Elinder, 1994).

3.2.11. Bakır

Atom numarası 29 ve ağırlığı 63.54 g/mol'dür. Bakırın simgesi "Cu" şeklinde gösterilmektedir. Bakır, demirin asimilasyonu ve hemoglobin sentezi için gereklidir. Yutulan bakırın yaklaşık %30'u emilebilmektedir (Komleh ve ark., 1990).

ABD Ulusal Bilimler Akademisi'nin (National Academy of Science-PNAS USA) 1980'de tavsiye ettiği bakır miktarı 2-3 mg/gündür. WHO ise gıdalar ile alınan bakır miktarını 1-3 mg/gün arasında tahmin etmektedir. Analiz edilen gıdalardan tahmin edilen günlük bakır alımı 1.5 mg'a eşittir. Günde 1.2-4.8 mg arasında değişen bakır alımı literatür verileri bulunmaktadır (Spring ve ark., 1979; WHO, 1994).

Bakır tozu maruziyeti böbrek, karaciğer ve beyinde hasarlara yol açmaktadır. Çoğunlukla besinlere, içeceklere bakır içeren maddelerin karıştırılması ya da kasıtlı olarak bakır tuzlarının ağız yoluyla alınması sonucunda bakır kaynaklı toksisite meydana gelmektedir. Çalışma yerlerindeki maksimum değer 1 mg/m³ kabul edilirken alınan bakır miktarına sonucunda koma ve ölüm gibi durumlarla karşı karşıya kalınabilmektedir (Seven ve ark., 2018).

TGK (2017), Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği'ne göre 4 yaş ve üzeri sağlıklı bireyler için Cu referans değerini 1 mg olarak belirtmişlerdir.

3.2.12. Çinko

Çinko biyolojik önemi ile elzem olan bir elementtir. Çinkonun insanlarda metabolik yolların çoğunda yer aldığı bilinmektedir ve çinko eksikliğinde iştah kaybı, büyüme geriliği, cilt değişiklikleri ve immünolojik anormallikler görülmektedir. Balıklar için izin verilen maksimum çinko seviyesi Tarım Balıkçılık ve Gıda Bakanlığı'na (MAFF) göre 50 mg/kg'dır (MAFF, 1994).

Çinko büyüme ve gelişme bakımından önemli, suda ve yemlerde az da olsa bulunması zorunlu olan bir metaldir. Çinko balıkların vücutlarında en yüksek değerde bulunan iz elementtir. Çinkoyu balıklar su ve besin aracılığıyla alabilmektedirler. Çinko immün sistemde, strese ve hücre içi sinyal molekülü olarak önemli görevleri bulunmaktadır. Alzheimer hastalığı, Wilson hastalığı, farklı nörodejeneratif bozukluklar, kanser, diyabet, depresyon, çeşitli kronik hastalıklara olumlu yönde fayda sağlamaktadır. Son yıllar içerisinde yapılmış deneysel kanıtlar, Zn eksikliğinin birçok sağlık sorunundan sorumlu olduğunu göstermektedir. Çinko'ya yüksek oranda maruz kalındığında ise gastrointestinal sistemde sorunlara ve ishale yol açabilmektedir (Plum ve ark.,2010).

TGK (2017), Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği'ne göre 4 yaş ve üzeri sağlıklı bireyler için Zn referans değeri 10 mg'dır.

Avrupa Nüfusu Tavsiye Edilen Beslenme Miktarları (PRI, Recommended Dietary Allowances the European Population Reference Intake) yetişkin erkek ve kadınlar için Zn miktarını sırasıyla 9.5 mg/gün ve 7.0 mg/gün olarak belirlemiştir. Çinkonun UL değeri 1-3 yaş 7 mg/gün, 4-6 yaş 10 mg/gün, 7-10 yaş 13mg/gün, 11-14 yaş 18 mg/gün ve 15-17 yaş 22 mg/gün, hamile ve emziren kadınlar için ise 25 mg/gün olarak belirlenmiştir. Avrupa'da ortalama alım miktarı erkeklerde 13 mg/gün, kadınlarda ise 9 mg/gün olarak belirlenmiştir (EFSA, 2006).

3.2.13. Arsenik

Atom numarası 33 ve atom ağırlığı 74.92 g/mol'dür. Arsenik organik ve inorganik olarak iki farklı şekilde bulunabilmektedir. Farklı formlardaki arseniğin biyoyarlılığı haricinde fiziko kimyasal özelliği de bulunmaktadır. Yapılmış olan insan ve hayvan çalışmalarında arsenat ve arsenit bileşiklerinin tahmini olarak %95'i vücut aracılığı ile absorbe olduğu gözlenmiştir (AT-SDR, 2007; EFSA, 2009).

WHO (2015) değerlerine göre arsenik gıdalarda 0.5 mg olarak belirlenmiştir.

Balık içerisindeki organik arsenik formu diğer yiyeceklerde bulunan organik arsenik formuyla karşılaştırıldığında balıkta daha az toksik olduğu belirtilmiştir. Ağız yoluyla arsenik maruziyetinin kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri de bulunmaktadır. Uzun süre ağız yoluyla maruziyet sonucunda miyokardiyal depolarizasyon ve kardiyak aritmilerde artış gözlemlendiği belirtilmiştir (Mumford ve ark., 2007).

3.2.14. Selenyum

Selenyum doğada nadir bulunabilen bir metaldir. Yerkabuğunda 0.05 ppm kadar bulunmaktadır. Selenyumun vücut içerisine alınması diyet yardımıyla gerçekleşmektedir, diyetle alınımının yanı sıra kömür yanmasıyla ve içme sularında selenyuma maruz kalınabilmektedir. Kimyasal yapısı ve konsantrasyonuna bağlı olarak toksik etki gösterebilmektedir. Akut selenyum toksisitesi mide ve bağırsak hastalıkları, saç dökülmesi, çabuk kırılan tırnaklar, dişte çürük ve renk değişikliğine neden olabilmektedir (Vicenti, 2012; Huang, 2013).

Selenyumun yetersiz alınması durumunda bağışıklığın zayıflamasına ve bilişsel olarak gerileme yol açabilmektedir. Selenyum miktarı vücutta yeterli olan bireylerde bu miktarın artmasına bağlı olarak şeker hastalığı riskine neden olabilmektedir (Fairweather-Tait ve ark., 2011).

TGK (2017), Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği'ne göre 4 yaş ve üzeri sağlıklı bireyler için Se referans değerini 55 µg olarak belirtmişlerdir.

Avrupa Komisyonu Gıda Bilimsel Komitesi Komitesi (Scientific Committee for Food of the EU, 1993) tarafından yetişkinler için nüfus referans alımı günlük selenyum alım miktarı 55µg olarak belirlenmiştir. Selenyumun tolere edilebilir üst alım seviyesi (UL) 1-3 yaş çocuklarda 60, 4-6 yaş çocuklarda 90, 7-10 yaş çocuklarda 130, 11-14 yaş çocuklarda 200, 15-17 yaş çocuklarda 250 µg/gün olarak belirtilmiştir (EFSA, 2006).

3.2.15. Stronsiyum

Osteoporoz gibi hastalıkların tedavilerine yardımcı olan bir metaldir. Solunan havada, toprakta, içme sularında ve besin maddelerinde stronsiyum bulun-

maktadır. Başlıca stronsiyum kaynakları su ve yiyeceklerdir İnsan vücudunda stronsiyum yaklaşık olarak%99 u kemiklerde bulunmaktadır. İnsanlarda osteoporoz hastalığını önlemek için takviye şeklinde alınabilmektedir. Dış çürüklerini önlemek, prostat kanserinde etkili olduğu bilinmektedir (Küfeli, 2016).

3.2.16. Kadmiyum

Kadmiyumun insan vücudunda çok uzun kalma süresi vardır ve bu metale maruziyet sağlığı olumsuz yönde etkilemektedir. Kadmiyumun insan vücuduna ilk olarak içerisine ağız yoluyla girmekte ve daha sonra büyük çoğunluğu gastrointestinal sistemden sindirime maruz kalmadan geçebilmektedir. Sindirim kanalından geçen kadmiyumun bir miktarı intestinal mukoza yardımıyla tutunabilmektedir. Kan ya da lenf geçişi engellenmektedir. Kadmiyum maruziyetinin az olduğu durumlarda %85-90'ı dışkı yardımıyla atılmaktadır Temel olarak kadmiyuma maruziyette kontamine su ve gıda tüketimi birinci etken, solunum yolu ise ikinci etken olmaktadır. Solunum yoluyla kadmiyum maruziyetinin %5-50'si akciğerler yardımıyla olmaktadır. Kadmiyumun %1-10'u içme suyu ve besinlerin tüketilmesi sonucunda vücutta girebilmektedir. Gıdalardan ise en önemlisi yeşil sebzeler, tahıllar, meyveler, sakatatlar ve balıklardır (Çelik ve ark., 2004; Faroon ve ark., 2012).

WHO'nun verilerine bakılarak insanların yaşam alanlarında aşağı yukarı 0.001 g/m³ değerinde kadmiyumun atmosferi kirlettiği bilinmektedir. Bu hesaplamaların neticesinde insanların solunum yardımıyla günlük 0.02-2 mg arasında kadmiyuma maruz kaldıkları bilinmektedir (WHO, 2011).

TGK (2011), Bulaşanlar Yönetmeliğine göre konserve balıklardaki Cd miktarının maksimum limiti 0.10 mg/kg yaş ağırlık olarak belirtilmiştir.

3.2.17. Kalay

Havada kolaylıkla okside olmazlar. Korozyona karşı dayanıklı olmalarından dolayı diğer metallerin kaplanmasında kullanılmaktadır. Gümüşümsü gri renge sahiptir. Kalaya fazla miktarda maruz kalan insanlarda mide ağrıları, karaciğer, anemi ve böbrek hastalıklarına sebep olabilmektedir. Çok fazla miktarda kalaya maruziyet sonucunda insanlarda ölüm görülmektedir (Mahurpawar, 2015).

TGK (2011), Bulaşanlar Yönetmeliğine göre konserve gıdalardaki kalay miktarı 200 mg/kg yaş ağırlık olması gerektiğini belirtilmiştir.

Konserve gıdalarda 250 mg/kg Sn olması gastrointestinal etkilerin ortaya çıkmasında etkilidir (EFSA,2006).

3.2.18. Baryum

Atom numarası 56 ve ağırlığı 137.34 g/mol, gümüş beyaz bir rengi olan ve yumuşak bir metal olarak bilinmektedir. Doğada serbest halde bulunmayıp bileşik halde bulunan bir metaldir (Ghaemi ve ark., 2011).

3.2.19. Cıva

Atom numarası 80 ve ağırlığı 200.59 g/mol, toksik metaldir. Atık madde içeriğinde cıva bulunan yerler ile endüstri alanlarında termik santraldeki işçiler, bu ve buna benzer kuruluşların yakın çevresinde yaşayan insanlarda cıva maruziyet düzeyleri riskli olabilmektedir. Balıklar cıvayı dokularında yüksek konsantrasyonda biriktirmektedirler. Deniz canlılarını sıklıkla tüketen bireylerin cıva düzeyi tehlikeli olabilmektedir. Sinir sitemleri cıvaya karşı büyük duyarlılık göstermektedir. Bununla beraber vücut içerisine alınan cıva beyin ve böbrekler üzerinde büyük hasarlara neden olduğu çalışmalar sonucunda bildirilmektedir (Khansari ve ark., 2005; Seven ve ark., 2018).

TGK (2011), Bulaşanlar Yönetmeliği'ne göre konserve ton balıklarında maksimum Hg limiti 1.0 mg/kg yaş ağırlık, CAC (1994), Gıda ve Yemdeki Kontaminant ve Toksinler için Standart'a göre maksimum limit 1.2 mg/kg olarak belirlenmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) verileri değerlendirildiğinde bekleyen balıkların yenilebilir kısmında metil cıva için 1.0 mg/kg'lık bir etki düzeyi öngörülmektedir (FDA, 2000).

3.2.20. Kurşun

Ağır metallerden bazıları iz element şeklinde vücuttaki işlevlerin yerine getirilmesinde rol oynarken bazıları da ağır metalin vücutta birikmesi sonucu toksisiteye sebep olabilmektedir. Zehirli metallerin balıklarda yüksek konsantrasyonlarda bulunması, toksik metaller olarak kurşun ve kadmiyum standartları açısından özellikle önem taşımaktadır. Bir yetişkin için izin verilen maksimum dozlar haftada 3 mg kurşun ve 0.5mg kadmiyumdur, ancak önerilen dozlar bu miktarların sadece beşte biri olabilmektedir. Kurşunun çocuklarda bilişsel gelişim ve entelektüel performansın azalmasına ve yetişkinlerde artmış kan basıncı ve kardiyovasküler hastalığa neden olduğu bilinmektedir. (AR-Kraaijeveld ve ark., 2001; Akalın, 2018).

Kurşun hem doğal hem de antropojenik kaynaklardan dolayı çevrede hemen hemen her yerde bulunan toksik bir elementtir. Kurşunun vücut içerisine alınımında çoğunlukla çevresel etkiler sebep olmaktadır. Kurşuna maruziyetinde başlıca toprak, gıda, su, mutfak araç gereçleri, bataryalar, kablolar ve kurşun içeren benzinler sorumludur Özellikle solunum ve oral yolla kurşun insan vücudu içerisine girebilmektedir. Cilde deri aracılığı yardımıyla bulaşan kurşun metalinin çok azı emilebilmektedir. İnsan vücudu içerisinde kurşundan yararlanılmamasına rağmen depo edilebilmektedir. Vücut içerisinde kabul edilen maksimum değer 125-200 mg arasındadır. Sağlıklı bir insan vücudu, bütün işlevleri düzgün ve sistematik bir şekilde çalıştığında günde 1-2 mg kurşunu atılmasını sağlayabilmektedir. Birden fazla insanın gün içerisinde maruz bırakıldığı değer ise 300-400 mg'ın üstüne çıkmamaktadır.

Kurşun kana geçtikten sonra ilk olarak kemiklere, kemiklerden sonra dokulara geçmektedir. Dışkı ya da böbrek aracılığıyla vücut içerisinde atılabilmektedir. Kurşun çoğu kemiklerde depolanabilmesine karşın anne karnında gelişmekte olan bebeğe, beyne ve annenin sütüne karışabilmektedir. Kurşun oranı bebeklerde ve çocuklarda çok az almasına rağmen çocuğun ilerleyen dönemlerde yaşının artmasıyla ve kurşun metaline maruz bırakılması ile kurşun seviyesi artmaktadır. Kandaki kurşun düzeyi 40 mg/L'yi aşınca tansiyon arttırıcı etkisi ortaya çıkmaktadır. WHO sınıflandırma düzeyine göre kurşun ikinci sınıf kanserojen grubu içerisinde yer almaktadır (Akalın, 2018; Seven ve ark., 2018).

TGK (2011), Bulaşanlar Yönetmeliği'ne göre konserve ton balıklarında maksimum Pb limiti 0.30 mg/kg yaş ağırlık, CAC (1994), Gıda ve Yemdeki Kontaminant ve Toksinler için Standart'a göre maksimum limit 0.3 mg/kg olarak belirlenmiştir.

3.3. Balık Tüketiminin İnsan Sağlığına Etkisi

İnsanların en eski yiyecekleri arasında deniz ürünleri veya balık gelmektedir. İlk dönemlerden bu yana deniz canlılarında balıklar tüketimi tercih edilen besinler arasında yerini almıştır. Temel besin maddelerimizin protein grubu içerisinde bulunan balık dengeli ve sağlıklı beslenmede en önemli rolü üstlenmektedir. İyot, fosfor ve kalsiyum açısından besin değeri ve içeriği A, B1, B2 ve D vitaminleri bakımından zengin olmakla beraber kalp hastalıkları, depresyon gibi birden fazla hastalığın oluşmasına engel olmaktadır. Etler karbonhidrat içerirken, balıklar karbonhidrat içermemektedir. Yağ ve protein içeriği balık etinin enerjisini karşılayabilmektedir. Balık türleri arasında protein değeri çok büyük farklılıklar göstermezken, yağ değeri büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Bu neden ile balıkların enerji değerleri, bileşiminde bulunan yağ miktarına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Balık etinin yağ içeriği büyük oranda çeşitlik göstermektedir. Yağsız balık, yağlı balığa kıyasla enerji değeri daha düşüktür. Yağ içeriği yalnızca balık türüne göre değil aynı balık türü içerisinde mevsim değişiklikleri, beslenme özellikleri, suyun tuz oranı gibi sebeplerle de değişkenlik göstermektedir. Bundan dolayı balıkların yağ içeriğiyle ilgili genel bir miktar belirlemek güçtür. Bu miktar %1-14 gibi geniş bir oranda farklılık gösterebilmektedir. Balık, düşük doymuş yağ asidine sahiptir. Aynı zamanda iyi sağlığı desteklediği bilinen omega-3 yağ asitleri içerdiği için dünyanın birçok yerinde insanlar tarafından yaygın olarak tüketilebilmektedir. Ayrıca balık, yetişkinler ve çocuklar için önemli bir demir kaynağıdır (Ikem ve Egiebor, 2005; Liu ve Chen, 2014).

Balıklar, yüksek protein içeriğine sahip besinlerdir ve %18-20 oranında protein içermektedir. En önemli proteinleri aktin ve miyosin balık etinde olması gerekmektedir. Bu proteinler kas dokusunda bir araya gelerek aktomyosini oluşturmaktadırlar. Bütün bunların dışında albüminde balık etinde

bulunan temel proteinler içerisinde bulunmaktadır. Balık etindeki proteinler esansiyel aminoasitlerin bütün hepsini bulundurmaktadır. Elzem aminoasitlerden zengin balık eti biyolojik kalitesi yüksek besinler içerisinde yer almaktadır (Varol, 2011; Fang ve ark., 2016).

3.4. Ağır Metallin Balık Organizması İçerisine Alınması ve Taşınması

Ağır metaller insanlar tarafından hava, su ve besin zinciri aracılığıyla alınabilmektedir. Canlılar tarafından metaller belirli bir konsantrasyon düzeyi üzerine çıktığında hücrenin metabolizmasını ve gelişmesini olumsuz yönde etkileyerek, toksik etki yapmaktadır. Ağır metallerin; Pb, As, Hg, Cd gibileri çok az miktarı bile zehirli ve en önemlisi ölümcül etki gösterebilmektedir. Zn, Fe, Cu gibi ağır metaller ise uygun dozlarda canlının hayatta kalması için önemli olan metallerdir. Bu metaller organizma aracılığıyla yeteri kadar alınmadıklarında farklı türde bozukluklar meydana gelmektedir. Ağır metallerin canlı organizmasında yaşamsal fonksiyonlar için gereken miktardan fazla ağır metal birikmesi dokularda tahribata sebep olmaktadır. Bu durum doku ve organların görevlerini yapmamalarına neden olmaktadır. Su ortamlarında belirli bir denge şeklinde olan ağır metaller, endüstriyel ve kentsel alanlarda yoğun bir şekilde bulunmaktadır. Ağır metaller suda organik kirlenmenin başlıca kaynağıdır. Balıklar kirli sularda sürekli kimyasallara maruz kalmaktadır. Su içerisinde ağır metaller kolay çözündüklerinden dolayı su organizmaları aracılığıyla oldukça basit bir yolla alınabilmektedir. Basit yolla alınabildikleri için canlıların proteinlerine güçlü bir şekilde bağlanabilmektedir (Taylan ve Özkoç, 2007; Köse, 2007).

Su organizmaları canlı vücuduna metalleri solunum yoluyla solungaçlardan, deri yoluyla ve besinler ile sindirim sistemi yoluyla üç şekilde alabilmektedirler. Su etraftaki metallerin canlı vücuduna alınmasında geniş bir yüzeye sahip olması özelliği ile solungaçların rolü oldukça önemlidir. Balıklar ağız yardımıyla suda bulunan oksijeni kılcal damarlar aracılığı ile almaktadır. Balıklar bu işlemi yaparken askıda kalmış ve suda çözünen maddeleri vücut içerisine alabilmektedir. Deri aracılığıyla sıklıkla zehirli maddelerle temasta olan vücut yüzeyidir. Vücut yüzeyinin sık sık temasta olmasına rağmen deri ağır metal için çok fazla geçirgen değildir. Bu sebeple zehirlenme daha az görülmektedir. Besin zinciri yardımı ile de ağır metal suda bulunan plankterlerden veya farklı türde organizmalardan besin zincirinin en üst kısmında yer alan balıklara geçebilmektedir (Köse, 2007; Delice, 2016).

Balıklardaki ağır metallerin konsantrasyonları, balık türüne ve balığın beslenme şekline ve vücut içerisine alınmış metale bağlı olmaktadır. Bu durum balığın dokusu ve organları arasında farklılıklara sebep olabilmektedir (Delice, 2016).

3.5. Balık Tüketimi ve Ağır Metallerle Arasındaki İlişki

Deniz ürünlerinde bulunan metallere bir kısmı düşük konsantrasyonda insan yaşamı için gerekli olabilmektedir fakat yüksek konsantrasyonlarda da toksik etki göstermektedir Toksik elementler, uzun bir süre boyunca vücuda alındığında düşük konsantrasyonda bile çok zararlı olabilmektedir (Kiceniuk ve Ray, 1994; Oehlenschlager ve Bremmer 2002).

Balıkçılık ürünleri insanlar tarafından yaygın olarak tüketildiğinden, balıkçılık ürünlerinin ağır metal içeriği iyi belirlenmelidir. Suda yaşayan besin zincirindeki son halka balık olduğundan, birçok balık türündeki ağır metal konsantrasyonları, su ortamının metal içeriği ile ilgili olarak belirlenmektedir. Sanayileşme, yaşam kalitesinin yanı sıra genel teknolojiyi de geliştirmiş ancak sudaki metal konsantrasyonlarında da artışa neden olmuştur. Balıklar insan için en önemli ağır metal kaynaklarından birini temsil edebilmektedir. Bu nedenle, ticari deniz ürünlerindeki ağır metal yükünün belirlenmesi, gıda arzının güvenliğini sağlamaya ve insan maruziyetini en aza indirmeye yönelik gözetim programlarının geliştirilmesi için yararlı bilgiler sağlayabilmektedir (Dural ve ark.,2007; Uluozlu ve ark., 2007; Yılmaz, 2009).

KAYNAKÇA

- AR, Kraaijeveld, Limentani EC, and H. C. J. Godfray Basis of the trade-off between parasitoid resistance and larval competitive ability in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sci.* 2001;268(1464),259-261.
- Ajayi IA, Oderinde RA, Kajogbola DO, Uponi JI. Oil content and fatty acid composition of some underutilized legumes from Nigeria. *Food Chem.* 2006;99(1):115-120.
- Alak G, Kocaman ME. Sağlıklı Beslenmede Su Ürünlerinin Yeri. Gıda Kongresi. Erzurum-Türkiye. 2008;10:21-23.
- Alhas E, Oymak SA, Akın KH. Heavy metal concentrations in two barb, *Barbus xanthopterus* and *Barbus rajanorum mystaceus* from Atatürk Dam Lake, Turkey. *Environ Monit Assess.* 2009;148(1):11-18.
- Akalın S. Farklı İçeriğe Sahip Konserve Balıkların Ağır Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Haccettepe Üniversitesi;2018.
- ATSDR. Agenc for Toxic Substances and Disease Registry. [İnternet] 2003 (Erişim tarihi 03 Temmuz 2016) Erişim adresi <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaq.html>.
- ATSDR. Agency for Toxic Substances Disease Registry. Toxicological Profile for Arsenic. 2007.
- Aygenel G. Potasyum metabolizması bozuklukları. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2018;12(1), 31-42.
- Baysal A. Beslenme. 14. Baskı. Ankara: : Hatipoğlu Basım ve Yayım San. Tic.Şti;2012.
- Bird RP, Eskin NM. The emerging role of phosphorus in human health. In *Advances in Food and Nutrition Research.* Vol 96. Academic Press. 2021;27-88.
- Brown A. 2000. Uderstanding Food, Fish and Shellfish. Wordsworth/Thomson, Learning. USA. 2000;299-318.
- Codex alimentarius commission. World Health Organization. 61. Series. Geneva. 2009.
- Cormick G, Belizán J. M. Calcium intake and health. *Nutrients.* 2019;11(7):1606.
- Çelebi H, Gülden GÖK. Topraklarda otoyal ve trafik kaynaklı ağır metal kirliliğinin değerlendirilmesi. *Pamukkale Üniv Müh Bilim Derg.* 2018;24(6):1169-1178.
- Çelik U, Oehlenschläger J. High contents of cadmium, lead, zinc and copper in popular fishery products sold in Turkish supermarkets. *Food control.* 2007;18(3),258-261.
- Çelik U, Cakli S, Oehlenschlager J. Determination of the lead and cadmium burden in some northeastern Atlantic and Mediterranean fish species by DPSAV. *Eur Food Res Technol.* 2004;218(3):298-305.
- Delice HR, Giresun İlinde Tüketilen Bazı Balık Türlerinde Protein, Yağ, Nem, Kül ve

- Ağır Metal Analizleri [Yüksek Lisans Tezi]. Giresun: Giresun Üniversitesi;2016.
- Dural M, Göksu MZL, Ozak AA. Investigation of heavy metal levels in economically important fish species captured from the Tuzla lagoon. Food Chem. 2007;102(1):415-421.
- Duran A, Tüzen M, Soylak M. Assessment of trace metal concentrations in muscle tissue of certain commercially available fish species from Kayseri. Environ Monit Assess. 2014;186(7):4619-4628.
- EFSA (European Food Safety Authority), Tolerable Upper Intake Levels For Vitamins and Minerals Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies; 2006.
- Elinder CG, Friberg L, Kjellstrom T, Nordberg G, Oberdoerster G. Biological Monitoring of Heavy Metals; Geneva: WHO,1994:78.
- FDA, Total diet study statistics on element results. Washington, DC: US Food and drug administration;2000
- Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, Hurst. Selenium in human health and disease. Antioxidants redox signaling. 2011;14(7):1337-1383.
- Fang HW, Huang L, Wang JY, He GJ, Reible D. Environmental Assessment of heavy metal transport and transformation in the Hangzhou Bay China. J. Hazard Mater. 2016;302:447-457.
- Fairweather-Tait SJ, Faulks RM, Fatemi SJA, Moore GR. Aluminium in the diet. Human Nutrition. Food Sci Nutrition.1987;41:3-4:83-192.
- Faroon O, Ashizawa A, Wright S, Tucker P, Jenkins K, Ingerman L. Toxicological profile for cadmium, Atlanta. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR);2012.
- Galal-Gorchev H. Dietary intake, levels in food and estimated intake of lead, cadmium and mercury. Food Add Contam. 1993;10(1):115-128.
- Ghaemi, A, Torab-Mostaedi M, Ghassabzadeh H, Ghannadi Maragheh M. Removal of strontium and barium from aqueous solutions by adsorption onto expanded Perlite. Canada. J. Chem. Eng. 2011;89(5):1247-1254.
- Huang Y. Daily dietary selenium intake in a high selenium area of Enshi, China Nutrients. 2013;5(3):700-710.
- Ikem A, Egiebor NO. Assessment of trace elements in canned fishes (mackerel, tuna, salmon, sardines and herrings) marketed in Georgia and Alabama (United States of America). J Food Composition Analysis. 2005;18(8):771-787.
- Kar M. Yamula Barajı (Kayseri) Su, Sediment ve Tatlı Su Kefali (*Squalus Cephalus*) Örneklerinde Ağır Metal Düzeylerinin Mevsimsel Değişiminin İncelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Kayseri. Erciyes Üniversitesi;2011
- Kara A. Giresun Sahil Yolundan Alınan Yağmur Suyu Örneklerindeki Ağır Metal Kirliliği [Yüksek Lisans Tezi] Giresun. Giresun Üniversitesi;2013.

- Kaya Y, Duyar HA, Erdem ME. Balık Yağ Asitlerinin İnsan Sağlığı İçin Önemi E.Ü. Su Ürünleri Dergisi. 2004;21(4):365-370.
- Khansari FE, Ghazi-Khansari M, Abdollahi M. Heavy metals content of canned tuna fish. Food Chem. 2005;93(2):293-296.
- Komleh K, Hada P, Pendse AK, Singh PP. Zine, copper and manganese in serum, urine and stones. Int Urology and Nephrology. 1990;22,113-118.
- Köse E. Enne Barajı'nda Yaşayan Balıklarda Ağır Metal Birikiminin Araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Kütahya. Dumlupınar Üniversitesi;2007.
- Köse E, Uysal K. Cinsi olgunluğa erişmemiş pullu sazan (*Cyprinus carpio L.*, 1758)'ların kas, deri ve solungaçlarındaki ağır metal akümülyasyon oranlarının karşılaştırılması. Dumlupınar Üniv Fen Bil Derg. 2008;17:19-26.
- Küfeli TA. Sakarya İlindeki Nehir, Göl, Akarsu ve Deniz Sularındaki Toplanan Balık Türlerinin Kas Dokularında Eser Element Düzeylerinin Belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Sakarya. Sakarya Üniversitesi; 2016.
- MAFF, Monitoring and surveillance of non-radioactive contaminants in the aquatic environment and activities regulating the disposal of wastes at sea. Aquatic Environment Monit Report 47 Directorate of Fisheries Research, Lowestoft.1994.
- Mahurpawar, M. Effects of heavy metals on human health. Int J Res Granthaalayah. 2015;530:1-7.
- Medeiros RJ, Santos LMG, Freire AS et al. Determination of inorganic trace elements in edible marine fish from Rio de Janeiro State, Brazil. Food Control. 2012;23(2):535-541.
- Morgano MA, Rabonato LC, Milani RF et al. Assessment of trace elements in fishes of Japanese foods marketed in São Paulo (Brazil). Food Cont. 2011;22(5):778-785.
- Mumford JL, Wu K, Xia Y, Kwok R, Yang Z, Foster J, Sanders Jr W. E. Chronic arsenic exposure and cardiac repolarization abnormalities with QT interval prolongation in a population-based study. Environmen Health Perspectives. 2007;115(5):690-694.
- Peng Q, Nunes LM, Greenfield BK, Dang F, Zhong H. Are Chinese consumers at risk due to exposure to metals in crayfish. A bioaccessibility-adjusted probabilistic risk assessment. Environmen İnt. 2016;88:261-268.
- Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. Int J environmen research and public health. 2010;7(4): 1342-1365Turan H, Kaya Y, Sönmez G. Fish meat value and place of human health (in Turkish With English Abstract). Ege J Fisheries and Aquatic Sci. 2006;23:505-508.
- Seven T, Can B, Darende B, Ocak S. Hava ve toprakta ağır metal kirliliği. Ulusal Çevre Bilimleri Araştırma Dergisi. 2018;1(2), 91-103.
- Spring JA, Robertson J, Buss DH. Trace nutrients, 3. Magnesium, copper, zinc, vitamin B6, vitamin B12 and folic acid in the British household food supply. British J Nutrit. 1979;41(3):487- 493

- Taylan ZS, Özkoç HB. Potansiyel ağır metal kirliliğinin belirlenmesinde akuatik organizmaların biokullanılabilirliği. *Balıkesir Üniv Fen Bil Derg.* 2007;9(2):17-33.
- Tekin-Özan S, Kir İ. Seasonal variations of heavy metals in some organs of carp (*Cyprinus carpio* L., 1758) from Beyşehir Lake (Turkey). *Environmental Monit Assess.* 2008;138(1):201-206.
- TGK(2011). Türk Gıda Kodeksi Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği Resmi Gazete,29.12.2011;Sayı:28157, Ankara.
- TGK (2017). Türk Gıda Kodeksi Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği. Resmi Gazete, 26.01.2017; Sayı: 29960, Ankara.
- Tosun E. Hastalık Tedavisinde Kullanılan Bazı Meyve ve Sebzelerin Dokularında Eser Element ve Mineral Tayini [Yüksek Lisans Tezi]. Malatya: İnönü Üniversitesi;2009.
- Tuzen, M. Determination of heavy metals in fish samples of the middle Black Sea (Turkey) by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Food Chem.* 2003;80(1):119-123.
- Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) (2015), "T.C Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031. Ankara; 2016."
- Uluozlu OD, Tuzen M, Mendil D, Soylak M. Trace metal content in nine species of fish from the Black and Aegean Seas, Turkey. *Food Chem.* 2007;104(2):835-840
- Uneyama C, Toda M, Yamamoto M, Morikawa K. Arsenic in various foods: cumulative data. *Food Addit Contam.* 2007;24(5):447-534.
- Uysal, K, Atalay, MA. 2007. DPÜ Göleti'nde Ekstansif Yetiştiriciliği Yapılan Aynalı Sazanların (*Cyprinus carpio*) Gelişimi ve Ağır Metal Akümülyasyon Oranlarının Değerlendirilmesi. Ulusal Su Günleri Sempozyumu, 16-18 Mayıs, Antalya-TÜRKİYE.
- Vargel C. Corrosion of aluminium. Elsevier, 2020.
- Varol M. Assessment of heavy metal contamination in sediments of the Tigris River (Turkey) using pollution indices and multivariate statistical techniques. *J hazardous materials.* 2011;195:355-364.
- Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A. D vitamini, kalsiyum mineral metabolizması, D vitaminin iskelet dışı etkileri ve kronik böbrek yetmezliğinde nutrisyonel D vitamini kullanımı. *Ankara Medical J*, 2014;14(4):162-171
- Yılmaz, F. The comparison of heavy metal concentrations (Cd, Cu, Mn, Pb, and Zn) in tissues of three economically important fish (*Anguilla anguilla*, *Mugil cephalus* and *Oreochromis niloticus*) inhabiting Koycegiz Lake-Mugla (Turkey). *Turkish J Sci Technol.* 2009;4(1).
- Żukowska J, Biziuk M. Methodological evaluation of method for dietary heavy metal intake. *J Sci.* 2008;73(2):21-29.
- World Health Organization. Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-third report of the joint FAO/ WHO expert committee on food additi-

ves, WHO technical series, no:837. Geneva, 1989.

WHO, Geneva, et al. Guidelines for drinking-water quality. World health organization 2011;216:303-304.

WHO, Guidelines for the study of dietary intakes of chemical contaminants. In Guidelines for the study of dietary intakes of chemical contaminants. 1985;100-100.

BÖLÜM 12

BALIKLARDA ZONOTİK HASTALIKLAR: ÖNLENMESİ VE KONTROLÜ

Gamze GÜLTEKİN¹



¹ (Dr.), Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Merkez, Laboratuvar, Aydın, Türkiye, e-mail: gbalat@adu.edu.tr
ORCID: 0000-0001-6236-6751

Balık ve su kaynaklı zoonotik hastalıklar, su ürünleri yetiştiriciliği ve balıkçılıkta dünya çapında önemli sorunlara sebep olmaktadır. Artan dünya nüfusu ve potansiyeli, küresel su ürünleri ve balık ticaretiyle birlikte, çevresel kirlenme riski ve insanlarda balık ve su kaynaklı zoonozların gelişme riskini de arttırmaktadır. Zoonozların önemli nedenleri arasında bakteriler, parazitler, virüsler ve mantarlar bulunmaktadır. Zoonotik bakteriyel etkenler iki ana gruba ayrılmaktadırlar: Gram pozitif (*Mycobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Erysipelothricaceae* familyaları) ve Gram negatif (*Aeromonadaceae*, *Vibrionaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Enterobacteriaceae* ve *Hafniaceae* familyaları). Başlıca parazitler etkenler arasında sestodlar (tenya; örneğin *Diphyllobothrium spp.*), trematodlar (örn. *Opisthorchis spp.*) ve nematodlar (yuvarlak kurt; örneğin *Anisakis spp.*) yer almaktadır. Ayrıca *Cryptosporidium spp.* gibi protozoon organizmalar da balık kaynaklı zoonotik patojenler olarak kabul edilmektedir. Basidiobolomikoz ve sporotrikoza neden olan iki grup mantar da insanlar için zoonotik risk oluşturmaktadır. Balıklardan kaynaklanan zoonozların çoğu, pişirilmemiş veya çiğ balık ürünlerinin tüketilmesiyle insanlara bulaşmaktadır. Bu nedenle, balık ve balık ürünlerinin termal (ısı/dondurma) işleme uygun şekilde işlenmesiyle zoonotik hastalıkların görülme sıklığı azaltılabilmektedir. Balıklarda zoonotik ajanların prevalansı mevsimsel olarak değişmektedir ve hem yabani hem de kültür balık popülasyonlarında patojenlerin prevalansını değerlendirmek için düzenli olarak izlenmeleri gerekmektedir (Zorriehzahra ve Talebi, 2021; Ziarati ve ark. 2022). Bu kitap bölümü balıklarda zoonotik etkenler/hastalıklar ile bunların kontrolü ve önlenmesine odaklanmaktadır.

1. Giriş

Zoonoz (zoonotik hastalık), hayvan türleri ile insanlar arasında bulaşıcı olan hastalıkları tanımlamaktadır. Bakteriler, virüsler, parazitler ve mantarlar da dahil olmak üzere bulaşıcı hastalıkların çeşitli etkenleri, yaralı veya aşınmış deri yoluyla nüfuz etme, yutma, hayvan ısırıkları, vektörler gibi farklı yollardan insanlara temas (solunum partiküllerinin solunması veya deri/mukoza teması) yoluyla bulaşabilmektedir. (Gauthier 2015).

Genellikle hayvanlarda bulunan patojenler, insanları doğrudan veya bir vektör aracılığıyla enfekte edebilmektedirler. Su canlılarıyla ilgili genel yargı, önemli kabul edilen az sayıda zoonotik hastalığın olduğu yönündedir (Shamsi 2019). Ortaya konulanlar için yıllık vaka sayısı, kampilobakteriyoz veya salmonelloz gibi hayvanlarda veya insanlarda görülen diğer zoonotik hastalıklarla karşılaştırıldığında azdır. Bu ifade doğru kabul edilse de, farkındalığın yetersizliği, izleme ve raporlama eksikliği nedeniyle bunun bir tahmin olma ihtimali vardır (Zorriehzahra ve Talebi 2021).

Suda yaşayan hayvanlarda bulunan birçok hastalık, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 'bir popülasyonda ilk kez ortaya çıkan ve görülme sıklığı

veya coğrafi aralıkta daha önce var olan ancak hızla artan bir hastalık' şeklinde tanımlanan hastalıklar olarak sınıflandırılabilir. Ortaya çıkan hastalıkların bir özelliği de zoonotik potansiyele ilişkin bilgilerin sınırlı olmasıdır. Zoonotik hastalık potansiyelinin mevcut olduğu durumlarda, bilginin sektöre ve kamuoyuna etkili ve hızlı bir şekilde yayılmasının sağlanması gerekmektedir. Bu da niteliksel bir risk değerlendirmesiyle yapılabilir. Değerlendirmenin gerçekleştirilmesinde etiyoloji, coğrafi dağılım, prevalans, insidans, eko-epidemioloji, klinik semptomlar, tanı testlerinin mevcudiyeti, zoonotik potansiyel ve insanların potansiyel maruz kalma kaynaklarının belirlenmesi yer almaktadır (Zorriehzahra ve ark. 2014).

Son yıllarda dünya nüfusu ve deniz ürünleri tüketiminin artmasıyla birlikte deniz ürünlerine olan talep de artış göstermektedir. Deniz ürünleri insanlar için önemli protein kaynaklarından biri olduğundan, balıkçılık ve su ürünleri yetiştiriciliği endüstrisi de dünya çapında sürdürülebilir bir büyüme göstermektedir (Shamsi 2019; Tran ve ark. 2019).

Deniz ürünlerinden kaynaklanan gıda zehirlenmelerinin yanı sıra suda yaşayan patojenlerin de insanlara bulaşması söz konusudur. Balıklarda ve etraflarındaki sularda bulunan birçok önemli faktör, hastalıkların insanlara bulaşma potansiyelini göstermektedir (Raissy 2017). Bağışıklık sistemi, su kaynaklı zoonotik hastalıkların oluşturabileceği şiddetin belirlenmesinde hayati bir rol oynamaktadır. İnsanda hastalıkların oluşmasına neden olan özellikle iki ana yol vardır. İlki, çiğ veya az pişmiş balık yemek ve enfekte balık dışkısı/mukus ile kontamine olmuş su veya diğer maddeleri yutmaktır. İkinci ise enfeksiyon etkeni ile açık yaralar veya deri çizilmesi/sıyrıkları yoluyla temas etmektir. Raissy (2017)'e göre balık kaynaklı zoonotik hastalıkların %46'sı ağız yoluyla bulaşırken, %15'inin birden fazla bulaşma yolu bulunmaktadır. Organizmalarla enfekte su tüketimi ve balıkların işlenmesi sırasında deri teması yoluyla bulaşma oranı ise sırasıyla %24 ve %19'dur (Raissy 2017).

Zoonotik hastalıkların ortaya çıkışı küresel sağlık için bir tehdit olup dünya çapında büyük zararlara neden olabilmektedir (Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2021). COVID-19 salgını, zoonotik hastalıkların, özellikle de potansiyel konakçı ve viral rezervuar görevi gören yaban hayatı ve hayvan türlerinin yayılmasında insan ve hayvan etkileşiminin önemini bir kez daha vurgulamıştır. Bulaşıcı hastalıklarla mücadele etmek için hastalığın ortaya çıkmasına neden olan belirli faktörleri ve mekanizmaları belirlemek önemlidir. Küreselleşme karşısında habitat kaybı, iklim değişiklikleri ve yaban hayatı ile hayvancılık sistemleri arasındaki bağlantılar, zoonotik hastalıkların yayılmasına katkıda bulunabilmektedir (Meurens ve ark. 2021).

Balık patojenlerinin insanlara bulaşmasında mikroorganizmaların türü (bakteri, virüs, parazit, mantar), bireyin sağlık durumu (vücutta açık yaraların varlığı, dikenlerin nüfuz etmesi, bağışıklığın zayıf olması) ve çevresel fak-

törler (kontamine su) gibi çeşitli nedenler rol oynamaktadır (Haenen ve ark. 2013). Balıkla ilişkili patojenler arasında en önemli bulaşıcı etkenler bakteri, parazit ve virüslerdir (Shamsi 2019; Meurens ve ark. 2021). Ayrıca *Cryptosporidium spp.* gibi protozoon organizmalar da insanlar için balık kaynaklı zoonotik risk olarak kabul edilmektedir. Dünya çapında tatlı su, kültür, deniz ve süs balıklarında çeşitli *Cryptosporidium* türleri tanımlanmıştır (Golomazou ve ark. 2021).

2. Bakteriyeel zoonoz etkenler

Balıkların ana zoonotik etkenleri çoğunluğu Gram negatif ve az sayıda Gram pozitif bakterilerden oluşmaktadır (Smith 2011; Gauthier 2015). Sağlık-lı balıklar, özellikle böbreklerinde ve bağırsaklarında bakteriyeel patojenler de barındırabilmektedir. *Vibrio* ve *Mycobacterium* türlerine bağılı enfeksiyon, ekonomik kaybın ana nedeni olarak kabul edilmekte ve balık üretiminde sınırlayıcı faktör olarak temsil edilmektedir (Regev ve ark. 2020). Balıklarda bakteriyeel zoonotik ajanların prevalansı yıllık olarak değişmektedir ve hem yabani hem de kültür balık popülasyonlarında patojenlerin prevalansını değerlendirmek için sürekli olarak takip edilmesi gerekmektedir (Regev ve ark. 2020). Ayrıca süs balıkları da yüksek oranda antimikrobiyal direnç gösteren bakteriyeel zoonotik etkenlerin kaynağını oluşturabilmektedir (Weir ve ark. 2012).

2.1. Mycobacteriaceae

Mycobacterium spp. Gram pozitif, aside dirençli, aerobik, hareketsiz pleomorfik basiller; insanlar, memeliler, sürüngenler ve balıklarla ilgili birçok patojen bakteriyi içeren Mycobacteriaceae familyasına aittir (Delghandi ve ark. 2020a, 2020b). Mikotüberküloz deniz, tatlı su ve acı su balıklarının yaygın bir hastalığıdır ve çiftliklerde ve serbest yaşayan balıklarda önemli bir ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (Hashish ve ark. 2018).

Balıklarda tüberküloz dışı *Mycobacterium* (NTM) enfeksiyonları dünya çapında 150'den fazla balık türünde tespit edilmiştir ve zoonotik olması sebebiyle halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Çoğu balık türü *Mycobacterium*'a duyarlıdır ve *Mycobacterium spp.* süs balıklarında da rapor edilmiştir (Puk ve Guz 2020). Enfekte balıkların klinik belirtileri, bakteri türlerinin çokluğu ve konakçı türlerinin geniş aralığı nedeniyle farklılık göstermektedir (Delghandi ve ark. 2020a). *Mycobacterium* türleri ile enfekte olmuş balıkların spesifik belirtileri uyuşukluk, pigmentasyon, karın şişliği, ekzoftalmi, deri lezyonları ve ölümdür (Smith 2011). Ancak enfeksiyonun dolaşım ve lenfatik sistem yoluyla yayılması nedeniyle enfeksiyon balıkların göz, solungaç, karaciğer, böbrekler, dalak gibi bazı organlarında da bulunmaktadır. Bulgular enfekte balıkta karaciğer, böbrek, dalak büyümesi ve iç organlardaki nodülleri de içerebilmektedir (Delghandi ve ark. 2020a). Enfekte ve asemptomatik balıklar uzun vadede bakterilerin taşıyıcıları veya yayıcılarıdır (Boylan 2011) ve insan

hastalıkları sıklıkla enfekte su canlıları ve suyla temas halinde ortaya çıkmaktadır. Yaklaşık 120 Mycobacterium türü bilinmektedir. Balık zoonozlarının en önemli nedenleri *M. avescens*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. septicum*, *M. peregrinum* ve *M. avium*'dur. Enfeksiyonlar akut ve kronik hastalıklara yol açabilmektedir (Smith 2011; Delghandi ve ark. 2020a). İnsanlarda bu mikobakterilerin neden olduğu hastalık genellikle deride granülomatöz ve/veya nekrotik lezyonlara, tendon ve kemik gibi derin doku enfeksiyonlarına yol açabilmektedir Sistemik solunum ve solunum dışı hastalıklar nadirdir ancak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkabilmektedir. Bazen artrit, osteomyelit ve bronşit oluşmaktadır (Delghandi ve ark. 2020a). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda mikobakteriyozis sistemik enfeksiyon ve ölüme kadar ilerleyebilmektedir (Boylan 2011). Mycobacterium virülans faktörleri arasında tip VII salgı sistemi, ESX genleri, sitozole erişilebilirlik ve hareketlilik ve hücreden hücreye göç için konakçı aktin polimerizasyonunun aktivasyonu yer almaktadır (Hashish ve ark. 2018). Mycobacterium'un çeşitli türleri arasında dört tür en yaygın olanıdır ve salgının ortaya çıkmasında anahtar rol oynamaktadır. Bu dört tür içinde en önemlisi *M. marinum* ve ardından diğer balık mikobakteriyel patojenleri olan *M. fortuitum*, *M. gordonae* ve *M. chelonae*'den oluşmaktadır (Phillips Savage ve ark. 2022).

Mycobacterium spp.'nin petshoplarda satılan tatlı su süs balıklarında bulunabilir ve besleyen kişiler için büyük risk oluşturabilir. Bu tür zoonotik patojenlerin varlığını tespit etmek ve bunların insanlara bulaşmasını önlemek için tek sağlık yaklaşımı gereklidir (Ziarati ve ark. 2022).

2.2. Streptococcaceae

Bir diğer Gram-pozitif bakteri ve zoonotik ajan Streptococcaceae ailesindedir. Bu bakteri ailesi, dünya çapında balıklar için tehdit haline gelen sistemik streptokokkozise neden olmakta, ekonomik zararlara ve halk sağlığı sorunlarına yol açmaktadır (Iregui ve ark. 2016). Bu bakterilerin, balıklarla temas sırasında ortaya çıkan zoonotik ajanlar ve insan patojenleri olduğu düşünülmektedir (Ziarati ve ark. 2018). Çiftlik balık türlerinde meningoensefalit ve ölüm raporları bulunmaktadır. Ayrıca bakteriler, tatlı ve tuzlu su balıkları arasında yüksek hastalık ve ölüm oranlarına neden olmaktadır. Hem yatac hem de dikey bulaşma raporu edilmektedir (Novotny ve ark. 2004).

İnsana bulaşma yolları arasında hastalıklı veya ölü balıklarla doğrudan temas ve kirli su ile dolaylı temas bulunmaktadır. Balık streptokokozuna neden olan başlıca bakteriler arasında *S. agalactiae*, *S. difficile*, *S. difficilis*, *S. disgalactiae*, *S. iniae* ve *S. shiloi* yer almaktadır. Ayrıca tatlı su ve deniz balıklarında, insanlarda ve kurbağalarda grup B Streptococcus (GBS) ST283 suşları tespit edilmiştir (Zadoks ve ark. 2020). Hastalığın klinik belirtileri balık türüne göre değişmektedir. Yine de en sık görülen belirtiler; ekzoftalmi, karın

şişliği, oryantasyon kaybı, düzensiz yüzme, anoreksi, gözlerde bulanıklık, deride koyulaşma ve kanama ve sonuçta ölümdür (Boylan 2011). Streptococcus, klinik semptomlara ve dengesiz yüzme davranışına bağlı olarak balıklar için nörotropik bir ajan olarak kabul edilmektedir. Bakteriler karaciğerde, solungaçlarda, böbreklerde, dalakta ve balığın patojenlere karşı savunması için gerekli olan dokularda bulunmaktadır. Streptococcus patojenitesi üzerine yapılan araştırma, *S. agalactiae*'nin ana giriş kapısının gastrointestinal sistem olduğunu ve bakterinin mukoza ve bağırsak katmanlarını geçebildiğini göstermektedir (Iregui ve ark. 2016). Streptococcus virülans faktörleri arasında yüzey proteinleri, kapsüler polisakkaritler ve salgılanan ürünler yer almaktadır. Bakteriyel yüzey proteinleri fagositik aktiviteyi engellemek için insan fibrinojenine ve immünooglobulinlere de bağlanabilmektedirler. Bakteriyel peptidaz C5 ve proteaz, sırasıyla kompleman bileşeni C5A ve interlökin-8 kemokinini bozarak kemotaktik sinyalleri yok ederek fagosit toplanmasını engellemektedir. Bakteriyel streptolizin lenfositleri, eritrositleri ve nötrofilleri yok etmektedir. Hücre etrafındaki polisakkaritlerin ve hücre dışı ekzopolisakkaritlerin sentezi, daha fazla yapışmaya (ve toksik maddelere karşı dirence) katkıda bulunmaktadır. Bakteriyel a-anolaz fibrin pıhtılarını yok ederek bakteriyel yayılmayı kolaylaştırmaktadır (Ziarati ve ark. 2022). İnsanlarda, enfekte canlı ve öldürülmüş balıkların işlenmesi; selülit, endokardit, menenjit, ciddi sistemik enfeksiyonlar, iltihaplı ülserler, septisemi, artrit, lenfadenit (Haenen ve ark. 2013) ve nadiren ölüme (Smith 2011) sebep olabilmektedir. *Streptococcus iniae* (ilk olarak 1970'lerde Amazon tatlı su yunuslarından izole edilmiştir) dünya çapında deniz patojeni bir bakteridir ve yüksek yaygınlığı nedeniyle (yabani deniz balıklarında yaklaşık %10 genel yaygınlık) deniz balıkçılığı için en büyük tehditlerden biri olarak kabul edilmektedir (Berzak ve ark. 2019).

2.3. Erysipelotrichaceae

Erysipelothrix, balık zoonozlarıyla ilişkili Gram pozitif bir bakteridir. Deniz memelileriyle ilişkisi olup, deri hastalıklarına veya akut sepsise sebep olabilmektedir (Boylan 2011). Bu ailenin en önemli üyesi, hayvanlarda ve insanlarda hastalığa neden olan ve deriyi, bağ dokularını ve damar duvarlarını hedef alan *E. rhusiopathiae*'dir. Klinik belirtiler arasında nekrotizan dermatit, miyozit ve selülit yer almaktadır. Son zamanlarda süs balıklarında ortaya çıkan bir türü olan *E. piscisarius*'un balıklarda görüldüğü rapor edilmiştir (Pomaranski ve ark. 2020). Bu organizma, balıklarda görülen bir toprak saprofitidir ve sıcak mevsimlerde balık satıcıları/işleyicilerinde kolayca erizipeloidin oluşumuna neden olabilmektedir (Novotny ve ark. 2004). Bakteriyi içeren balık mukusunun taze veya ölü balıklara dokunulması sonucu insanlara bulaşmasıyla bakteriyel enfeksiyon insanda görülmektedir (Boylan 2011). *E. rhusiopathiae* balıklarda herhangi bir hastalığa neden olmamakla birlikte balığın dış mukusunda uzun süre hayatta kalması nedeniyle insanlara bula-

şabilmekte ve erizipeloid hastalığına neden olabilmektedir (Nielsen ve ark. 2018). Bu nedenle Erysipelothrix'in neden olduğu insan enfeksiyonları, enfekte hayvanlarla ve bunların ürünleri veya atıklarıyla temasla ilişkilidir (Ziarati, 2022). *E. rhusiopathiae* septisemiye, deri enfeksiyonuna (çoğunlukla ellerde) ve endokardite neden olmaktadır. Balıkçılar ve veterinerler Erysipelothrix enfeksiyonlarına karşı yüksek risk altındaki kişiler arasındadır. 2017 yılında Norveç kıyılarındaki çalışmalarla ilişkilendirilen bu bakteriye bağlı olarak insanlarda ilk endokardit hastalığı rapor edilmiştir (Nielsen ve ark. 2018).

2.4. Vibrionaceae

Vibrio türleri, hayvanlarda ve insanlarda vibriosise neden olan Gram-negatif bakteriler olup, su ürünleri yetiştiriciliği uzmanları ve su ürünleri tüketicilerinde zoonotik risk oluşturmaktadır. Öte yandan vibriosis balıklarda potansiyel olarak tehlikeli bir hastalık olduğundan, kültür sistemlerinde antibiyotiklerin yüksek dozda kullanımı bakterilerdeki antibiyotik direncini artırmaktadır (Ziarati ve ark. 2022). Vibrio türleri aynı zamanda acı ve tatlı sularda da bol miktarda bulunur ve insanlarda oluşturduğu enfeksiyonlar, deri lezyonları ve kontamine balıkların yenmesi yoluyla meydana gelmektedir. *V. cholerae*, *V. alginolyticus*, *V. vulnificus*, *V. damsela*, *V. hollisae*, *V. metschnikovi* ve *V. parahaemolyticus* türleri insanları enfekte etmektedir (Boylan 2011). Enfekte balıklarda arasında ise *V. alginolyticus*, *V. anguillarum*, *V. campbellii*, *V. harvey*, *V. vulnificus* ve *V. parahaemolyticus* türleri yer almaktadır (Huzmi ve ark. 2019). Deniz balıklarındaki önde gelen Vibrio türleri *V. vulnificus* ve *V. parahaemolyticus*'tur ve en yaygın insan enfeksiyonlarına *V. cholerae*, *V. vulnificus* ve *V. parahaemolyticus* neden olmaktadır. Vibrio ile enfekte balıkların klinik belirtileri genellikle spesifik değildir ve uyuşukluk, deri lezyonları, ekzoftalmi ve ölümü içermektedir (Smith 2011). Ayrıca dalak şişmesi, karın sulanması, bağırsak iltihabı, epidermal kanama, pul dökülmesi, pop-eye ve kuyruk çürümesi gibi diğer semptomlar da rapor edilmiştir (Huzmi ve ark. 2019). Vibriosis, konağı etkileyebilen ve ölüme yol açabilen; deri, yüzgeçler, solungaçlar ve anüs yoluyla giriş; doku ve konakçı hücrelerin tahrip edilmesi ve çıkış şeklinde üç ana aşamadan oluşmaktadır. Bazı Vibrio virülans ajanları arasında sideroforlar, hücre dışı ürünler (ECP'ler), hidrolitik enzimler ve toksinler bulunmaktadır. Vibriosise karşı direnç; patojen, konakçı ve çevrenin etkileşimine bağlıdır ancak bazı Vibrio türlerinde balık ölümlerinin yaklaşık %100 olduğu yönünde raporlar bulunmaktadır (Jun ve Woo 2003).

Vibrio türlerinin balıklardan insanlara bulaşması; lezyonlar, septisemi, eritem ve doku nekrozu gibi hastalıklara neden olabilmektedir. Tüketicilerin çiğ balık eti dilimleri gibi tüketime hazır deniz ürünlerine yönelik artan tercihi, *V. parahaemolyticus*'a bağlı deniz ürünlerinden kaynaklanan hastalıklara neden olabilmektedir (You ve ark. 2021). *V. vulnificus* halk sağlığını ilgilendiren önemli bir zoonotik patojendir. Çiğ kabuklu deniz hayvanlarının tüketilmesinden sonra insanlarda birincil septisemiye neden olabildiği

bildirilmektedir. Ayrıca yaraların deniz suyuna maruz kalması durumunda sekonder septisemiye de neden olabilmektedir (Ziarati ve ark. 2022).

2.5. Aeromonadaceae

Aeromonas, balıkların bir diğer Gram-negatif patojenidir ve enfeksiyonları, çevresel stres ve zayıflığa kadar asemptomatik kalmaktadır. Hem Aeromonas hem de Vibrio benzer şekilde balıkları enfekte eder ancak Aeromonas tatlı su balıklarında yaygın olan türdür, Vibrio türleri ise tatlı suyun yanı sıra acı su, nehir ağzı ve denizde de bulunmaktadır. Her iki bakteri de insan sağlığı açısından tehlikeli olabilmektedir (Boylan 2011). Balıklar, Aeromonas'ın insanlara bulaşmasında temel bir rol oynamaktadır. Zoonotik potansiyeli olduğu bildirilen türler arasında *A. hydrophila*, *A. caviae*, *A. jandaei*, *A. sorbia*, *A. salmonidae* ve *A. veroni* bulunmaktadır. Bunlar arasında en yaygın patojen *A. hydrophila*'dır (Boylan 2011). Günümüzde *A. jandaei* ve *A. veroni* gibi bazı balık patojenleri balıklarda *A. hydrophila* gibi semptomlara neden olabilmektedir. *A. hydrophila* ayrıca zayıf balıklarda ikincil bir enfeksiyon olarak fırsatçı hastalığa da neden olabilmektedir. Karaciğer, böbrek, solungaç, mide ve dalak gibi organlarda histopatolojik değişiklikler görülmektedir (AlYahya ve ark. 2018). Aeromonas ile enfekte balıkların bazı klinik belirtileri arasında deride ve yüzgeçlerde petesiler, deri ülserleri, aritmiler, anoreksi, ekzoftalmi ve karın şişliği yer almaktadır. Aeromonas virülans faktörleri arasında enzimler, enterotoksin, hemolizin, adezin, flagella, lipopolisakkarit, salgı sistemleri ve çekirdek algılama yer almaktadır (Jin ve ark. 2020). Ayrıca Aeromonas türleri, insanlarda enfeksiyon nadir olmasına rağmen, ülser veya sindirim yoluyla insanlara bulaşabilmektedir. Bireylerdeki bazı klinik etkiler kas nekrozu, selülit ve septisemidir. İnsanlarda hastalığın klinik belirtileri arasında enfeksiyon bölgesinde ödem ve şişlik yer almaktadır (Boylan 2011). Ayrıca Aeromonas insanlarda bakteriyemi, solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, sepsis, idrar yolu enfeksiyonları ve ishale neden olabilmektedir. Aeromonas'ın çoklu antibiyotik direnci, insanlarda ve suda yaşayan hayvanlarda ortaya çıkan genel sağlık sorununun kanıtıdır (Odeyemi ve Ahmad 2017).

2.6. Pseudomonadaceae

Pseudomonas fırsatçı bir Gram-negatif basildir ve aynı zamanda gıda zehirlenmesinin de nedenidir. Balığın doğal mikrobiyotasının bir parçası olarak stresli durumlarda balıklar için tehdit oluşturabilmektedir (Algammal ve ark. 2020). Bununla birlikte, genetik esnekliği ve farklı ortamlara uyum yeteneği yüksek olan bakteriler, çevrede, çeşitli hayvanlarda ve insanlarda her yerde bulunabilmektedir. Bu hareketli bakteri, enzimler, pili, flagella, LPS, çekirdek algılama ve inflamatuvar-invazif süreçleri güçlendiren ve bakterilerin daha hızlı yayılmasını güçlendiren virülans faktörleri gibi birçok virülans faktörüne sahiptir. *P. fluorescent*, su ortamında, sağlıklı balıkların sindirim florasında ve su ortamı ile balıkların doğal mikrobiyotasında fırsatçı bir patojen

olarak bilinmektedir (Algammal ve ark. 2020). Tatlı su ve denizde *Pseudomonas* septisemisinin bulunduğuna dair bir rapor bulunmaktadır (Guzman ve ark. 2013). Balıklardaki septisemik etkenler arasında *P. aeruginosa*, *P. anguilli septika*, *P. putida* ve *P. fluorescens* bulunmaktadır. Gözlenen klinik belirtiler arasında vücut yüzeyinde düzensiz kanamalar, ekzoftalmi, göz bulanıklığı, pulların ayrılması, derinin koyulaşması, solungaçların tıkanması, ülserasyon ve karın şişliği yer almaktadır. Semptomların çoğu bakteriyel hücre dışı enzimler ve yıkıcı toksinlerden kaynaklanmaktadır (Elham ve ark. 2017).

2.7. Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae ailesi, insanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olan türleri içermektedir. Balıkların zoonotik ajanları olarak bilinen bu ailenin üyeleri arasında *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve *Salmonella* yer almaktadır. Bu Gram-negatif basiller su ortamlarında ve balıkların sindirim sisteminde bulunmaktadır (Boylan 2011). İnsanlarda bu bakterilerle enfeksiyonun en yaygın kaynağı, bakterilerin ve/veya sistemik enfeksiyonların giriş noktasında enfeksiyon ve iltihaplanmaya neden olan açık yaralar, balıklara dokunma veya çiziklerdir (Smith 2011). Öte yandan, bu aileye ait bazı bakterilerin gıda kaynakları yoluyla insanlara bulaştığı enfeksiyonlar da vardır; örneğin ithal kurutulmuş balık tüketimi nedeniyle *S. typhimurium* enfeksiyonu bulunmuştur (Novotny ve ark. 2004).

Çeşitli balık türlerinin *E. coli* suşları ile enfeksiyonu, balıkların su kaynaklarında bu bakterinin yeni bir vektörü olduğunu göstermektedir. Balıklar farklı *E. coli* türlerini flora olarak tutup bunları diğer su kaynaklarına aktarabilmektedirler (Guillen ve Wrast 2010). *E. coli* bir balığın doğal mikrobiyotası olmasa da sıklıkla balığın sindirim sisteminden izole edilmektedir. Ayrıca kontamine ortamlarda *E. coli*'nin solungaç, böbrek, kas ve mesane gibi diğer balık dokularına da infiltre olduğu gözlenmiştir (Barbosa ve ark. 2014). Bu tür enfeksiyonlar mevsimlere, kişinin balıkla temasına, kontamine çevreye ve kişinin bağışıklık durumuna bağlıdır. *Escherichia coli*, balık veya su ürünleri yoluyla bulaşan zoonotik enfeksiyonların nedenlerinden biridir. Patojenik olmayan suşların çoğu, bağırsaktan idrar yolu veya peritonyum gibi diğer organlara yayılırsa patojenik hale gelmekte; ancak patojen olmayan suşlar balıklarda toksin üreterek ishale veya gıda zehirlenmesine neden olmaktadır. Bazı *E. coli*'lerin [enterotoksijenik (ETEC), enteropatojenik (EPEC)] farklı ülkelerden izole edilen zoonotik ajanlar olduğuna dair bildirimler bulunmaktadır (Cardozo ve ark. 2018).

Salmonella enterica alt türü enterica balık, su ürünleri ve su yoluyla bağırsak hastalıklarının gelişmesinde etkilidir. *Salmonella* yaygın bir balık bakterisi değildir ve ortaya çıkışı su kalitesine ve su ortamına bağlıdır. Balıklar, bakterileri vücudun yüzeyinde veya bağırsaklarında tutan asemptomatik konakçılar haline gelebilmektedir. Bazı çalışmalara göre balık ve sulardan izole

edilen Salmonella türleri arasında *S. eastbourne*, *S. give*, *S. colindale*, *S. bredeney*, *S. poona*, *S. schwarzengrund* ve *S. llandoff* bulunmaktadır. İnsan salmonellozu enfekte balıkların tüketimine bağlıdır; en yaygın nedeni *S. typhimurium* ve *S. enteritidis*'tir. Bunların virülans faktörleri arasında proteinler, salgı sistemleri, fagosit içi proliferasyon, doku canlılığı ve bağırsak lümen transferi yer almaktadır. Salmonella'nın balık sindirimindeki kalıcılığı ve dışkıdaki varlığı, çevre kirliliğinin ve bakteri yayılımının önemli bir nedenidir (Traore ve ark. 2015). Salmonella ile enfekte balıkların tüketimi gastroenterit, karın krampları, ateş ve bakteriyemi gibi semptomlara neden olmaktadır. Salmonella ile enfekte tütsülenmiş balıklar da bakterileri deri, solungaçlar ve bağırsaklar yoluyla insanlara aktarabilmektedir (Bibi ve ark. 2015). Salmonella enfeksiyonu aynı zamanda sepsis, karın ağrısı, ishal ve kusma gibi klinik komplikasyonlara da neden olmaktadır (Lehane ve Rawlin 2000).

Baraj, deniz suyu, sediment ve karides ve tatlı su balıklarının bağırsak içeriklerinden toplanan işlenmemiş su örneklerinden *Klebsiella pneumoniae* ve *K. oxytoca* izole edilmektedir (Gündoğan 2014). Hindistan'da yetiştirilen balıklardan *K. pneumoniae*'nin kuyruğa yakın klinik hemorajik komplikasyonlarla ve hepatositlerde vakuolasyon ve nekrozla izolasyonu ve tanısı rapor edilmektedir. *Klebsiella spp.*'nin çoklu ilaç direncinin zoonotik doğasından dolayı insanlara bulaşması konusunda endişeler bulunmaktadır (Das ve ark. 2018). Süs balığı sazan balığının deri lezyonlarından *Klebsiella* izolasyonu, bulaşıcı sürecin gıda işleyicilerinin yetersiz hijyeninden kaynaklandığını ortaya çıkarmaktadır (Oliveira ve ark. 2014).

Tatlı su ve deniz balıklarında enfeksiyona neden olan bir diğer Gram negatif bakteri ise *Yersinia*'dir. Şiddetli septisemi, enterik kızıl ağız hastalığının nedeni olan *Y. ruckeri*'nin son yıllarda dramatik bir şekilde arttığı görülmektedir. İlk belirtiler *Aeromonas* ve *Pseudomonas*'ın neden olduğu septisemiye benzer, ancak balıklar daha koyu bir vücuda ve daha az iştaha sahiptir. Ayrıca ekzoftalmi, kanama, ağızda kızarıklık, böbrek ve dalakta şişme gibi başka belirtiler de bulunmaktadır. Bu bakterinin virülansı, salgı sistemi, pili, enzimler, toksinler, dış zar proteinleri, flagella, demir edinim sistemi, ısıya duyarlılık faktörü ve biyofilm oluşumu gibi faktörlere bağlıdır (Wrobel ve ark. 2019).

2.8. Hafniaceae

Hafniaceae, Enterbacterales takımına ait hareketli, anaerobik, Gram negatif çubuk bakterilerden oluşan bir familyadır. Bu ailenin üç cinsi *Hafnia*, *Edwardsiella* ve *Obesumbacterium*'dur (Adeolu ve ark. 2016). *Edwardsiella* suda yaşayan hayvanlar için patojendir ve özellikle edwardsiellosis adı verilen sistemik balık hastalığına neden olmaktadır (Yu ve ark. 2012). *Edwardsiella* şimdiye kadar su ürünleri yetiştiriciliği endüstrisinde ciddi ekonomik sorunlara yol açmış olup bu durum, yüksek ortam sıcaklıklarında ve daha yüksek organik madde konsantrasyonlarında balıklar üzerinde daha büyük

bir etkiye sahiptir. 1980 yılına kadar Edwardsiella yalnızca bir tür içermektedir, *E. tarda*, ancak günümüzde beş tür tanınmaktadır, yani üç eski tür: *E. tarda*, *E. hoshnae* ve *E. ictaturi* ve yakın zamanda iki ek tür, *E. piscicida* ve *E. anguillarum*. *E. hoshnae* dışında diğer türler balıklarda patojendir ve *E. tarda*, insanlardaki enfeksiyonların ana nedeni olarak kabul edilmektedir (Kerie ve ark. 2019). Ancak yeni sınıflandırma, *E. piscicida*'nın su ürünleri yetiştiriciliğinde *E. tarda*'ya göre daha sorunlu olduğunu göstermektedir (Leung ve ark. 2019). Edwardsiella enfeksiyonu Asya ve Avrupa'da 20'den fazla balık türünde görülebilmektedir. Enfekte balığın davranışsal belirtileri arasında anormal yüzme, yanıl hareket ve su sütununda spiral şeklinde hareket etme yer almaktadır. İnsanlar için *E. tarda* gastroenterite neden olan fırsatçı bir patojendir; ancak yara ve karaciğer enfeksiyonları, kolesistit, peritonit, menenjit, miyonekroz, osteomyelit, sepsis ve bakteriyemiye içeren ekstraintestinal edwardsiellozis ortaya çıkabilmektedir (Kerie ve ark. 2019). *E. tarda*'nın neden olduğu septisemi, insanlarda nadir görülen (<5%) su ve gıda kaynaklı bir enfeksiyon olmasına rağmen ölümcül olabilmektedir. Bağışıklık yetersizliği veya diyabet ve hepatobiliyer hastalık gibi altta yatan sorunları olan kişiler, *E. tarda*'nın neden olduğu hastalıklara yatkındır. Bakteriler ilaca dirençli genler (plazmidler) edinebilir ve daha sonra bunları hayvan, insan ve çevresel mikrobiyomlara aktarabilmektedirler Edwardsiellozun insanlara bulaşması kirli suda yüzme, çiğ balık tüketme, balıklarla temas ve bağışıklık sisteminin durumu yoluyla gerçekleşmektedir. İnsan hücrelerine giriş ve kontaminasyon aynı zamanda bakterilerin hücrelere bağlanması ve hemolizin ve salgı sistemlerinin kullanılması yoluyla da gerçekleşmektedir. Edwardsiella, sonunda yakındaki hücrelere yayılan fagositlerde çoğalmaktadır. Antibiyotik direncinin oluşmasındaki önemli rol nedeniyle bakterilerin önümüzdeki yıllarda daha fazla ilgi görmesi gerekmektedir (Leung ve ark. 2019).

2.9. Balık zoonozlarıyla ilişkili diğer bakteriler

Balık tüketimiyle ilişkili diğer zoonotik bakteriler arasında Staphylococcus, Listeria, Clostridium ve Campylobacter yer almaktadır (Novotny ve ark. 2004). Balık gibi gıda üreten hayvanlarda *Staphylococcus aureus*, özellikle metisiline dirençli *S. aureus* tanısı artmakta ve bakterilerin varlığı hasat öncesi veya sonrası enfeksiyon olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle Staphylococcus'a odaklanmanın balık besin zinciri için önemli olduğu düşünülmektedir (Ziarati ve ark. 2022).

Derilerinde ve mukozalarında *S. aureus* bulunan gıda çalışanları, balık kontaminasyon kaynağı oluşturmaktadırlar (Obaidat ve ark. 2015). Öte yandan *S. aureus* enterotoksinleri insanlarda balık ve ürünlerini yiyerek gastroenterite neden olmaktadır (Novotny ark. 2004). Isıya dayanıklı *S. aureus* enterotoksinleri halk sağlığı sorunlarına yol açmaktadır (Obaidat ve ark. 2015). *S. aureus* ile insan enfeksiyonu üzerine yapılan çalışmaların çoğu, kontamine balıkların tüketimi üzerine yapılmıştır, ancak son zamanlarda *S. xylosus*'un

balık ölümlerine neden olan birincil patojen olduğu rapor edilmiştir. Ortaya çıkan bu bakteri, ekzoftalmiye ve balık ölümüne neden olan balık bağıışıklığını yenmeyi başarmaktadır. Birçok ülkede çiğ balık tüketildiğinden insanlara hastalık bulaşma riski bulunmaktadır (Ziarati ve ark. 2022). *S. aureus*'un neden olduğu deri enfeksiyonu, kan dolaşımına giren ve periferik kandaki poliklonal T hücrelerini aktive eden ve büyük miktarda pro-inflamatuar salınımına neden olan, süper bir antijen olarak kabul edilen bakteriyel TSST-1 toksini nedeniyle toksik şok sendromuna (TSS) yol açabilmektedir (Rukawattanakul ve ark. 2017).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'nin (EFSA) 2016 yılı verilerine göre *Listeria monocytogenes* balık ve balıkçılık ürünlerinde en üst sırada yer almaktadır. Bu patojenin varlığı balık ürünlerinde doğrulanmıştır (Skowron ve ark. 2019). *Listeria onositogenes*, buzdolabı ve çeşitli taze ve tuzlu ortamlar da dahil olmak üzere geniş bir sıcaklık aralığında üreyen Gram pozitif bir bakteridir. Bakteriler nispeten düşük su koşullarında/aktivitesinde, tuza dayanıklılıkta ve donma sıcaklıklarında hayatta kalabilmektedirler. Gıda, bu bakterinin insanlarda enfeksiyonunun ilk kaynağı olarak tanımlanmıştır ve bugün septisemi, menenjit, gastroenterit, zatürreye ilgili bir halk sağlığı sorunudur. *Listeria monocytogenes*, balıkların dış yüzeyinde, mukus/mukozada, bağırsaklarda, midelerde ve kontamine balıkların solungaçlarında bulunabilen yüzey suyunun yerli florasıdır; bu nedenle balık derisi ve dışkı içeriği hastalık bulaşmasının kaynağıdır. Yaşlılar, hamile kadınlar ve kronik hastalıkları/bağıışıklık sistemi baskılanmış durumu olan kişiler, insan listeriosis açısından yüksek riskli grupları oluşturmaktadır (Lassen ve ark. 2016).

Clostridium perfringens ve *Clostridium botulinum* (anaerobik çubuk şeklindeki spor oluşturan bakteriler), balık tüketiminden kaynaklanan gıda kaynaklı önemli patojenlerdir. Bakteriler toprakta, sudaki çökeltilerde ve doğal anaerobik ortamlarda her yerde bulunmaktadır. Hem taze hem de konserve balıklarla ilişkilidirler (Novotny ve ark. 2004; Sabry ve ark. 2016). Balık yüzeyinde de *Clostridium* bulunmaktadır. *Clostridium perfringens*, insanda gastroenterite neden olan cpe geninden yani A, C ve D tiplerinden enterotoksinler (CPE) üretmektedirler (Sabry ve ark. 2016). Toksinler ayrıca bağırsaklardan emilerek kan dolaşımına karışarak beyin gibi dokularda hasara neden olabilmektedirler (Ziarati ve ark. 2022).

Clostridium sporları tatlı su ve deniz çökeltilerinde onlarca yıl kalabilmektedirler. Ayrıca sağlıklı balıkların bağırsaklarında da bulunmaktadır. Bakteriler, nöromüsküler kavşaklardaki sinaptik keseciklerden asetilkolin salınımını engelleyen ve gevşek felce neden olan botulinum toksinleri (A-H tipleri) üretmektedirler (Barash ve Arnon 2014). A, B, E ve F tipleri insanlar için toksiktir. Botulinum nörotoksini bazen balık bağırsaklarında üretilebilmektedir. Botulinum toksinleri ısıya nispeten dayanıklıdır ve toksisitelerini yok etmek için yüksek ısı işlem gerektirmektedirler. Bu nedenle, uygunsuz

gıda işleme tüketimi, genellikle erken dönemde ishal, kusma, baş dönmesi, disfaji, şişkinlik ve kabızlık olarak ortaya çıkan botulizm riski oluşturmaktadırlar (Ziarati ve ark .2022).

Campylobacter birçok hayvanın gastrointestinal kanalında yaygın olarak görülen bir mikroorganizmadır ve zoonotik bir ajandır. Balık ürünü tüketiminden kaynaklanan *Campylobacteriosis* nadirdir, ancak *Campylobacter jejuni* enfeksiyonu muhtemelen gıda işleyicisinin ellerinden veya çalışma yüzeyinden ve arıtılmamış su içilmesi yoluyla bulaşmaktadır. *Campylobacter jejuni* ve *C. coli* bu cinsin en önemli enteropatojenleridir. Bakteriler, bakteriyel motiliteyi, bağırsak hücre yapışmasını ve istilasını kullanarak, hücre içi sinyallemeyi bozarak, hücre ölümüne neden olarak, konakçı bağışıklık sisteminden kaçarak ve büyümeleri ve hayatta kalmaları için demir edinerek enterit olarak ortaya çıkan kampilobakteriyoza neden olmaktadır (Ziarati ve ark. 2022). *Plesiomonas shigelloides* tatlı su balıklarından izole edilen, su kaynaklı bir patojendir. Lejyoner hastalığına/pnömoniye neden olan *Legionella pneumophila* su ve aerosoller yoluyla bulaşmaktadır ve balık pazarında çalışan bir hastada da izole edilmiştir (Novotny ve ark. 2004). *Yersinia ruckeri*, somon balıkları, yılan balıkları, akvaryum balıkları, dil balığı, mersin balığı, alabalık, sazan ve kalkan arasında bulaşıcı bir bakteriyemi olan yersiniosis veya kırmızı ağız hastalığına neden olmaktadır. Hastalık sıklıkla ekzoftalmi ve gözde kan lekeleri nedeniyle tespit edilmektedir. Bakteri Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'daki balık popülasyonlarında bulunmaktadır (Carson ve ark. 2019; Ziarati ve ark. 2022).

3. Balık kaynaklı parazitler

Balık kaynaklı parazitik tenyalar (örn. *Dibothriocephalus latum*), yuvarlak kurtlar (örn. *Anisakis spp.*) ve parazitler (örn. *Metagonimus yokogawaii*) esasen insanlara, uygun şekilde pişirilmemiş veya çiğ balık balık ürünlerinin tüketilmesi yoluyla bulaşır ve ölümden ziyade hastalığa neden olmaktadır. Küresel beslenmede deniz ürünlerinin önemi ve deniz ürünlerinden kaynaklanan hastalıklar ve buna bağlı parazitler hastalıklarıyla ilgili artan sağlık sorunları hakkında çok sayıda literatür bulunmaktadır. Çok sayıda yenilebilir balığın çok sayıda parazite ev sahipliği yaptığı bilinmektedir (Shamsi 2019). Bu parazitlerin birçoğu insanlara bulaşıcıdır ve bazıları insan sağlığı açısından ciddi şikayetler yaratabilmektedirler (Herman ve Chiodini 2009). Deniz ürünleri, özellikle de balık ürünleri, gıda kaynaklı hastalıklar listesinde üst sıralarda yer almaktadır. Bununla birlikte, yaygın görülmelerine rağmen deniz ürünleri güvenliği tartışmalarında parazitler genellikle göz ardı edilmektedir (Shamsi 2020). Gıda denetimi standartları ve hastalık etkenlerinin kontrolüyle ilgili protokoller ülkeler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir ve genellikle yetersiz ve tutarsızdır (Williams ve ark. 2020). Gelişmiş ülkelerde bile gıda güvenliği protokollerinde gıda güvenliği düzenlemeleri ve zoonotik parazitler hastalıklarına yönelik ithalat kontrolü göz ardı edilebildiği

belirtilmektedir (Shamsi 2016). Çiğ, az pişmiş ve egzotik yemeklere yönelik iştahın artması (Shamsi ve Sheorey 2018), iklim değişikliklerinin yanı sıra zoonotik balıklarla ilgili sağlık sorunlarının artan oluşumu, coğrafi dağılımı ve sıklığına katkıda bulunan ana faktörler olarak değerlendirilmektedir (Chai ve ark. 2005).

Özellikle deniz ürünleri parazitleri arasında helmintler önemli bir endişe kaynağıdır ve tropik su ekosistemlerindeki bollukları ve çeşitlilikleri nedeniyle balıklara bulaşmaları sık görülen bir durumdur (Chai ve ark. 2009). Vietnam'daki 213 balık türünde 268 helmint türü rapor edilmiştir (Nguyen ve ark. 2021). Bunun bir nedeni, parazit yaşam döngüsünün trofik yönelimli olması ve konakçı aktarımı için besin ağına bağlı olmasıdır. Buna ek olarak, birçok yenilebilir teleost balık türünün, helmintik parazitler için ara ve bazen paratenik konakçılar olduğu kabul edilir; bu da, konağın büyüklüğü arttıkça helmintik enfeksiyon olasılığının artmasına neden olabilir (Ziarati ve ark. 2022). Normalde parazitlerin sayısı, gıdadaki konakçının düzeyine bağlı olarak artar; daha büyük balık türleri, birçok paraziti barındırır. Bununla birlikte, çok sayıda zoonotik parazit, enfekte olmuş balıklarda hiçbir hastalık belirtisi göstermeyebilir, bu nedenle, özellikle larvalar küçük ve az yüklüye tespiti zordur (Shamsi ve Suthar 2016).

Shamsi'ye (2019) göre, 40'tan fazla balık paraziti taksonu insanlarda enfeksiyona neden olma kapasitesine sahiptir. Bazıları nadiren bulunurken, diğerleri oldukça patojen olabilir ve halk sağlığı için ciddi risk oluşturabilir. Helmintik parazitlerin yarım milyardan fazla insanın sağlığını riske atabileceği tahmin edilmektedir. Küresel ısınmayla birlikte bu sayının artmasının beklendiği belirtilmektedir (Ziarati ve ark. 2022). Balık kaynaklı helmintik hastalıklar, hazımsızlık, karın ağrısı ve ishal gibi hafif ila şiddetli alerjik veya gastrointestinal hastalıklarla ilişkili olabilir veya beyin kanaması, hemiparezi ve kanser gibi ciddi belirtilere neden olabilir. İthal yenilebilir balıkların dondurulması parazitleri etkisiz hale getirir de, zoonotik parazitlerin ithalatını önlemek için rutin sürveyans yapılması fayda sağlayabilir (Williams ve ark. 2022).

3.1. Trematodlar

Opisthorchiidae ve Heterophyidae familyalarına ait çeşitli trematod türleri balık kaynaklı zoonozlara neden olmaktadır. Balıkları/yengeçleri enfekte eden yaygın parazit örnekleri arasında karaciğer parazitleri arasında *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* ve *Opisthorchis felinus* ve akciğer parazitleri içerisinde ise *Paragonimus westermani* ve *P. heterotremus* yer almaktadır. Karaciğerde fazla parazit yükü; enfeksiyonun kronikleşmesine, epitelyal safra kanalında enflamasyonuna ve hasara neden olabilmektedir, bu da gastrointestinal sorunlara ve karaciğer hasarına yol açabilmektedir (Hung ve ark. 2015). Ayrıca kolanjit, koledokolitiazis, pankreatit ve kolanjiokarsinom gibi

önemli klinik sorunlar da yaratmaktadır (Boerlage ve ark. 2013). Paragonimiyaz, karaciğer kelebeklerinin metaserkaryalarını barındıran yengeç veya kerevitleri yedikten sonra yakalanılabilen akciğer paraziti enfeksiyonudur. Balık kaynaklı trematodiosis Asya ülkelerinde oldukça yaygındır ve Güneydoğu Asya'da önemli bir ölüm nedenidir. *Opisthorchis viverrini*, kuzeydoğu Tayland ve Laos'ta oldukça yaygındır (Prueksapanich ve ark. 2018). Zoonotik öneme sahip trematodlar deniz, acı su ve tatlı su balıklarında bulunabilmektedir ve enfeksiyonlar genellikle çiğ balık veya kabuklu deniz hayvanlarının yenilmesinden sonra ortaya çıkmaktadır (Shamsi 2019). Örneklenen balıklarda *Clonorchis sinensis*, *Metagonimus spp.*, *Centrocestus armatus*, *Echinostoma spp.*, *Clinostomum complanatum*, *Opisthorchis viverrini* ve *Metorchis orientalis* metaserkaryaları tespit edilmiştir (Sohn ve ark. 2021).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre zoonotik balık trematodları yeni ortaya çıkan bulaşıcı patojenler arasında listelenmektedir. Su ürünleri yetiştiriciliği sistemlerinde trematod enfeksiyonları ve çevredeki kirletici maddelerin bulaşması, insanlar ve diğer hayvanlar için risk faktörleri olabilmektedir. Balıklarda insanlara bulaşan trematod türleri şunlardır: *Clonorchis sinensis*, *Centrocestus formosanus*, *Haplorchis pumilio* ve *Haplorchis yokokawi* (Clausen ve ark. 2012). Balık veya balık ürünlerinde Opisthorchiid ve *Heterophyid metacercariae*'nin eşzamanlı tespiti için hızlı ve uygun maliyetli bir multipleks PCR geliştirilmiştir (Caffara ve ark. 2020). Evcil kediler ve köpekler, özellikle zoonotik *Heterophyes heterophyes* ve *O. viverrini* olmak üzere, dijenetik trematodların rezervuar konağı olarak hareket edebilmektedir. Bu nedenle kedi ve köpeklerde zoonotik balık parazitlerinin sürekli izlenmesini sağlayacak ek önleme ve kontrol tedbirlerinin oluşturulması gerekmektedir (Ziarati ve ark. 2022).

3.2. Sestodlar (Tenyalar)

Balık parazitlerinin bir başka yaygın grubu da sestodlardır. Trematodlardan farklı olarak oldukça büyük olabilmekte ve boyları 20 metreye kadar büyüebilmektedirler. Bu gruba ait en iyi bilinen parazitlerden bazıları, diphyllbothriosis adı verilen hastalığa neden olabilen Diphyllbothriidae takımından parazitlerdir (Scholz ve Kuchta 2016). Diphyllbothrium cinsinin yaklaşık 50 türünden en az 14'ünün insan enfeksiyonuna neden olduğu rapor edilmektedir (Jones 2015); *D. dendriticum*, *D. nihonkaiense*, *D. latumas*'ın yanı sıra *Adenocephalus pacificus* ve *Diplogonoporus balaenopterae* en patojenik türlerdir (Jones 2015). Diphyllbothriosis hastalığında kişiler genellikle asemptomatiktir ancak bazılarında ishal, karın ağrısı, anemi, kilo kaybı ve B12 vitamini eksikliği görülebilmektedir. Dünya çapında 20 milyona kadar insanın enfekte olduğu tahmin edilmektedir (Scholz ve Kuchta 2016). Bununla birlikte, Japonya ve Uzak Doğu Rusya dışında, tenyaların insanlara bulaşması küresel olarak azalmaktadır (Ziarati ve ark. 2022).

3.3. Nematodlar (Yuvarlak Solucanlar)

Balık kaynaklı nematodlardan kaynaklanan insan hastalıkları küresel olarak kaydedilmektedir. Hastalıkların görülme sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Bu enfeksiyonlar balık yeme alışkanlıklarına sahip bölgelerde daha yaygındır ve özellikle Güney Amerika'nın batı kıyısında çok sayıdadır (Ziarati ve ark. 2022). Avustralya ve Yeni Zelanda sularından örneklenen popüler sofralık balık *Chrysophrys auratus*'ta Anisakidae familyasına ait zoonotik nematodlar tespit edilmiştir. *Chrysophrys auratus*'ta tanımlanan *Anisakis pegreffii*, çiğ olarak sashimi veya suşi olarak servis edildiğinde insanlar için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Ayrıca Avustralya'da örneklenen yenilebilir balıklarda zoonotik öneme sahip nematodlar (*Contraecum spp.*, *Anisakis spp.* ve *Hysterothylacium spp.*) da tespit edilmiştir (Suthar ve Shamsi 2021).

Nematodlar, insanlar için bulaşıcı olan larva evrelerinde konakçıya çok az özgülük göstermektedirler. Balık nematodlarının larva evresi, balığın gastrointestinal kanalında bulunsa bile, balık öldükten sonra gastrointestinal mukoza yoluyla iç organlara ve çevredeki kas dokularına göç etmektedir. Bu nedenle insan sağlığı açısından risk oluşturabilmektedirler. En yaygın balık nematodlarından bazıları *Anisakis spp.*, *Pseudoterranova spp.*'dir. Bu nematodlar küresel veya bölgesel olarak oldukça önemli kabul edilmektedir. Anisakidae familyasının en yaygın balık nematodları arasında dünya çapında dağılım gösteren *Anisakis*, *Pseudoterranova* ve *Contraecum* cinsleri yer almaktadır ve deniz parazitlerinde en çok rapor edilen larvalar arasında yer almaktadır ve önemli zoonotik öneme sahiptir (Shamsi ve Suthar 2016).

Anisakiasis veya anisakiosis, insanlarda *Anisakis* cinsine ait nematodların neden olduğu parazit enfeksiyonu belirtmek için kullanılan terimdir. Hastalık parazitin üçüncü aşama larvalarından (L3) kaynaklanmaktadır. Anisakidosis, Anisakidae familyasının herhangi bir üyesinin neden olduğu hastalıktır, anisakiasis ise *Anisakis* cinsinin üyeleri tarafından oluşturulmaktadır. *Anisakis simplex sensulato* üyeleri anisakidozun yaygın nedensel ajanlarıdır. Diğer nematodlar arasında *Pseudoterranova decipiens*, *A. physeteri* ve *Contraecum spp.* yer almaktadır (Ziarati ve ark. 2022). *Anisakis* larvaları daha önce balık biftekleri, dondurulmuş balık filetoları, balık kroketleri ve morina filetoları gibi balık ürünlerinde tespit edilmiştir (Ramos 2020). *Anisakis* ve diğer parazitlerin balık çiftliklerine girişini önlemek için farklı stratejilerin uygulanması gerekmektedir. Bu, çiftlik balıklarının beslemek için kullanılan çöp balıkların dondurulmasını ve yabani balıkların girişini önlemek için su giriş noktalarının ağlar kullanılarak güçlendirilmesini içermektedir (Ramos 2020). Çiğ balığın tamamının tüketimden önce termal işleme tabi tutulmasıyla anisakiasis riski daha da azaltılabilmektedir. Çiğ veya az pişmiş balık ve balık ürünleri yoluyla zoonotik balık parazitlerinin bulaşma

potansiyel riskini dikkate alan Avrupa Birliği (AB), balık ürünleri için dondurma işlemini zorunlu hale getirmiştir (Fioravanti ve ark. 2021).

Anisakidoz genellikle gastrointestinal semptomlarla ortaya çıkar ve gıda zehirlenmesine benzer bulgular gösterir. Semptomlar parazitin insandaki lokasyonuna ve ilişkili lezyonların histopatolojisine bağlı olarak değişebilmektedir (Chai ve ark. 2005). Semptomlar hastaya göre değişkenlik gösterebilir ve günlerce hatta aylarca sürebilmektedir. Genel olarak, parazit vücuttan geçtikten (yetersizlik veya boşaltım) veya cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra semptomlar azalmaktadır (Shamsi ve Butcher 2011). Anisakis'e bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Uygun şekilde pişirilmiş ölü *A. simplex* materyaline çok küçük dozlarda maruz kalmanın bile ölümcül ve hızlı başlangıçlı anafilaktik şoka neden olabileceği ifade edilmektedir (Aibinu ve ark. 2019). Hastalık dünya çapında bildirilmiş olmasına rağmen, Japonya ve Avrupa'da daha yaygındır ve hastalarda spesifik olmayan semptomlar nedeniyle önemli ölçüde eksik bildirildiğine ve/veya yanlış teşhis edildiğine inanılmaktadır (Shamsi ve Butcher 2011). Örneğin hastalığın çok iyi bilindiği Japonya'da bile vakaların % 60'ına akut karın enfeksiyonu, apandisit, ileit, kolesistit, mide ve pankreas kanseri, tüberküloz peritonit ve divertikülit gibi yanlış teşhislerin konulduğu gösterilmiştir (Valle ve ark. 2012; Nieuwenhuizen 2016).

Gnathostomatidae, tatlı ve acı su balık türlerini içeren suşi, çiğ veya az pişmiş yemeklerin yanı sıra diğer tatlı su hayvanlarının (amfibiler, yılan balıkları) tüketilmesinden kaynaklanan bir diğer önemli nematod enfeksiyonudur. Parazitler, *Gnathostoma spinigerum*, *G. doloresi*, *G. hispidum*, *G. binucleatum*, *G. nipponicum* ve *G. malaysiae* dahil olmak üzere Gnathostomatidae familyasının enfektif larvalarının (L3) yenmesi sonucu gnathostomiasis olarak bilinen bir hastalığa neden olmaktadır. (Shamsi ve ark. 2021). Hipoalerjik yanıtların yanı sıra, gnathostomiasisin klinik semptomları *A. simplex*'e benzer ancak normalde daha şiddetlidir ve genellikle bulaşmadan 24-48 saat sonra gelişen bulantı, karın ağrısı ve kusmayı içermektedir. Parazitin enfektif larvası deri altı dokulardan geçerek tipik enflamatuar gezici şişliklere neden olmakta ve deriye, akciğerlere, gözlere, kulaklara, gastrointestinal ve genitouriner sistemlere nüfuz edebilip sinir sisteminde meydana gelirse beyin kanaması, felç veya ölümlü sonuçlanabilmektedir (Ziarati ve ark. 2022). Hastalık Japonya ve Güneydoğu Asya'da, özellikle Tayland, Vietnam, Lao-PDR, Myanmar'ın yanı sıra Orta ve Güney Amerika, Latin Amerika, Çin, Hindistan'da ve bu bölgelerden dönen gezginlerde rapor edilmektedir (Herman ve Chiodini 2009; Sawadpanich ve diğerleri 2021). Gnathostomiasis vakalarının çoğu *Gnathostoma spinigerum*'a atfedilmektedir. *G. hispidum*, *G. doloresi*, *G. binucleatum* ve *G. nipponicum* gibi diğer türler de zoonotik öneme sahiptir (Shamsi ve ark. 2021).

4. Balıkçılıktan bulaşarak insan hastalıklarına neden olabilecek virüsler

Dışkı ile kontamine olmuş tüketime hazır balıkçılık ürünleri ve kabuklu deniz hayvanlarının tüketimi yoluyla sporadik vakalar veya salgınlar şeklinde Norovirüslerin (NoV) neden olduğu akut gastroenterit, ekonomik kaybı etkileyen, halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkan gıda kaynaklı bir hastalık olarak önem kazanmaktadır. Norovirüsler, Caliciviridae familyasına ait, zarfsız, pozitif anlamda tek sarmallı RNA virüsleridir. Norovirüs cinsi, Norwalk virüsü adı verilen tek bir türden oluşur (Marsh ve ark. 2018). Norovirüs aracılı gastroenteritin klinik belirtileri bulantı, kusma, sulu ishal ve karın ağrısını içerir. Uyuşukluk, halsizlik, kas ağrıları, baş ağrıları, hafif ateş ve tat kaybı meydana gelebilir. Semptomlar genellikle kontamine gıdanın tüketilmesinden yaklaşık 12-48 saat sonra ortaya çıkar ancak çoğu durumda hastalık, virüsle ilişkili enteropati ve malabsorbsiyon nedeniyle uzun süreli enfeksiyon kapabilen bağışıklık sistemi baskılanmış koşulları olan kişiler dışında kendi kendini sınırlar (Marsh ve ark. 2018).

Hepatit A virüsü ile kontamine olmuş balık, çift kabuklu hayvan ve su gibi taze ve dondurulmuş gıdaların tüketilmesi, yorgunluk, bulantı, kusma, ishal, sarılık, koyu renkli idrar, ateş, karın ağrısı, eklem ağrıları ile kendini gösteren hepatite (karaciğer iltihabı) yol açar. Birkaç hafta veya birkaç ay sürebilen miyaljiler. Ancak nadir durumlarda, özellikle yaşlılarda ve kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde karaciğer yetmezliği ve hatta ölüm meydana gelebilir (Ziarati ve ark. 2022).

5. Fungal zoonotik ajanlar

Mantarlar fotosentetik olmayan mikroorganizmalar olarak bilinir. Genellikle ölü organik madde ve toprakta saprofit olarak veya hayvan, bitki ve insanlarda parazit olarak yaşarlar. Tanımlanan 1,5 milyon mantar türünden yalnızca 300'ünün insanlar için patojen olduğu bilinmektedir. Ortamda yaygın olarak bulunan mantarlar sıklıkla mantar hastalıklarına neden olur. Hayvanlar ve insanlar arasında doğal olarak bulaşabilen zoonotik mantarlar bazen ciddi halk sağlığı sorunlarına yol açabilmektedir. Bununla birlikte, uluslararası halk sağlığı çabalarında zoonotik mantarlara yeterince önem verilmemesi, önleme ve kontrol stratejilerinin geliştirilmesinde gerilemeye yol açtığı ifade edilmektedir (Ziarati ve ark. 2022).

5.1. Basidiobolomycosis

Basidiobolus ranarum, Zygomycetes sınıfına, Entomophthorales takımına ve Zygomycota filumuna aittir. *Basidiobolus ranarum* enfeksiyonunun bulaşma şeklinin, böceklerin çizilmesi, kesilmesi veya ısırılması sonrasında deri yoluyla olduğu varsayılmıştır. Hastalık genellikle deri altı ve gastrointestinal enfeksiyon şeklinde ortaya çıkmaktadır (Ageel ve ark. 2017). Asya, Afrika, Avrupa, Güney Amerika ve ABD'yi kapsayan tropikal bölgelerde gözlenmiş-

tir. Bu mantarın sporları, derideki bir çizik yoluyla vücuda nüfuz ettikten sonra yavaş yavaş büyür, bu da derinin altında, özellikle kollarda ve bacaklarda genişlemiş sert bir düğüm oluşturabilir. Toprak veya hayvan dışkıyla kirlenmiş gıdaların tüketilmesi bu zoonotik patojenin bulaşmasının başka bir yoludur. Tedavi edilmediği takdirde daha derin dokulara nüfuz ederek beyin gibi önemli organları enfekte ederek hastanın ölümüne yol açabilir (Shreef ve ark. 2017).

6. Önleme ve kontrol

Balıklardaki mikrobiyal ajanlar halk sağlığı sorunlarını artırabilir, bu nedenle toplumun mikroorganizmalar ve çığ veya az pişmiş balık yemenin tehlikeleri hakkında bilgilendirilmesi oldukça önemlidir. Tüketilen balıkların kalite kontrol önlemleri ile düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Bu yaklaşım, hastalıkların hızlı ve etkili bir şekilde kontrol edilmesini ve suda yaşayan zoonotik ajanların önlenmesi ve tedavisi için gerekli bilgileri sağlamaktadır (Bibi ve ark. 2015).

Balık hastalıklarının çoğu su ortamının bozulmasından kaynaklanır ve çevre de balık sağlığını etkileyen önemli bir faktördür. Balıklar için potansiyel patojenlere ilişkin bilgileri, balık biyolojisinin unsurlarını ve çevresel faktörlerin iyi anlaşılmasını kapsayan disiplinler arası stratejiler, hastalıkların önlenmesi ve kontrolü için uygun önlemlerin uygulanmasına olanak sağlayacaktır (Toranzo ve ark. 2005). Havuzların temizlenmesi ve sterilize edilmesi, bazı nematod türlerinin ara konakçılarının sayısını etkili bir şekilde azaltarak yaşam döngüsünü bozmaktadır. Yeniden doldurulmadan önce temizlenmemiş ve sterilize edilmemiş havuzlar yüksek risk altındadır (Clausen ve ark. 2012; Tran ve ark. 2019).

Popülasyonlardaki balık kaynaklı hastalıkların belirleyicileri coğrafi bölgeden taze deniz ürünlerine erişime, sanitasyona, balık işleme tekniklerine ve diyetlere kadar değişiklik gösterebilmektedir. Balık kaynaklı hastalıklar diğer pek çok hastalığın aksine orta ve düşük gelirli ülkelerle sınırlı değildir (Chai ve ark. 2005). Büyüyen uluslararası pazarlar, tüketici talebi, düzeltilmiş ulaşım sistemleri ve demografik değişiklikler gibi faktörler, gelişmiş ülkelerde balık kaynaklı hastalıkların önemli olmasına yol açmaktadır (Shamsi 2016). Hasat, depolama, işleme ve işleme sonrası sırasında zoonotik patojenlerin oluşturduğu riski en aza indirmek için yararlı olabilecek bazı önlemler alınabilmektedir. İyi üretim uygulamaları (GMP'ler) ve HACCP sistemleri dahil olmak üzere devlet yetkili organları ve deniz ürünleri endüstrisi tarafından uygulanan çeşitli programların uygulanması, zoonotik balık kaynaklı helmintlerin oluşturduğu risklerin kontrolüne katkıda bulunabilir (Ziartı vd., 2022). Balıkla ilgili kişilerin zoonotik hastalıklar ve korunma yolları konusunda bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Önleme, bu zoonotik enfeksiyonların risklerini azaltmanın en iyi yolu olabilir; özellikle su ürünleri ye-

tiştiriciliği sisteminde su ve balıkla temasın olmaması pratik değildir (Smith 2011). Gıda kaynaklı zoonoz vakalarında, çoklu ilaca dirençli hayvan patojenleri, kontamine gıdaların tüketilmesi yoluyla insanlara bulaşmaktadır. Bu temel sorunu çözmek için, toplulukların tekdüze işleyişi olarak insanlarda ve hayvanlarda çoklu ilaca dirençli mikropların izlenmesi önemlidir. Ayrıca insan hekimleri, veteriner hekimler ve çevre uzmanları arasında güçlü bir iş birliği gerekmektedir (Chowdhury ve ark. 2021).

Tek kullanımlık eldiven giymek ve deriyi balık mukusundan uzak tutmak önemlidir. Spesifik olmayan semptomlar ortaya çıksa bile hekime danışmak hayati önem taşımaktadır. Özellikle balık ve su ile doğrudan temastan sonra en etkili yol sık sık el yıkamadır. El yıkamadan önce yeme ve içmeden kaçınmak önemlidir. Zoonotik hastalıkların bulaşması aynı zamanda vektörler, böcekler ile doğrudan veya dolaylı temas, cansız nesnelere kontaminasyon, yutma ve soluma yoluyla da gerçekleşmektedir (Boylan 2011). Balık parazitleriyle kontaminasyonu önlemek için balıkçı gemileri ve teknolojik fabrikalarla ilgili uygun yöntemler gereklidir. Öte yandan balığın 62 °C sıcaklıkta 15 saniye pişirilmesi pek çok paraziti öldürmek için yeterlidir (ancak bazı bakteriyel toksinlerin detoksifikasyonu için yeterli olmayabilir). Riski azaltmanın en etkili yollarından biri dondurmak veya ısıyla inaktivasyondur (Ziarati ve ark. 2022).

Su ürünleri yetiştiriciliği sistemleri, küçük ev akvaryumlarından büyük hektarlık havuzlara kadar boyut ve yapı açısından farklılık gösterir, ancak her zaman bakteri üremesini teşvik eden besin açısından zengin su içermektedirler. Bu nedenle kirlenmiş ortamların etkili kimyasal dezenfeksiyonu üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır; temas süresi, dezenfektanların doğru ve güvenli kullanımı ve hassas dezenfektan dozajının tümü balık zoonozlarının etkili bir şekilde önlenmesi için ele alınmalıdır. Basit kurutma/kurutma da zoonotik bakteriyel hastalıkların kontrolünde etkili bir dezenfeksiyon tekniği olarak kabul edilmektedir (Ziarati ve ark. 2022). İthal edilen yenilebilir balıkların dondurulması parazitleri etkisiz hale getirir de yakalanan her balık dondurulmaz (Williams ve ark. 2022). Tüketicilerin çiğ balık eti dilimleri gibi tüketime hazır deniz ürünlerine yönelik artan tercihi, zoonotik bulaşmaya katkıda bulunabilir (You ve ark. 2021). Bu tür kültürel uygulamalar, zoonotik hastalık salgınlarının ortaya çıkmasına karşı koymaya yönelik önleme ve kontrol tedbirlerinin başarılı bir şekilde uygulanmasını engelleyecektir. Suşi ve sashimi gibi tüketime hazır çiğ balık ürünleri biyolojik tehlike olarak sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle hükümetlerin bu amaçlarla kullanılan balıkların güvenliğini ve kalitesini izleyen katı düzenlemeler geliştirmesi gerekmektedir (Boylan 2011). Ayrıca tatlı su süs balığı endüstrisinin büyümesi, zoonotik hastalıkların potansiyel olarak bulaşabileceği önemli bir insan-balık arayüzü olarak da değerlendirilmelidir. *Mycobacterium* sp.'nin çok sayıda bildiri tatlı su süs balıklarında bu sorunun ciddiyetine işaret etmektedir (Phillips Savage ve ark. 2022).

Veteriner hekimler ve balık yetiştiricileri, açık yaraları veya sıyrıkları olduğunda suya maruz kalmalarını sınırlandırarak kendilerini her zaman korumalıdır. Tek kullanımlık eldivenler balık yetiştiricilerini, balık mucusu, dokusu veya balık ürünleri atıklarıyla temas da dahil olmak üzere çeşitli işlemler sırasında koruyabilir. Su temasının kaçınılmaz olduğu durumlarda yüzeysel yaralara jeller, doku yapıştırıcıları ve üçlü antibiyotik ve gümüş sülfadiazin içeren topikal merhemler uygulanabilir; yine de tek kullanımlık eldivenler hala önerilmektedir. Derin penetrasyon yaralanmaları, yaralanma meydana geldikten sonra mümkün olan en kısa sürede normal su veya tuzlu su ile yıkanmalı ve yara, hidrojen peroksit, alkol, betadin veya klorheksidin gibi ajanlarla yeterince dezenfekte edilmelidir. Şiddetli morluklar daha büyük tehlike oluşturur ve derhal tedavi edilmelidir. Veteriner hekimlerin, tüketicileri aydınlatma ve KKD'nin doğru kullanımı konusunda örnek olma sorumluluğu vardır. Balıklarla çalışırken, tehlikeler abartılmadan, zoonozlara karşı tüketiciler uyarılmalıdır. Bilgili tüketiciler, balık kaynaklı olası bir zoonozun tespit edilmesi durumunda doktorlarına ayrıntılı bir öykü verebilirler. Balık kaynaklı zoonozların yönetilmesinde eğitim vermek ve yardımcı olmak için veteriner hekimlerin tüketiciler, çalışanlar ve hastanelerle etkileşimde bulunması gerekmektedir (Boylan 2011; Ziarati ve ark. 2022).

Buna ek olarak, DSÖ küreselleşmenin ve insanların, hayvanların ve malların sınırlar arası hareketinin zoonotik hastalıkların yayılmasına yol açtığını bildirmektedir. Ayrıca uzak topluluklarda halk sağlığının yetersiz olması, örneklerin taşınması için uygun sistemlerin bulunmaması ve hastalığın erken teşhisi için laboratuvar olanaklarının sınırlı olması patojenlerin daha da yayılmasına yol açmaktadır (Ziarati ve ark. 2022). DSÖ raporlarına göre Tek Sağlık sisteminin sınırlandırılmasında ve zoonotik hastalıkların yönetilmesinde karşılaşılan temel zorluklar; organizasyon, kontrol, bulaşın durdurulması ve teşhis/tespittir. Bu nedenle, bu konudaki en önemli kılavuzlar insan ve hayvan sağlığı yetkilileri arasında etkili iş birliği, hastalık ve patojenlerin erken tespitinin iyileştirilmesi, enfeksiyon yönetiminin teşvik edilmesi ve ayrıca vektörlerin ve kemirgenlerin kontrol edilmesidir (Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2021). Ayrıca, üniversite öğrencilerine, araştırma merkezlerine, araştırma gruplarına ve uluslararası kuruluşlara zoonozları düzenlemek ve önlemek için disiplinler arası ve sektörler arası organizasyonları birleştirme konusunda eğitim verirken 'Tek Sağlık' metodolojisinin izlenmesi çok önemlidir. Tek Sağlık (OH), insanlar, hayvanlar ve bitkiler arasındaki ilişkileri bilecek istenen sağlık sonuçlarına ulaşmak için çeşitli düzeylerde (yerel, bölgesel, ulusal ve küresel) çalışan etkileşimli, çok disiplinli, entegre ve çok sektörlü bir yaklaşımdır (Ziarati ve ark. 2022). Tek Sağlık'ın başarısının sağlık ve tedavi sistemleri arasında uluslararası katılımı gerektirdiğini belirtmek önemlidir. Düzenlenmiş balık yetiştiriciliğini, su kirliliğinin azaltılması ve iyileştirilmiş hastalık gözetim sistemi gibi çeşitli karşı önlemlerle ve diğer çeşitli önlemlerle

bütünleştirmek, balıklardan kaynaklanan zoonotik hastalıkları veya herhangi bir potansiyel hastalık salgınına kontrol edebilir (Marban-Castro ve ark. 2019; Ziarati ve ark. 2022).

7. Sonuç

Balıklar, bazıları zoonotik çeşitli patojenlere ev sahipliği yapabilmektedir. Deniz ürünlerine olan talebin ve tüketimin artmasıyla birlikte zoonotik etkenler, küresel sağlık sektörü ve balıkçılık endüstrisi için tehlike oluşturmaktadır. Bu durum balıklarda zoonotik araştırmaların artmasını teşvik etmektedir. Ancak balık kaynaklı patojenlerin biyolojik çeşitliliği, ekolojisi, oluşumu ve dağılımı halen yetersizdir. Konakçıların çeşitleri, coğrafi dağılımının oluşumu ve mevsimselliğin enfeksiyon prevalansı üzerindeki sonuçları üzerine çalışmalar henüz tamamlanmamıştır. Ayrıca, patojenlerin morfolojik tanımlanmasına ilişkin daha net bir anlayışa sahip olunması, patojenlerin çevrelerindeki oluşumları hakkındaki bilgilerimizi ve gıda endüstrisi, biyogüvenlik ve tıbbi uygulamalardaki farkındalığımızı geliştirmek için belirlenmelidir (Ziarati ve ark. 2022).

Balık kaynaklı parazitik tenyalar, yuvarlak kurtlar ve parazitlerin çoğunluğu insanlara esas olarak uygun olmayan şekilde pişirilmiş veya çiğ balık veya balık ürünlerinin (balık biftek, dondurulmuş balık filetosu, balık köfteleri) tüketilmesi yoluyla bulaşmaktadır. Balık kaynaklı parazitik tenya, yuvarlak kurt ve parazit riski, çiğ balığın tüketilmeden önce termal veya dondurma işlemine tabi tutulmasıyla azaltılabilir. Ayrıca yabani balıkların girişini önlemek için çiftlik tesislerine önleyici tedbirler oluşturulmalıdır. Özellikle balık kaynaklı zoonotik etkenleri tespit etmek için ileri moleküler tanı teknikleri geliştirilmelidir. Bu, tatlı su, kültür, deniz ve süs balıklarındaki zoonotik patojenlerin daha kolay ve uygun maliyetli taranabilmesini sağlayacaktır (Zoriehzhra ve Talebi, 2021; Ziarati ve ark. 2022).

Sonuç olarak, balık bir besin kaynağı olarak ekonomik açıdan oldukça değerlidir, ancak zoonotik patojenlerin varlığı suda yaşayan enfeksiyonların insanlarda yayılmasına yol açmıştır. Bu nedenle konu hakkında yeterli bilgiye sahip olmak, kontrol ve önleme yöntemlerini geliştirmek halk sağlığı açısından hayati öneme sahiptir. Ayrıca, Tek Sağlık yaklaşımının entegre edilmesi sürdürülebilir ve güvenilir bir strateji olabilir. Tek Sağlık yaklaşımını izlemek, çeşitli faktörlerin etkileşimi ve bunlarla ilişkili karmaşıklık nedeniyle zorlayıcı olabilir; ancak, bu yaklaşımın gelecekte potansiyel bir zoonotik hastalığı veya bir salgını önleme konusunda kesin faydalar sağlayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, Gupta RS. 2016. Genome- based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 66(12):5575–5599.
- Ageel HI, Arishi HM, Kamli AA, Hussein MH, Bhavanarushi S. 2017. Unusual presentation of gastrointestinal Basidiobolomycosis in a 7-year-old child case report. *Am J Med Case Rep.* 5(5):131–134.
- Aibinu IE, Smooker PM, Lopata AL. 2019. Anisakis nematodes in fish and shellfish- from infection to allergies. *Int J Parasitol Parasites Wildl.* 9:384–393.
- Algammal AM, Mabrok M, Sivaramasamy E, Youssef FM, Atwa MH, El-Kholy AW, Hetta HF, Hozzein WN. 2020. Emerging MDR- *Pseudomonas aeruginosa* in fish commonly harbor oprL and toxA virulence genes and blaTEM, blaCTX-M, and tetA antibiotic-resistance genes. *Sci Rep.* 10(1):15961.
- AlYahya S, Ameen F, Al-Niaem K, Al-Sa'adi BA, Hadi S, Mostafa AA. 2018. Histopathological studies of experimental *Aeromonas hydrophila* infection in blue tilapia, *Oreochromis aureus*. *Saudi J Biol Sci.* 25(1):182–185.
- Barash JR, Arnon SS. 2014. A novel strain of *Clostridium botulinum* that produces type B and type H botulinum toxins. *J Infect Dis.* 209(2):183–191.
- Barbosa MMC, Pinto FD, Ribeiro LF, Guriz CSL, Ferraudo AS, Maluta RP, Rigobelo EC, Avila FA, Amaral LA. 2014. Serology and patterns of antimicrobial susceptibility in *Escherichia coli* isolates from pay-to-fish ponds. *Arq Inst Biol.* 81(1):43–48. São Paulo
- Bargman H. 1983. Sporotrichosis of the skin with spontaneous cure. *J Am Acad Dermatol.* 8(2):261–262.
- Berzak R, Scheinin A, Davidovich N, Regev Y, Diga R, Tchernov D, Morick D. 2019. Prevalence of nervous necrosis virus (NNV) and *Streptococcus* species in wild marine fish and crustaceans from the Levantine Basin, Mediterranean Sea. *Dis Aquat Organ.* 133(1):7–17.
- Bibi F, Qaisrani SN, Ahmad AN, Akhtar M, Khan BN, Ali A. 2015. Occurrence of *Salmonella* in freshwater fishes: a review. *J Anim Plant Sci.* 25(3):303–310.
- Boylan S. 2011. Zoonoses associated with fish. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 14(3):427–438.
- Caffara M, Gustinelli A, Mazzone A, Fioravanti ML. 2020. Multiplex PCR for simultaneous identification of the most common European Opisthorchiid and Heterophyid in fish or fish products. *Food Waterborne Parasitol.* 19: e00081.
- Cardozo MV, Borges CA, Beraldo LG, Maluta RP, Pollo AS, Borzi MM, Santos LF, Kariyawasam S, Avila FA. 2018. Shigatoxigenic and atypical enteropathogenic *Escherichia coli* in fish for human consumption. *Braz J Microbiol.* 49(4):936–941.

- Carson J, Wilson T, Douglas M, Barnes A. 2019. Yersiniosis in fish. Australian and New Zealand Standard Diagnostic Procedures (ANZSDP) for Yersiniosis in fish. Centre for Aquatic Animal Health and Vaccines Animal Health Laboratory Department of Primary Industries and Water, Launceston, Tasmania, 7250 and The University of Queensland School of Biological Sciences and Centre for Marine Science, St Lucia Campus, Brisbane, Queensland.
- Chai J-Y, Darwin Murrell K, Lymbery AJ. 2005. Fish-borne parasitic zoonoses: status and issues . *Int J Parasitol.* 35(11-12):1233–1254.
- Chai JY, Shin EH, Lee SH, Rim HJ. 2009. Foodborne intestinal flukes in Southeast Asia. *Korean J Parasitol.* 47(Suppl):S69–S102.
- Chowdhury CA, Aleem M, Khan MSI, Hossain ME, Ghosh S, Z, Rahman M. 2021. Major zoonotic diseases of public health importance in Bangladesh. *Vet Med Sci.* 7(4): 1199–1210.
- Clausen JH, Madsen H, Murrell KD, Van PT, Thu HNT, Do DT, Thi LAN, Manh HN, Dalsgaard A. 2012. Prevention and control of fish-borne zoonotic trematodes in fish nurseries, Vietnam . *Emerg Infect Dis.* 18(9):1438–1445.
- Das A, Acharya S, Behera BK, Paria P, Bhowmick S, Parida PK, Das BK. 2018. Isolation, identification and characterization of *Klebsiella pneumoniae* from infected farmed Indian Major Carp *Labeorohita* (Hamilton 1822) in West Bengal, India. *Aquaculture.* 482:111–116. Germany: two outbreak reports. *Weekly Release.* 8(3): 2366.
- Delghandi MR, El-Matbouli M, Menanteau-Ledouble S. 2020a. Mycobacteriosis and infections with nontuberculous mycobacteria in aquatic organisms: a review. *Microorganisms.* 8(9):1368.
- Delghandi MR, Waldner K, El-Matbouli M, Menanteau-Ledouble S. 2020b. Identification *Mycobacterium* spp. in the natural water of two Austrian rivers. *Microorganisms.* 8(9):1305.
- Fioravanti ML, Gustinelli A, Rigos G, Buchmann K, Caffara M, Pascual S, Pardo MA. 2021. Negligible risk of zoonotic anisakid nematodes in farmed fish from European mariculture, 2016 to 2018. *Euro Surveill.* 26(2):1900717.
- Gauthier DT. 2015. Bacterial zoonoses of fishes: a review and appraisal of evidence for linkages between fish and human infections. *Vet J.* 203(1):27–35.
- Golomazou E, Malandrakis EE, Panagiotaki P, Karanis P. 2021. *Cryptosporidium* in fish: implications for aquaculture and beyond. *Water Res.* 201:117357.
- Guillen G, Wrast J. 2010. Fishes as sources of *E. coli* bacteria in warm water streams, Final Report of Project managed by the Texas Water Resources Institute. p. 81.
- Gundogan N. 2014. Occurrence of *Klebsiella* in humans, foods, waters, and environments. In: Batt CA, Tortorello ML, editors. *ScienceDirect, Encyclopedia of food microbiology*, 2nd ed.
- Guzman E, Shotts EB, Gratzek JB. 2013. Review of bacterial diseases of aquarium fish. International Association for Aquatic Animal Medicine (IAAAM) Conference.

1986.

- Haenen OLM, Evans JJ, Berthe F. 2013. Bacterial Infections From Aquatic Species: Potential For and Prevention Of Contact Zoonoses. *Rev Sci Tech Off Epiz.* 32(2):497–507.
- Hashish E, Merwad AMA, ElgamiSh A, Amer A, Kamal H, Elsadek A, Marei A, Sitohy M. 2018. Mycobacterium mari- num infection in fish and man: epidemiology, patho- physiology and management; a review. *Vet Q.* 38(1): 01–34.
- Herman JS, Chiodini PL. 2009. Gnathostomiasis, another emerging imported disease. *Clin Microbiol Rev.* 22(3): 484–492.
- Hung NM, Dung DT, Anh NTL, Van PT, Thanh BN, Ha NV, Hien HV, Canh LX. 2015. Current status of fish-derived zoonotic trematode infections in Gia Vien district, NinhBinh province, Vietnam. *Parasit Vectors.* 8(1):21.
- Huzmi H, Ina-Salwany MY, Natrah FMI, Syukri F, Karim M. 2019. Strategies of controlling vibriosis in fish. *Asian- Australasian J Anim Sci.* 7(5):513–521.
- Iregui CA, Comas J, Vasquez GMV, Verjan N. 2016. Experimental early pathogenesis of Streptococcus agalac- tiae infection in red tilapia Oreochromis spp. *J Fish Dis.* 39(2):205–215.
- Jin L, Chen Y, Yang W, Qiao Z, Zhang X. 2020. Complete genome sequence of fish-pat- hogenic Aeromonas hydro- phila HX-3 and a comparative analysis: insights into virulence factors and quorum sensing . *Sci Rep.* 10(1):15479.
- Jones SRM. 2015. Transmission dynamics of foodborne par- asites in fish and shellfish. In: Foodborne parasites in the food supply web occurrence and control. Woodhead Publishing: Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, 293–315.
- Jun L, Woo YS. 2003. Pathogenicity of Vibrio in fish. *J Ocean Univ China.* 2(2):117–128.
- Kerie Y, Nuru A, Abayneh T. 2019. Edwardsiellasppecies infection in fish population and its status in Ethiopia. *J Fish Aquacult.* 10:2.
- Lassen SJ, Ethelberg S, Bjorkman JT, Jensen T, Sørensen G, Kvistholm Jensen A, Muëller L, Nielsen EM, Mølbak K. 2016. Two Listeria outbreaks caused by smoked fish con- sumption-using whole-genome sequencing for outbreak investigati- ons . *Clin Microbiol Infect.* 22(7):620–624.
- Lehane L, Rawlin GT. 2000. Topically acquired bacterial zoonoses from fish: a review. *Med J Aust.* 173(5): 256–259.
- Leung KY, Wang Q, Yang Z, Siame BA. 2019. Edwardsiella piscicida: a versatile emerg- ing pathogen of fish. *Virulence.* 10(1):555–567.
- Marban-Castro E, Mattar S, Gonzalez Tous M. 2019. Reemerging zoonoses under the ‘One Health’ approach. *Magazine MVZ Cordoba.* 24(3):7280–7284. [Mismatch
- Marsh Z, Shah MP, Wikswo ME, Barclay L, Kisselburgh H, Kambhampati A, Cannon JL, Parashar UD, Vinje J, Hall AJ. 2018. Epidemiology of foodborne Norovirus

- out- breaks - United States, 2009-2015. *Food Saf (Tokyo)*. 6(2):58–66.
- Meurens F, Dunoyer C, Fourichon C, Gerdts V, Haddad N, Kortekaas J, Lewandowska M, Monchatre-Leroy E, Summerfield A, WichgersSchreur PJ, et al. 2021. Animal board invited review: risks of zoonotic disease emergence at the interface of wildlife and livestock systems. *Animal*. 15(6):100241.
- Nguyen TH, Dorny P, Nguyen TTG, Dermauw V. 2021. Helminth infections in fish in Vietnam: a systematic review. *Int J Parasitol Parasites Wildl*. 14:13–32.
- Nielsen JJ, Blomberg B, Gaïni S, Lundemoen K. 2018. Aortic valve endocarditis with *Erysipelothrix rhusiopathiae*: A rare zoonosis. *Infect Dis Rep*. 10(3):7770.
- Nieuwenhuizen NE. 2016. Anisakis - immunology of a food- borne parasitosis. *Parasite Immunol*. 38(9):548–557.
- Novotny L, Dovorska L, Lorencova A, Beran V, Pavik I. 2004. Fish: a potential source of bacterial pathogens for human beings. *Vet Med J*. 49(9):343–358.
- Obaidat MM, Salman AEB, Lafi SQ. 2015. Prevalence of *Staphylococcus aureus* in imported fish and correlations between antibiotic resistance and enterotoxigenicity. *J Food Prot*. 78(11):1999–2005.
- Odeyemi OA, Ahmad A. 2017. Antibiotic resistance profiling and phenotyping of *Aeromonas* species isolated from aquatic sources. *Saudi J Biol Sci*. 24(1):65–70.
- Oliveira RV, Peixoto PG, Ribeiro DS, Araujo MC, do Santos CTB, Hayashi C, Pedreira M, Pelli A. 2014. *Klebsiella pneumoniae* as a main cause of infection in *NishikigoiCyprinus carpio* (Carp) by inadequate handling. *Braz J Vet Pathol*. 7(2):86–88.
- Phillips Savage ACN, Blake L, Suepaul R, McHugh O, Rodgers R, Thomas C, Oura C, Soto E. 2022. Piscine mycobacteriosis in the ornamental fish trade in Trinidad and Tobago. *J Fish Dis*. Jan 9. Epub ahead of print. PMID: 35000204. <https://doi.org/10.1111/jfd.13580>.
- Pomaranski EK, Griffin MJ, Camus AC, Armwood AR, Shelley J, Waldbieser GC, LaFrentz BR, Garcia JC, Yanong R, Soto E. 2020. Description of *Erysipelothrix piscisicarius* sp. nov., an emergent fish pathogen, and assessment of virulence using a tiger barb (*Puntigrus tetrazona*) infection model. *Int J Syst Evol Microbiol*. 70(2):857–867.
- Prueksapanich P, Piyachaturawat P, Aumpansub P, Ridditid W, Chaiteerakij R, Rerknimitr R. 2018. Liver fluke-associated biliary tract cancer. *Gut Liver*. 12(3):236–245.
- Puk K, Guz L. 2020. Occurrence of *Mycobacterium* spp. in ornamental fish. *Ann Agric Environ Med*. 27(4):535–539.
- Raissy M. 2017. Bacterial zoonotic disease from fish: a review. *J Food Microbiol*. 4(2):15–27.
- Ramos P. 2020. Parasites in fishery products – Laboratorial and educational strategies to control. *Exp Parasitol*. 211:107865.

- Regev Y, Davidovich N, Berzak R, Lau SCK, Scheinin AP, Tchernov D, Morick D. 2020. Molecular identification and characterization of *Vibrio* species and *Mycobacterium* species in wild and cultured marine fish from the Eastern Mediterranean Sea. *Microorganisms*. 8(6):863.
- Rukkawattanakul T, Sookrung N, Seesuy W, Onlamoon N, Diraphat P, Chaicumpa W, Indrawattana N. 2017. Human scFvs that counteract bioactivities of *Staphylococcus aureus* TSST-1. *Toxins (Basel)*. 9(2):50.
- Sabry M, Abd El-Moein K, Hamza E, Abdel Kader F. 2016. Occurrence of *Clostridium perfringens* types A, E, and C in fresh fish and its public health significance. *J Food Prot*. 79(6):994–1000.
- Sawadpanich K, Chansuk N, Boonroumkaew P, Sadaow L, Rodpai R, Sanpool O, Janwan P, Intapan PM, Maleewong W. 2021. An unusual case of gastric gnathostomiasis caused by *Gnathostoma spinigerum* confirmed by video gastroscopy and morphological and molecular identification. *Am J Trop Med Hyg*. 104(6):2050–2054.
- Scholz T, Kuchta R. 2016. Fish-derived, zoonotic cestodes (*Diphyllobothrium* and relatives) in cold climates: a never-ending story of neglected and (re)-emergent parasites. *Food Waterborne Parasitol*. 4:23–38.
- Shamsi S. 2014. Recent advances in our knowledge of Australian anisakid nematodes. *Int J Parasitol Parasites Wildl*. 3(2):178–187.
- Shamsi S. 2016. Seafood-borne parasitic diseases in Australia: how much do we know about them? *Microbiol Aust*. 37(1):27–29.
- Shamsi S. 2019. Seafood-borne parasitic diseases: a “One- Health” approach is needed. *Fishes*. 4(1):9.
- Shamsi S. 2020. Seafood-borne parasites in Australia: human health risks, fact or fiction? *Microbiol Aust*. 41(1): 33–37.
- Shamsi S, Butcher AR. 2011. First report of human anisakidosis in Australia. *Med J Aust*. 194(4):199–200.
- Shamsi S, Sheorey H. 2018. Seafood-borne parasitic diseases in Australia: are they rare or underdiagnosed? *Intern Med J*. 48(5):591–596.
- Shamsi S, Steller E, Zhu X. 2021. The occurrence and clinical importance of infectious stage of *Echinocephalus* (Nematoda: Gnathostomidae) larvae in selected Australian edible fish. *Parasitol Int*. 83:102333.
- Shamsi S, Suthar J. 2016. A revised method of examining fish for infection with zoonotic nematode larvae. *Int J Food Microbiol*. 227:13–16.
- Shreef K, Saleem M, Saeed MA, Eissa M. 2017. Gastrointestinal basidiobolomycosis: an emerging and a confusing disease in children (a multicenter experience). *Eur J Pediatr Surg*. 28(2):194–199.
- Skowron K, Wiktorczyk N, Grudlewska K, Wałęcka-Zacharska E, Paluszak Z, Kruszewski S, Gospodarek-Komkowska E. 2019. Phenotypic and genotypic evaluation of *Listeria monocytogenes* strains isolated from fish and fish processing

- plants. *Ann Microbiol.* 69(5): 469–482.
- Smith SA. 2011. Working with fish, limiting zoonotic diseases. *Global Aquaculture Advocate*. www.aquaculturealliance.org.
- Sohn WM, Na BK, Cho SH, Ju JW, Kim CH, Hwang MA, No KW, Park JH. 2021. Prevalence and infection intensity of zoonotic trematode metacercariae in fish from Soyang-cheon (stream), in Wanju-gun, Jeollabuk-do, Korea. *Korean J Parasitol.* 59(3):265–271.
- Tran AKT, Doan HT, Do AN, Nguyen VT, Hoang SX, Le HTT, Hoang HT, Le NH, Le QBT, Le TA. 2019. Prevalence, species distribution, and related factors of fish-derived trematode infection in NinhBinh Province, Vietnam. *Biomed Res Int.* 30:8581379.
- Traore O, Nyholm o, Siitonen A, Bonkougou IJO, Traore AS, Barro N, Haukka K. 2015. Prevalence and diversity of *Salmonella enterica* in water, fish and lettuce in Ouagadougou, Burkina Faso. *BMC Microbiol.* 15:151.
- Valle J, Lopera E, Sanchez ME, Lerma R, Ruiz JL. 2012. Spontaneous splenic rupture and Anisakis appendicitis presenting as abdominal pain: a case report. *J Med Case Rep.* 6:114.
- Weir M, Rajic A, Dutil L, Cernicchiaro N, Uhland FC, Mercier B, Tusevliak N. 2012. Zoonotic bacteria, antimicrobial use and antimicrobial resistance in ornamental fish: a systematic review of the existing research and survey of aquaculture-allied professionals. *Epidemiol Infect.* 140(2): 192–206.
- Williams M, Hernandez-Jover M, Shamsi S. 2020. A critical appraisal of global testing protocols for zoonotic parasites in imported seafood applied to seafood safety in Australia. *Foods.*9(4):448.
- Williams M, Hernandez-Jover M, Shamsi S. 2022. Parasites of zoonotic interest in selected edible freshwater fish imported to Australia. *Food Waterborne Parasitol.* 26: e00138.
- Wrobel A, Leo JC, Linke D. 2019. Overcoming fish defense: the virulence factors of *Yersinia ruckeri*. *Genes.* 10(9):700.
- You HJ, Lee JH, Oh M, Hong SY, Kim D, Noh J, Kim M, Kim BS. 2021. Tackling *Vibrio parahaemolyticus* in ready-to-eat raw fish flesh slices using lytic phage VPT02 isolated from market oyster. *Food Res Int.* 150(Pt A):110779.
- Yu JE, Cho MY, Kim JW, Kang HY. 2012. Large antibiotic-resistance plasmid of *Edwardsiella ictaluri* contributes to virulence in fish. *MicrobPathog.* 52(5):259–266.
- Zadoks RN, Barkham T, Crestani C, Nguyen NP, Sirmanapong W, Chen SL. 2020. Population growth, climate change and intensification of the aquaculture industry as drivers of invasive disease emergence in humans in Southeast Asia. The 6th World One Health Congress, 30 October–3 November 2020 Virtual meeting.
- Ziarati M, Zorriehzahra MJ, Rezaei H. 2018. Streptococcus as an emerging bacterial disease in ornamental fish. In: The second National Conference on Ornamental

Fish, 18–19 Feb, Mahalat, Iran.

Ziarati M, Zorriehzahra MJ, Hassantabar F, Mehrabi Z, Dhawan M, Sharun K, Emran TB, Dhama K, Chaicumpa W, Shamsi S. Zoonotic diseases of fish and their prevention and control. *Veterinary Quarterly*. 2022 Dec 2;42(1):95-118.

Zorriehzahra MEJ, Mehrabi MR, Nazari A. 2014. Can viral nervous necrosis (VNN) disease be considered as a new invasion or new zoonotic disease? Assessing the zoonotic potential of aquatic animal diseases. In: 9th International Symposium on Viruses of Lower Vertebrates, 1–4 Oct 2014, Malaga, Spain.

Zorriehzahra MJ, Talebi M. 2021. Introduction of bacterial and viral zoonotic diseases of humans and aquatic animals. 4th Congress of Hyrcania Medical Laboratory, Ministry of Health and Medical Education of Iran, Golestan University of Medical Sciences.